



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Fernandes Figueira
Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher**

**"Estudo da Efetividade do Tratamento da Osteogênese Imperfeita
com Pamidronato Dissódico no Instituto Fernandes Figueira/Fundação
Oswaldo Cruz – Centro de Referência para Osteogênese Imperfeita do
Rio de Janeiro."**

AUTOR: Cecília Oliveira Barbosa

**Rio de Janeiro
Setembro de 2006.**



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Fernandes Figueira
Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher**

**"Estudo da Efetividade do Tratamento da Osteogênese Imperfeita
com Pamidronato Dissódico no Instituto Fernandes Figueira/Fundação
Oswaldo Cruz – Centro de Referência para Osteogênese Imperfeita do
Rio de Janeiro."**

AUTOR: Cecília Oliveira Barbosa

Dissertação apresentada à Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Saúde Materno-Infantil.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Juan Clinton Llerena Jr.

**Rio de Janeiro
Setembro de 2006.**

Ao meu querido pai, que lançou as bases para a existência deste trabalho e para a pessoa, filha, médica e esposa que hoje sou. Um exemplo que tento seguir, com orgulho, desde o primeiro dia na Faculdade de Medicina.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes com Osteogênese Imperfeita, sem os quais não haveria este trabalho;

À Fátima e ao José Carlos, da ABOI-RJ, presentes, prestativos e eficientes a qualquer hora;

Ao meu marido, querido companheiro de todos os momentos, que abdicou da minha presença em diversas vezes durante estes dois anos de estudo e trabalho, e a quem amo demais;

Aos meus pais, a quem agradeço pelo que sou, e cujo amor incondicional é o conforto sempre presente;

A minha avó Maria, pela confiança e pelas expectativas muitas vezes inalcançáveis;

Aos meus avós João e Regina (que Deus a tenha!), pelo exemplo de vida;

Aos meus irmãos (de fato e de afeto), amigos e companheiros de hoje e sempre;

Ao meu orientador, aos professores do Mestrado Profissional e membros da banca, pelas valorosas contribuições na construção deste trabalho e do conhecimento que hoje tenho;

À Neide, da Biblioteca do IFF, pela ajuda tão pronta e eficaz nos pedidos de última hora;

A toda a turma do Mestrado Profissional 2004, aos membros da Secretaria Acadêmica e aos meus companheiros e amigos do Centro de Genética Médica José Carlos Cabral de Almeida – já sinto muita falta de todos vocês!

RESUMO

A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma doença genética caracterizada por fragilidade óssea e osteopenia, secundária a defeito no colágeno tipo I. Os pacientes apresentam múltiplas fraturas, dor óssea crônica e limitação funcional progressiva. *Objetivo:* avaliar a efetividade do tratamento da OI com Pamidronato Dissódico (PD). *Pacientes e métodos:* 61 pacientes (01 dia-21 anos) foram incluídos de abr/2002 a dez/2004 em um programa do Ministério da Saúde para tratamento da OI, no Instituto Fernandes Figueira, através de infusões venosas com PD em internações eletivas. Foram avaliados 47 pacientes com no mínimo 1 ano de tratamento e/ou dose cumulativa de 7,5mg/kg de PD (1,5mg/kg no primeiro ciclo para todos os pacientes, sendo a dose repetida a cada 2 meses para menores de 2 anos e aumentada para 3mg/kg a cada 4 meses para os maiores de 2 anos). A cada internação foram efetuadas dosagens séricas de cálcio iônico, fósforo, creatinina e fosfatase alcalina. Radiografias de esqueleto e densitometria óssea foram obtidas antes do início das infusões e em intervalos de 6 e 12 meses respectivamente. Todos os pacientes receberam suplementação oral diária de cálcio e vitamina D. Avaliação das habilidades motoras e seguimento clínico foram efetuados ao longo do tratamento. *Resultados:* Densidades minerais ósseas total e lombar (DMO) aumentaram 1,6% ($p=0,38$) e 19% ($p<0,01$) respectivamente, quando comparadas com o valor basal após 1,5 anos (0,4 – 3,3). Conteúdo mineral ósseo total (CMO) aumentou 12,4% ($p<0,0001$). A taxa anual de fraturas diminuiu de 3,0 fraturas/ano (fr/a) pré-tratamento para 0,6 fr/a após 2,5 anos (0,3 – 4,3) ($p<0,0001$). Nos portadores de OI do tipo III com mais de 1,5 anos no início do tratamento houve tendência ao aumento da capacidade de deambulação nestes 2,5 anos ($p=0,07$). A maioria dos pacientes (91%)

referiu remissão da dor óssea no mesmo período ($p < 0,0001$). Resultados mais expressivos foram observados nas menores faixas etárias e nas formas clínicas mais graves. Reação transitória aguda a infusão do PD foi observada em 90% dos pacientes no primeiro ciclo; hipocalcemia transitória assintomática também foi identificada como efeito colateral relacionado à infusão. Foi necessária redução da suplementação de cálcio em um dos pacientes devido a urolitíase. Não houve modificação no crescimento ou na consolidação óssea pós-fratura. *Conclusão:* Os resultados preliminares do tratamento da OI com bisfosfonatos, conforme realizado no IFF, mostram que o programa é efetivo, uma vez que há aumento da densidade e do conteúdo minerais ósseos, tendência à melhoria da capacidade funcional dos portadores das formas mais graves de OI, além da diminuição significativa da quantidade de fraturas e, especialmente, da dor óssea.

ABSTRACT

Osteogenesis Imperfecta (OI) is a congenital disorder of type I collagen clinically characterized by bone fragility and osteopenia. Children have multiple fractures, chronic bone pain and progressive functional disability in severe forms. *Objective:* to evaluate the effectiveness of Pamidronate Dissodium (PD) treatment in children with OI as part of a public health program in Fernandes Figueira Institute, RJ, Brazil. *Patients and methods:* 61 patients (01 day – 21 years) were enrolled from apr/2002 to dec/2004 to receive cyclic infusions of PD in elective admissions. Forty-seven had at least 1y or the cumulative dose of 7,5mg/kg/y of PD (1,5mg/kg for all patients and repeated each 2 months for infants up to 2yr; the dosage was increased to 3mg/kg each 4 months for children older than 2yr) by May, 2006. Serum calcium, creatinine, alkaline phosphatase and phosphate were measured before each cycle. Bone densitometry and skeletal X-rays were obtained at baseline and at 12 and 6 months' interval, respectively. All children received daily oral supplementation of calcium and vitamin D. Functional and clinical follow-up were performed during the treatment period. *Results:* Total and lumbar bone mineral density (BMD) increased 1,6% ($p=0,38$) and 19% ($p<0,01$), respectively, compared with baseline values, after 1,5yr (0,4 – 3,3) of treatment. Total bone mineral content (BMC) increased 12,4% ($p<0,0001$). Fracture rate decreased from 3,0 fractures/year (fr/y) before treatment to 0,6 fr/y in 2,5 yrs' (0,3 – 4,3) time ($p<0,0001$). There was a trend toward significant increase of walking abilities for those with OI type III who were older than 1,5years in the first admission in these 2,5 years of treatment ($p=0,07$). Most children (91%) reported no more bone pain in this same period's follow-up. Side effects were the overall reported transient acute phase reaction in the first cycle

(90%) and asymptomatic hypocalcaemia (100%). One child needed to reduce calcium supplementation because of urolithiasis. There was no influence on growth or bone healing. *Conclusions:* by these preliminary results, Brazilian Ministry of Health's Program for OI Treatment with Bisphosphonates seems to be effective as long as it promotes BMD and BMC increases, tendency towards functional abilities' improvement, and decreases fracture rate and bone pain.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABOI – Associação Brasileira de Osteogênese Imperfeita
AD – Alendronato Dissódico
Ca²⁺, Ca – cálcio (íon)
CGM – Centro de Genética Médica Dr. José Carlos Cabral de Almeida
cm – centímetro
CMO – conteúdo mineral ósseo
CROI – Centro de Referência para Osteogênese Imperfeita
CTx – extermidade carboxi-terminal do colágeno
DMO₁ – densidade mineral óssea da coluna lombar
DMOt – densidade mineral óssea total
EAS – elementos anormais do sedimento (urinário)
F – sexo feminino
Fe²⁺ – ferro (íon)
FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz
FPP sintase – *farnesyl diphosphate synthase*
g – grama
h – hora
IFF – Instituto Fernandes Figueira
INAMPS – Instituto Nacional de Assistência Médica e Previdência Social
INTO – Instituto Nacional de Traumatologia-Ortopedia
kg – kilograma
l – litro
M – sexo masculino
m² – metro quadrado
mg – miligrama
Mg²⁺ – magnésio (íon)
mmol - milimol
MS – Ministério da Saúde
NCHS – *National Centre for Health Statistics*
NTx – extermidade amino-terminal do colágeno
OI – Osteogênese Imperfeita
P – fósforo

PD – Pamidronato dissódico

PTH – paratormônio (hormônio da paratireóide)

RJ – Rio de Janeiro

RX – radiografia simples

SUS – Sistema Único de Saúde

UI – unidade internacional

USG – ultra-sonografia

LISTA DE QUADROS

1. Idade no início do tratamento de acordo com o tipo de OI;	pág.18
2. Local de moradia;	pág.18
3. Casos familiares de acordo com o tipo de OI;	pág.19
4. Fraturas ao nascimento de acordo com o tipo de OI;	pág.19
5. Idade da primeira fratura de acordo com o tipo de OI;	pág.19
6. Idade dos pacientes quando foi feito o diagnóstico de OI de acordo com o tipo;	pág.20
7. Relato de dor óssea antes do tratamento de acordo com o tipo de OI;	pág.20
8. Prática de fisioterapia antes da entrada no Programa do CROI-RJ de acordo com o tipo de OI;	pág.20
9. Pacientes com 6 anos ou mais que freqüentavam escola antes do início do tratamento segundo o tipo de OI;	pág.21
10. Presença de atraso escolar nos pacientes que freqüentavam escola de acordo com o tipo de OI;	pág.21
11. Capacidade de deambulação antes do tratamento dos pacientes maiores de 1,5 anos de acordo com o tipo de OI;	pág.21
12. Variação de CMO e DMO após o tratamento com PD no CROI-RJ;	pág.27
13. Variação da funcionalidade após o tratamento com PD no CROI-RJ;	pág.30
14. Variação da funcionalidade após o tratamento com PD no CROI-RJ segundo escala motora resumida;	pág.31
15. Presença de dor óssea antes e após o tratamento com PD no CROI-RJ;	pág.32
16. Variação de taxa de fraturas, escala motora e dor óssea após o tratamento com PD no CROI-RJ;	pág.33
17. Variações de peso e estatura após o tratamento com PD no CROI-RJ;	pág.34
18. Resumo dos principais desfechos avaliados nos pacientes do CROI-RJ (total e por faixas etárias);	pág.38
19. Resumo dos principais desfechos avaliados nos pacientes do CROI-RJ (total, por tipo de OI e formas mais graves);	pág.39
20. Idade no início do tratamento de acordo com o sexo;	pág.84
21. Presença de escleróticas azuladas (ao nascimento) segundo os pais de acordo com o tipo de OI;	pág.84
22. Presença de Dentinogênese Imperfeita de acordo com o tipo de OI;	pág.84

23. Presença de surdez (segundo os pais) nos pacientes com 6 anos ou mais de acordo com o tipo de OI; pág.85
24. Pacientes que realizaram cirurgias ortopédicas antes do início do tratamento no CROI-RJ segundo o tipo de OI; pág.85
25. Presença de frouxidão ligamentar de acordo com o tipo de OI; pág.85
26. Presença de assimetria de membros inferiores antes do tratamento de acordo com o tipo de OI; pág.86
27. Presença de deformidade de membros inferiores antes do tratamento de acordo com o tipo de OI; pág.86
28. Presença de deformidade de membros superiores antes do tratamento de acordo com o tipo de OI; pág.86
29. Presença de desvio de coluna antes do tratamento de acordo com o tipo de OI e pág.87
30. Alguns dados dos pacientes incluídos no Programa do CROI-RJ que foram analisados neste estudo. pág.88

LISTA DE GRÁFICOS E FIGURAS

- Gráfico 1: Variação de CMO em relação ao esperado para sexo e idade dos pacientes tratados no CROI-RJ; pág.24
- Gráfico 2: Variação de DMO_t em relação ao esperado para sexo e idade dos pacientes tratados no CROI-RJ; pág.25
- Gráfico 3: Variação de DMO_1 em relação ao esperado para sexo e idade dos pacientes tratados no CROI-RJ; pág.26
- Gráfico 4: Variação das taxas de fraturas individuais dos pacientes tratados no CROI-RJ de acordo com o tipo de OI; pág.30
- Gráfico 5: Variação do score funcional dos pacientes maiores de 1,5 anos no início do tratamento no CROI-RJ de acordo com o tipo de OI; pág.31
- Gráfico 6: Presença de dor óssea antes e após o tratamento no CROI-RJ; pág.32
- Gráfico 7: Conteúdo Mineral Ósseo feminino segundo aferições realizadas antes da entrada no programa do CROI-RJ e ao longo do tratamento, comparados com as referências para sexo e idade de crianças normais e com OI; pág.55
- Gráfico 8: Conteúdo Mineral Ósseo masculino segundo aferições realizadas antes da entrada no programa do CROI-RJ e ao longo do tratamento, comparados com as referências para sexo e idade de crianças normais e com OI; pág.56
- Gráfico 9: Densidade Mineral Óssea total feminina segundo aferições realizadas antes da entrada no programa do CROI-RJ e ao longo do tratamento, comparados com as referências para sexo e idade de crianças normais e com OI; pág.59
- Gráfico 10: Densidade Mineral Óssea total masculina segundo aferições realizadas antes da entrada no programa do CROI-RJ e ao longo do tratamento, comparados com as referências para sexo e idade de crianças normais e com OI; pág.60

Figura 1: Estrutura do colágeno; pág.xxiv

Figura 2: Esquema da síntese óssea em indivíduos normais e com OI; pág.xxvi

Figura 3: Esquema do crescimento ósseo e da massa óssea corporal total em indivíduos normais e com OI na infância, na adolescência e na fase adulta; pág.xxvii

Figura 4: Densitometria óssea da coluna lombar de paciente com Osteogênese Imperfeita pré e pós-tratamento e pág.27

Figura 5: Paciente do CROI-RJ no momento da primeira internação e após o terceiro ciclo de PD. pág.32

SUMÁRIO

1 – Introdução	xviii
1.1 – Definição	xxii
1.2 – Alguns aspectos fisiopatológicos da OI	xxiii
1.3 – Classificação	xxviii
1.4 – Diagnóstico	xxx
1.5 – Tratamento	xxxix
1.5.1 – Efeitos Adversos	xxxviii
1.6 – O Sistema Único de Saúde Brasileiro	xli
1.7 – O Centro de Referência para Tratamento da Osteogênese Imperfeita no RJ – CROI-RJ – IFF/FIOCRUZ	xlii
1.7.1 – O Programa do CROI-RJ – Passado, Presente e Perspectivas Futuras	xliv
2 – Justificativa	1
3 – Objetivo	4
3.1 – Geral	4
3.2 – Específicos	4
4 – Hipótese	6
5 – Materiais e Métodos	7
5.1 – Sujeitos da Pesquisa	7
5.2 – Protocolo de Tratamento	8
5.3 – Fontes dos Dados	10
5.4 – Critérios de Inclusão	10
5.5 – Critérios de Exclusão	11
5.6 – Desfechos Principais	12
5.7 – Desfechos Secundários	13
5.8 – Efeitos Adversos	13
5.8.1 – Efeitos adversos a curto prazo	13
5.8.2 – Efeitos adversos a longo prazo	14

5.9 – Análise dos Dados	14
6 – Questões Éticas	16
7 – Resultados	17
7.1 – Os Pacientes do CROI-RJ	17
7.2 – Conteúdo Mineral Ósseo (CMO)	23
7.3 – Densidade Mineral Óssea (DMO)	24
7.4 – Taxa de Fraturas	28
7.5 – Avaliação Funcional (escala de mobilidade)	28
7.6 – Dor Óssea	29
7.7 – Antropometria (peso e estatura)	33
7.8 – O início precoce do tratamento	34
7.9 – Efeitos Adversos	36
8 – Discussão	40
8.1 – O Protocolo de Tratamento do CROI-RJ	41
8.1.1 – Os Efeitos Adversos	42
8.2 – Os Pacientes do CROI-RJ	43
8.3 – Os Desfechos Principais	53
8.3.1 – Conteúdo Mineral Ósseo	53
8.3.2 – Densidade Mineral Óssea Total	56
8.3.3 – Densidade Mineral Óssea Lombar	61
8.3.4 – Taxa de Fraturas	63
8.3.5 – Avaliação Funcional	65
8.3.6 – Antropometria	68
8.3.7 – Dor Óssea	68
8.4 – O início precoce do tratamento	69
9 – Considerações Finais e Conclusões	71
9.1 – Limitações do Programa de Tratamento para Osteogênese Imperfeita no CROI-RJ	71
9.2 – A interrupção do tratamento	73
9.3 – A eficiência do programa	76
9.4 – Conclusões	78

10 – Referências Bibliográficas	80
11 – Apêndice	84
12 – Anexos	90
12.1 – Portaria 2305 do Ministério da Saúde	90
12.2 – Fichas de Cadastro e Acompanhamento Ambulatorial	96
12.3 – Escalas de Mobilidade	105

1 – INTRODUÇÃO

A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma doença geneticamente determinada que afeta cerca de 1:20.000 indivíduos ao nascimento (Orioli et al, 1986). Sua principal característica clínica é a fragilidade óssea. Nas formas mais graves e sem intervenção, costuma evoluir com múltiplas fraturas, deformidade óssea e óbito. Causa dor importante nos seus portadores e, na maioria das vezes, leva à incapacidade funcional.

O tratamento com base nas cirurgias e/ou intervenções ortopédicas para correção das fraturas e deformidades data de há muitos anos. A utilização de drogas como os bisfosfonatos, com a capacidade de aumentar a resistência do osso e diminuir, portanto, a incidência das fraturas (e suas complicações) é bem mais recente, tendo sido publicada a primeira série de casos, com resultados promissores, em 1998 (Glorieux et al, 1998). Desde então, vários centros, em diversos países, vêm adotando este tipo de terapia medicamentosa e confirmando os benefícios indicados nos trabalhos iniciais.

O Instituto Fernandes Figueira (IFF) é a unidade técnico-científica (materno-infantil) da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), vinculada ao Ministério da Saúde (MS), que conta, atualmente, com um hospital de perfil terciário a serviço da população. Possui em sua estrutura física 135 leitos (entre Neurocirurgia, Cirurgia Pediátrica, Unidade de Pacientes Graves – Pediatria, Unidade Intermediária – Pediatria, Pediatria, Doenças Infecciosas e Parasitárias, Ginecologia, Obstetrícia e Berçário) e dois andares de ambulatórios onde interna aproximadamente 4500 pacientes e realiza cerca de 120.000 consultas por ano, respectivamente.

O Centro de Genética Médica Dr. José Carlos Cabral de Almeida, formalmente estabelecido em 1989, tem importância fundamental na rotina do hospital, que é considerado atualmente referência para alto risco fetal e malformações congênitas no Estado do Rio de Janeiro (Guerra, 2005). Os alicerces do departamento, entretanto, foram lançados desde os idos de 1961, quando o mentor e fundador José Carlos Cabral de Almeida, médico endocrinologista de renome internacional, estabelecia as bases atuais da Genética Clínica no IFF/FIOCRUZ. Desde então, congregando profissionais advindos de várias áreas do conhecimento cujo compromisso de prática, ensino e investigação se voltem para a Genética Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher, a abordagem interdisciplinar vem se ampliando e consolidando ao longo do tempo, tornando-se uma marca distintiva do CGM. É atualmente considerado um centro de referência para diagnóstico e manejo das doenças genéticas no Rio de Janeiro e no Brasil, estando equipado com técnicas laboratoriais de última geração para pesquisa das aberrações cromossômicas humanas. Além disso, desenvolve trabalhos na área da genética psicossocial e estimula a criação de grupos de apoio para pais e indivíduos afetados por doenças genéticas, promovendo continuamente eventos no âmbito hospitalar em que se estimulam a discussão livre e a troca de experiências entre pais, pacientes e profissionais de saúde.

Até o ano de 2001, os pacientes com Osteogênese Imperfeita atendidos e acompanhados no CGM tinham como única possibilidade terapêutica os analgésicos comuns e o tratamento ortopédico das fraturas quando elas aconteciam, além da indicação da prática de exercícios físicos e fisioterapia para fortalecimento muscular e estabilização (sustentação) do esqueleto. Em termos preventivos, o senso comum indicava a suplementação de cálcio e vitamina D para “fortificação dos ossos” e a experiência

ensinava as famílias como e quando manipular os portadores para tentar reduzir a incidência das fraturas (e, com elas, das deformidades e limitações funcionais). Era realizado o aconselhamento genético para orientação das famílias acerca do risco de ocorrência de novos portadores e quais as gerações sob risco.

Paralelamente, em 1999, era oficialmente criada, em São Paulo, a ABOI (Associação Brasileira de *Osteogenesis Imperfecta*), associação de pais e portadores de OI, fundamentalmente, com o principal objetivo de

“(...) lutar pela melhoria da qualidade de vida dos portadores de OI, o que significa, essencialmente, produzir e divulgar informação de qualidade sobre a doença e seu tratamento e organizar os interessados para uma luta bem direcionada por seus direitos de cidadãos. A ABOI orienta seus associados, encaminha para tratamento e tem um Conselho Científico formado por médicos experientes que, voluntariamente, auxiliam nos casos mais complexos.” (www.aboi.org.br).

Idealizada por 3 pessoas e fundada com a participação de 50 membros, a ABOI conta hoje com cerca de 600 associados entre portadores (aproximadamente 400), familiares, amigos, médicos e outros profissionais de saúde. Como outras associações de pais e portadores de doenças raras em todo o mundo, utilizando-se da força da associação de profissionais médicos e do público leigo interessado (Terry e Boyd, 2001), a entidade iniciou no Brasil, tão logo teve conhecimento dos resultados promissores do tratamento com PD publicados por Glorieux em 1998, a luta pelo direito de receber a medicação no país.

A equipe de saúde do CGM, consciente da importância de apoiar os portadores de doenças raras e suas famílias na luta por melhores condições de vida e de tratamento, reconheceu, neste momento, a hora de entrar como adjuvante no processo de pleitear a implantação das condições necessárias para o tratamento da OI com a nova medicação no Brasil.

Em dezembro de 2001, ao fim de praticamente dois anos de sucessivas reuniões técnicas nas diversas esferas do poder público, é publicada a Portaria 2305 do Ministério da Saúde. Segundo esta, fica normatizado o tratamento da OI com bisfosfonatos de forma gratuita, descentralizada e de acesso universal, em 10 hospitais selecionados do SUS e distribuídos por 7 estados do Brasil. Tem início, então, em abril de 2002, o funcionamento do CROI-RJ no Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz, primeiro centro de referência a realizar gratuitamente o tratamento da Osteogênese Imperfeita com pamidronato dissódico dentro do Sistema Único de Saúde no Brasil.

O Brasil é um país de dimensões continentais, sendo sua população atualmente calculada em 186.895.720 habitantes. Apenas no Estado do Rio de Janeiro, dados de 2005 mostram um número estimado de 15.383.407 habitantes divididos por 92 municípios, em uma área de 43.696,054 km² (www.ibge.gov.br). Quando comparado com países como a Suécia, em que a população total não ultrapassava os 10 milhões de habitantes em 2002, ou Canadá e Holanda em que a população girava entre 10 e 50 milhões de habitantes neste mesmo período, torna-se fácil compreender a magnitude e as dificuldades de uma ação de saúde pública como foi a criação dos CROIs no Brasil. Em função disso, como será visto a seguir, vários foram os ajustes, as alterações e/ou

adaptações que se fizeram necessários a partir do protocolo original previsto quando da publicação da Portaria 2305 (2001) do MS. Desde 2002 até o pleno funcionamento do CROI-RJ, nos moldes atuais, passando pelos resultados obtidos nestes 4 anos de trabalho (até abril de 2006), discutir-se-á a efetividade deste programa e suas repercussões para os portadores de OI do Rio de Janeiro e para a população brasileira de um modo geral.

1.1 – A Osteogênese Imperfeita

Osteogênese Imperfeita é o nome dado ao grupo heterogêneo de distúrbios herdados do metabolismo do colágeno tipo I caracterizado clinicamente por fragilidade óssea. A herança é autossômica dominante, na grande maioria dos casos, e são afetados cerca de 1:20.000 nascimentos (Orioli et al, 1986; Gorlin et al, 2001). A expressividade é bastante variável (MIM#266120), sendo comum encontrar indivíduos em uma mesma família com fenótipos bastante distintos. Além disso, considerando que já há mais de 300 mutações do colágeno do tipo I identificadas em pacientes com OI (Di Lullo et al, 2002), é impossível, da mesma forma, prever o genótipo específico a partir do quadro clínico apresentado. Além das fraturas, que podem ocorrer nas mais diversas idades (desde intra-útero), também podem estar presentes, nos portadores de OI, algumas das seguintes características: escleróticas azuladas, dentinogênese imperfeita (dentes opalescentes e frágeis com características radiológicas típicas), surdez tardia, baixa estatura e frouxidão cutânea e ligamentar. Nas formas mais graves e sem intervenção, é comum a evolução com deformidade óssea, incapacidade funcional e óbito.

1.2 – Alguns Aspectos Fisiopatológicos da Osteogênese Imperfeita

A estrutura molecular das fibras de colágeno do tipo I, a principal proteína da matriz orgânica extracelular do tecido ósseo humano, já é conhecida de longa data. São formadas pela associação de várias moléculas de colágeno do tipo I e um número bastante reduzido de outros tipos de colágeno (V e V/XI) e de outras proteoglicanas encontradas na matriz extra-celular (fibromodulina, decorina, ácido hialurônico) (Glorieux et al, 2003). Cada molécula de colágeno do tipo I, por sua vez, é composta por uma tripla hélice heterotrimérica contendo duas cadeias polipeptídicas de pró-colágeno alfa1 e uma de pró-colágeno alfa2. De importante significado é a seqüência dos aminoácidos encontrada em ambos os tipos de pró-colágeno, caracterizada por trincas de glicina – X – Y (em que X e Y freqüentemente são prolina e/ou lisina) repetidas do início ao fim. A importância desta seqüência advém do fato de que a glicina é o menor aminoácido existente, não-ramificado, permitindo assim uma maior compactação da molécula nos locais em que está presente. Além disso, contribui também para a estabilidade da tripla hélice a hidroxilação de vários dos resíduos de lisina e prolina nas posições X e Y, que alteram a conformação da molécula protegendo-a da ação de várias proteases – fica assim sensível apenas a collagenases específicas que têm ação restrita sobre algumas ligações peptídicas (figura 1).

Nos pacientes com OI do tipo I de Sillence (ver classificação, abaixo), a mutação na molécula do colágeno tipo I determina interrupção prematura da síntese protéica, levando, portanto, a um número reduzido de cadeias estruturalmente normais de pró-

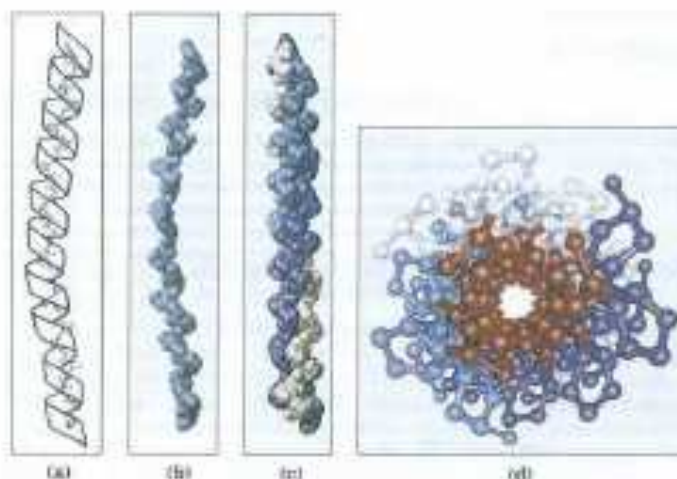


Figura 1: Estrutura do colágeno. A hélice do colágeno é uma estrutura secundária repetitiva única e característica desta proteína. A) Seqüência repetitiva tripeptídica Gly-X-Y adota uma estrutura orientada à esquerda com 3 resíduos por volta. B) Modelo espaço cheio da hélice do colágeno mostrada em A. C) Três destas hélices enrolam-se uma ao redor da outra em uma torção orientada à direita. D) A superhélice de 3 elementos do colágeno mostrada a partir de uma de suas extremidades, em uma representação bola-bastão. Os resíduos de glicina estão mostrados em vermelho. A glicina, devido ao seu pequeno tamanho, é necessária nas junções apertadas onde as 3 cadeias estão em contato.

(Figura retirada de Castro et al, 2000, p. 14)

colágeno I. Nas formas mais graves (tipos II, III e IV de Sillence), o tipo de mutação mais frequentemente encontrado leva à substituição de uma molécula de glicina por outro aminoácido de maior tamanho, o que dificulta a perfeita compactação da tripla hélice e a torna, assim, mais susceptível à clivagem enzimática. As fibras de colágeno encontradas nos ossos dos pacientes com OI dos tipos II, III e IV são menos estáveis, portanto, além de terem grande desorganização ao nível ultra-estrutural caracterizada por ampla variação do diâmetro ao longo de uma mesma fibra.

Além do colágeno anormal, há alteração também da parte mineral da matriz extracelular dos portadores de Osteogênese Imperfeita. As propriedades intrínsecas ao tecido ósseo são consequência da composição da matriz orgânica e do seu grau de mineralização (independente de massa óssea, forma ou das trabéculas ósseas) (Weber et al, 2006) e,

nos portadores de OI, a matriz óssea é hipermineralizada em relação à matriz do osso normal. Em um estudo para avaliar as propriedades mecânicas do osso na OI, Weber e colaboradores observaram aumento da dureza e da rigidez (módulo elástico) em relação aos controles. Na discussão do artigo, fundamentados no modelo de crescimento ósseo baseado nos mecanostatos, sugerem inclusive que esta maior rigidez em consequência da matriz hipermineralizada pode também contribuir para a manutenção da osteopenia e, conseqüentemente, para a fragilidade óssea nas crianças com Osteogênese Imperfeita. A matriz mais resistente à deformação levaria a uma falsa percepção, pelos sensores mecânicos nos osteócitos da matriz, de que não haveria necessidade de maior síntese óssea para a demanda mecânica imposta naquele momento.

Na prática clínica, quando se estuda o metabolismo ósseo na criança, no adolescente e no adulto com OI, comparado com o normal, observa-se que há, nas fases de crescimento acelerado (infância e puberdade), um estímulo aumentado à síntese óssea (maior número de osteoblastos jovens na superfície óssea) nos afetados (figura 2). Apesar disso, a quantidade de moléculas de colágeno do tipo I secretadas por estas células é inferior ao observados nos osteoblastos “normais”. Isso acontece porque o retículo endoplasmático rugoso tem um mecanismo de “controle de qualidade” que faz que este fique “inchado” com uma grande quantidade de moléculas anormais que são produzidas mas impedidas de serem liberadas para o citoplasma (Glorieux et al, 2003). Com o passar do tempo, esta hiperestimulação parece levar a um esgotamento das *stem cells*, resultando em diminuição do número dos osteoblastos na superfície óssea e conseqüente redução das unidades formadoras de osso observadas no portador de OI em relação ao indivíduo normal (Weber et al, 2006). Enquanto isso, a matriz óssea anormal continua estimulando os osteoclastos numa tentativa de reabsorver e eliminar o tecido

“defeituoso” identificado. O resultado observado, portanto, é que há praticamente uma anulação da produção aumentada do tecido ósseo (destinada ao crescimento na infância e na adolescência) pela intensa reabsorção constantemente deflagrada pela matriz anormal – causando assim um crescimento lento e insuficiente com variáveis graus de osteopenia em relação ao esperado para sexo e idade.

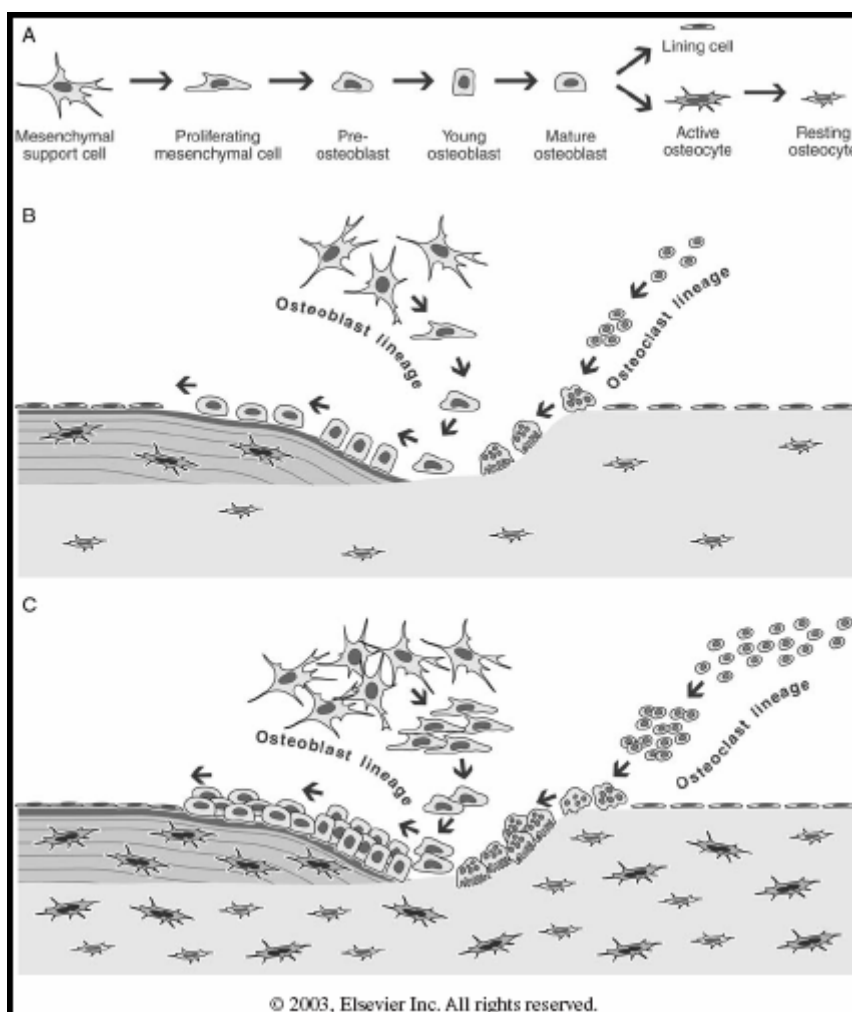


Figura 2: Esquema representando a síntese óssea em indivíduos normais e com OI. A) Seqüência de diferenciação dos osteoblastos e osteócitos desde as células mesenquimais precursoras encontradas na matriz óssea. B) Modelo do crescimento por remodelação observado na superfície do osso normal. C) Modelo representando a hiperestimulação dos osteoclastos no osso anormal da OI, acompanhada de hiperestimulação também da linhagem osteoblástica na tentativa de repor a deficiência do osso osteopênico.

(Figura retirada do livro de Glorieux et al, 2003.)

Após a puberdade, quando cessa o estímulo para o crescimento linear, há uma discreta redução da reabsorção óssea (um dos mecanismos de crescimento dos ossos longos) e toda a síntese (ainda hiperestimulada no portador de OI) passa a ser canalizada para a remodelação (mecanismo de crescimento dos ossos trabeculares e dos ossos longos do adulto). Nesta fase, portanto, há uma visível melhora da fragilidade esquelética com aumento da massa óssea e conhecida redução da taxa de fraturas. Os portadores de OI tipo I, a partir deste momento, podem ter um esqueleto praticamente normal, sendo detectada por vezes apenas discreta osteopenia na região da coluna lombar (figura 3).

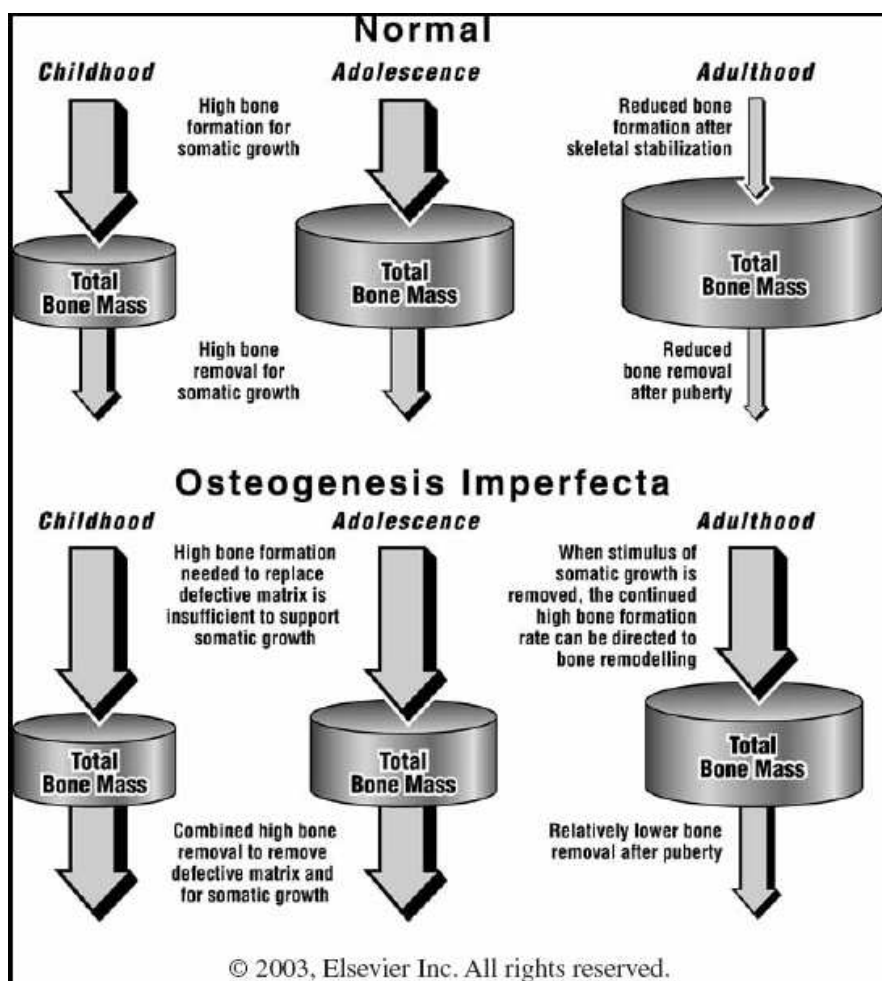


Figura 3: Representação esquemática do crescimento ósseo e da massa óssea corporal total em indivíduos normais e com OI na infância, adolescência e na fase adulta. Explicação mais detalhada no corpo do texto.

(Figura retirada do livro de Glorieux et al, 2003.)

1.3 – A Classificação da Osteogênese Imperfeita

Há, atualmente, grande discussão a respeito da classificação das Osteogêneses Imperfeitas (Roughley et al, 2003; Plotkin, 2004). A primeira proposta, feita por Looser em 1906, dividia a doença nas formas *congenita* e *tarda*, de acordo com a gravidade e o momento da apresentação (Baljet, 2002). Desde então, várias outras propostas já foram feitas, sendo a classificação de Silience e cols. (1979) a mais difundida e correntemente ainda utilizada pela maioria dos profissionais de saúde da comunidade científica.

Segundo esses autores, a OI seria dividida em 4 subgrupos principais, os tipos I a IV, sendo alguns deles subdivididos em A e B de acordo com algumas características do fenótipo e/ou de herança. É considerada, para fins de alocação nestes grupos, a gravidade das manifestações clínicas de apresentação e progressão da doença. Assim, os pacientes estariam distribuídos entre as formas leve (tipo I), moderadamente grave (tipo IV), grave (tipo III) e letal (tipo II). A classificação utilizada neste trabalho, adaptada desta, com algumas modificações propostas por Gorlin et al (2001) e Rauch e Glorieux (2003), pode ser observada na tabela 1, abaixo.

A classificação entre os grupos de número I e II é razoavelmente simples, restando uma maior dificuldade entre as formas moderada e grave. Ainda entre estes dois grupos, o moderado é o de maior heterogeneidade, visto que engloba todos os casos compatíveis com a vida que não podem ser classificados nos tipos I ou III.

Tabela 1: Classificação da Osteogênese Imperfeita.

Tipo de OI	Gravidade	Características clínicas principais
I	Leve, não deformante	Fragilidade óssea leve a moderada; altura normal ou levemente comprometida; escleras azuladas; perda auditiva.
	IA	Dentes normais.
	IB	Dentes opalescentes (dentinogênese imperfeita).
II	Letal no período perinatal	Fragilidade óssea muito grave: múltiplas fraturas de costelas e ossos longos ao nascimento; deformidade pronunciada; ossos longos alargados; baixa densidade dos ossos do crânio nas radiografias; escleras escuras.
III	Gravemente deformante	Fragilidade óssea moderada a grave: extrema baixa estatura; face triangular; escoliose grave; escleras acinzentadas; dentinogênese imperfeita.
IV	Deformidade moderada	Fragilidade óssea leve a moderada: baixa estatura moderada; escoliose leve a moderada; escleras normais ou acinzentadas (podem ser azuladas ou acinzentadas ao nascimento e até nos primeiros anos de vida); perda auditiva.
	IVA	Dentes normais.
	IVB	Dentes opalescentes (dentinogênese imperfeita).

(Adaptada de Gorlin et al (2001) e Rauch e Glorieux (2004)).

Tal diversidade clínica, já há algum tempo, vem fazendo que se identifiquem, com base em critérios radiológicos, histopatológicos e, mais recentemente, moleculares, variantes do tipo IV, ampliando a classificação com a inclusão dos tipos V, VI e VII (Roughley et al, 2003; Glorieux et al, 2000; Glorieux et al, 2002; Ward et al, 2002). Uma característica marcante deste grupo seria o fato de estas formas não estarem associadas a mutações do colágeno tipo I, o que ocasionou, recentemente, uma nova proposta de classificação das OI (Plotkin, 2004). Segundo ela, esses subtipos estariam incluídos no grande grupo das “síndromes que se assemelham a OI” (secundárias a mutações outras que não as do colágeno tipo I, identificadas ou não), enquanto apenas os tipos I a IV de Sillence, em que há mutação identificada do colágeno I, permaneceriam sob a denominação de OI.

Considerando que os pacientes atendidos no CROI-RJ não são submetidos a avaliação histopatológica do tecido ósseo ou análise molecular para pesquisa de mutações do colágeno, será considerada, para fins de classificação, no presente estudo, a definição de Sillence conforme publicada em 1979.

1.4 – O Diagnóstico da Osteogênese Imperfeita

O diagnóstico da OI é baseado, atualmente, em critérios clínicos e laboratoriais (exames complementares) (OMIM #166200, #166210, #166220, #166240, #259420), quais sejam:

- Árvore genealógica (heredograma): quando o paciente não é o primeiro caso na família, é comum se observarem outros afetados em diferentes gerações, característico do padrão mendeliano de herança autossômica dominante;
- Anamnese: histórico de fraturas; ultra-sonografia (USG) pré-natal; hérnias; dor óssea; choro constante; atraso de desenvolvimento motor, fragilidade dentária sem causa aparente, fragilidade vascular, sudorese excessiva, surdez tardia dentre outros;
- Exame físico: escleras azuladas (ao nascimento), deformidade óssea, *facies* típico, *cranio tabes*, baixa estatura, baixo peso, frouxidão ligamentar, limitação funcional;
- Radiografias simples (RX) de esqueleto: osteopenia, fraturas (recentes e antigas), deformidade óssea, ossos wormianos;
- Densitometria óssea: osteopenia ou osteoporose (idade, sexo etc.), principalmente na região da coluna lombar;

- Marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo: CTx, NTx, fosfatase alcalina (óssea), calcitonina, PTH, cálcio (Ca), fósforo (P) (Saraiva e Lazaretti-Castro, 2002);
- Biópsia óssea;
- Análise molecular: mutações do colágeno do tipo I.

É conhecido na literatura internacional que não há correspondência entre o tipo de OI (classificação de Sillence) e a resposta ao tratamento com bisfosfonatos, bem como também não há correlação genótipo-fenótipo¹ ou genótipo-resposta aos bisfosfonatos (Zacharin e Bateman, 2002). Assim sendo, os pacientes atendidos no CROI-RJ não são submetidos a biópsia óssea ou análise molecular como parte do processo diagnóstico ou como pré-requisito para indicação do tratamento com bisfosfonatos. São considerados para o diagnóstico os critérios clínicos e laboratoriais, sendo estes últimos os exames de RX, densitometria, alguns marcadores bioquímicos (Ca, P, fosfatase alcalina) e história familiar.

1.5 – O Tratamento da Osteogênese Imperfeita

O tratamento da OI atualmente é baseado na associação de fisioterapia, procedimentos cirúrgicos/ortopédicos (com utilização de órteses/próteses para correção e prevenção das fraturas e deformidades ósseas) e drogas que tentam minimizar ou corrigir a fragilidade óssea constitucional determinada pela doença (Cole, 2002). Os melhores

¹ Conforme já explicado anteriormente na seção 1.2, diferentes tipos de mutações estão associados à OI do tipo I ou aos tipos II, III e IV. Em cada um dos tipos clínicos de OI, entretanto, são várias as mutações encontradas, o que torna impossível estabelecer o genótipo específico a partir do exame clínico (fenótipo) do paciente. (Ver seção 1.2 acima).

resultados em termos de tratamento farmacológico, com real aumento de massa e densidade ósseas, têm sido os obtidos com o uso dos bisfosfonatos, conforme já relatado por vários estudos em diferentes centros hospitalares internacionais (Åström e Söderhäll, 2002; Arikoski et al, 2004; Adami et al, 2003; Rauch et al, 2002; Plotkin et al, 2000; Sakkars et al, 2004; Falk et al, 2003; DiMeglio et al, 2004; Rauch et al, 2003; Zacharin e Bateman, 2002). Em médio prazo, provocam alteração importante na história natural dos indivíduos com OI, mais evidente nas formas mais graves da doença, com redução significativa da dor óssea e da taxa de fraturas. A percepção de que determinam melhoria importante na qualidade de vida dos pacientes tratados parece universal.

Os bisfosfonatos são análogos estáveis do pirofosfato cujos principais efeitos biológicos são a ativação da calcificação (quando administrado em altas doses) e a inibição da reabsorção óssea (Fleisch, 1998). Estes compostos têm alta afinidade por cátions divalentes como Ca^{2+} , Mg^{2+} e Fe^{2+} , e daí sua grande capacidade de quelar o cálcio e a sua rápida ligação à superfície mineral óssea de hidroxiapatita nos locais de remodelação óssea ativa. A acidez local encontrada nas lacunas de reabsorção óssea sob os osteoclastos reduz a capacidade de quelar cálcio dos bisfosfonatos e, deste modo, eles são facilmente desligados da superfície de hidroxiapatita (Rogers, 2003).

Uma vez liberados nas lacunas de reabsorção, são prontamente internalizados pelos osteoclastos, onde vão exercer seu papel de inibição de crescimento intracelularmente. Estudos mais recentes mostram que este efeito inibitório é exercido de maneira intracelular e, no caso dos bisfosfonatos que contêm nitrogênio em sua estrutura, como o pamidronato e o alendronato, esta inibição se daria através da inibição da FPP sintase, uma enzima intracelular da via do mevalonato. Com este efeito, o osteoclasto perde a

capacidade de prenilar proteínas, sem as quais não consegue exercer sua atividade de reabsorção óssea. Um efeito secundário da ausência destas proteínas é a indução da apoptose dos osteoclastos, mas no caso dos bisfosfonatos do grupo do pamidronato este não parece ser o principal mecanismo de inibição da reabsorção óssea (Rogers, 2003).

O uso dos bisfosfonatos em humanos, para tratamento de doenças relacionadas ao osso, aos dentes e ao metabolismo do cálcio, data de há cerca de quatro décadas, quando foram identificados como análogos estáveis do pirofosfato e, portanto, passíveis de serem utilizados em seres vivos sem o risco de degradação pela hidrólise enzimática após administração oral ou parenteral (Fleisch, 1998). Inicialmente utilizado em adultos, é hoje o principal medicamento para as doenças relacionadas à osteoporose, como a observada após a menopausa feminina. Além disso, há muito se vem aproveitando seu efeito sobre o metabolismo do cálcio para o controle da hipercalcemia das síndromes paraneoplásicas, bem como para o tratamento da doença de Paget (Allgrove, 2002).

Em crianças, as doenças para as quais os bisfosfonatos vêm sendo indicados podem ser divididas em quatro grandes grupos, quais sejam: calcificação de partes moles (calcificação arterial infantil, miosite ossificante, dermatomiosite, pseudohipoparatiroidismo); hipercalcemias (relacionadas às neoplasias, à imobilização ou ao hiperparatiroidismo primário); osteoporose generalizada (osteogênese imperfeita, osteoporose juvenil idiopática, osteoporose induzida por esteróides, síndrome osteoporose-pseudoglioma, epidermólise bolhosa, hiperfosfatase) e doenças localizadas do tecido ósseo (doença de Gaucher, displasia poliostótica fibrosa de McCune Albright) (Allgrove, 2002). No caso específico da Osteogênese Imperfeita, os primeiros relatos de sua utilização são em casos isolados, desde o final da década de 1980 (Devogelaer et al,

1987; Huaux e Lokietek, 1988). A primeira série de casos, publicada em 1998 por Glorieux e cols., confirma os resultados benéficos apontados pelos estudos anteriores, sendo então seguida por várias outras, similares (Glorieux et al, 1998). (Tabela 2)

A maioria dos protocolos disponíveis na literatura utiliza o pamidronato dissódico por via endovenosa, em aplicações cíclicas, cujas periodicidade e dose variam de acordo com a idade da criança e com o centro em que é realizado o trabalho. Åström e Söderhäll (2002), uns dos pioneiros a relatarem a utilização do pamidronato dissódico para tratamento de crianças com OI, adotam aplicações mensais, em um único dia, de doses de 10 a 30mg/m² de superfície corporal (aumentada a cada três meses), podendo-se chegar à dose de 40mg/m² em alguns casos. Os pacientes fazem reposição oral diária ou em dias alternados de vitamina D e têm uma ingestão de cálcio adequada garantida pela dieta. A monitorização bioquímica e de marcadores do metabolismo ósseo é feita semestralmente nos dois primeiros anos, em seguida anualmente. Cálcio e fósforo são dosados antes e após a infusão do PD, bem como após três e 7 dias, até a estabilização do cálcio sérico – esta vigilância rigorosa está indicada com base no conhecido efeito hipocalcemiante do pamidronato dissódico quando aplicado por via endovenosa.

Tabela 2: Alguns estudos publicados na literatura avaliando séries de pacientes tratados com Pamidronato dissódico por via endovenosa.

Autor	Glorieux	Plotkin	Astrom	Rauch	Rauch	Rauch	Arikoski	DiMeglio	Forin
Ano	1998	2000	2002	2002	2003	2003	2004	2004	2005
País	Canadá	Canadá	Suécia	Canadá	Canadá	Canadá	Reino Unido	USA	França
Pacientes N	30	9	28	45	40	56	26	9	29
Idade	3 - 16 a	2,3 - 20,7 m	0,6 - 18 a	1,4 - 17,5 a	3 - 18 a	0,2 - 15,9 a	3,2 - 15,5 a	1 - 35 m	0,1 - 16,1 a
Dose	6,8±1,1mg/kg/a [†]	3-17,5mg/kg/a	10-40 mg/m ² /m	9mg/kg/a	9mg/kg/a	9mg/kg/a	12mg/kg/a	9mg/kg/a	9mg/kg/a
Desenho	EC prosp	EC contr	Observ prosp	EC prosp	EC prosp	EC contr	Observ	EC prosp	Observ prosp
Seguimento	1,3 – 5 anos	12 meses	2 – 9 anos	1 – 4 anos	4 anos	4 anos	1 ano	11 – 29 meses	12 – 34 meses
Resultados	DMO: ↑ 42%/a ECo: ↑ 27%/a F: ↓ 1,7/a	↑ DMO (p<0,001) ↑ AV (p<0,001) ↓ F (p<0,01)	↓ TO (p<0,001) ↑ DMO (p<0,001) ↑ Amb (p<0,001) ↓ DO (p<0,001)	ECo: ↑ 88% VO: ↑ 46% RO: ↓ 26-75%	Ca i ↔ ↓ NTX (p<0,001) ↑ PTH (p<0,001)	DMOv: ↑ 65%* CMO: ↑ 154%* VO: ↑ 44%*	DMO: ↑ 10,4% [‡] CMO: ↑ 40,7% [‡] AV: ↑ 13,6% [‡]	DMO: ↑ 25%/a ↓ F (p<0,01) ↓ FAo (p<0,05) ↓ NTX (p<0,05)	DMO: ↑ 55,4% [‡] ↓ F (p<0,05) ↓ DO (p<0,0001) ↓ NTX (p<0,001)
Efeitos adversos	Febre 1º ciclo Hipocalc Assint	Febre 1º ciclo	Febre 1º ciclo Hipercalcemia ¹	↑ tempo de mineralização	↓ Ca e P assint ↑ PTH e vit D	Não descritos	Febre 1º ciclo	Febre 1º ciclo	Febre 1º ciclo Hipocalc sint (1 pac)

a: ano; m: mês; d: dias

EC: ensaio clínico; DMO: densidade mineral óssea; ECo: espessura cortical; F: taxa de fraturas; AV: área vertebral; TO: *turnover* ósseo; Amb: deambulação; DO: dor óssea; VO: volume ósseo; RO: remodelação óssea; Ca i: cálcio iônico; NTX: porção aminoterminal do colágeno I; PTH: paratormônio; CMO: conteúdo mineral ósseo; FAo: fosfatase alcalina óssea.

[†] média ± DP das doses utilizadas por todos os pacientes

* aumento em relação ao grupo controle (p < 0,001)

[‡] aumento em relação aos valores basais

¹ Uma paciente apresentou hipercalcemia mantida evoluindo em um ano com calcificações renais que cederam após redução dos suplementos de vit A e D.

O grupo de Glorieux e cols., responsável pela maior parte dos estudos envolvendo a OI e seu tratamento nos últimos anos (Glorieux et al, 1998; Rauch et al, 2002; Plotkin et al, 2000; Rauch et al, 2003), preconiza um protocolo diferente de administração (Glorieux et al, 1998): são realizadas infusões cíclicas de PD, por três dias consecutivos, com intervalos de quatro meses. A dose diária aplicada é de 1mg/kg de peso, sendo a dose anual final 9mg/kg/peso. No primeiro dia do primeiro ciclo, dada a conhecida reação de fase aguda provocada pelo primeiro contato do PD com os macrófagos circulantes (Fleisch, 1998; Rogers, 2003), a dose administrada é de 50% do previsto para os dias e ciclos posteriores (0,5mg/kg). A droga é diluída em soro fisiológico com volume suficiente para não ultrapassar a concentração máxima permitida para infusão endovenosa e aplicada ao longo de 4 horas, de modo a não provocar desequilíbrio importante nos níveis séricos de cálcio. Todas as crianças recebem suplementação diária com 400UI de vitamina D e 800 a 1000mg de cálcio. Além do tratamento medicamentoso, são avaliadas e incluídas em programas de fisioterapia e de terapia ocupacional. São colhidos sangue e urina antes de cada infusão e apenas sangue após. São dosados cálcio, creatinina e fosfato em sangue e urina e a fosfatase alcalina apenas no soro. A excreção urinária do NTx, metabólito do colágeno que indica a reabsorção óssea, é dosada também a cada ciclo. Radiografias simples do esqueleto e densitometria óssea são realizadas antes do início do tratamento e, em seguida, a cada seis e doze meses, respectivamente. Um terapeuta ocupacional com experiência em indivíduos com OI classifica o paciente de acordo com escala motora de cinco categorias, baseado em sua capacidade motora e de deambulação.

Outros protocolos, com pequenas variações a partir deste (pioneiro), vêm sendo relatados pelo mesmo grupo de pesquisadores (Rauch et al, 2002; Plotkin et al, 2000;

Rauch et al, 2003), assim como por outros de diversos países (Åström e Söderhäll, 2002; Shapiro et al, 2003; Arikoski et al, 2004). O grupo da Universidade de Sheffield (Reino Unido) (Arikoski et al, 2004), por exemplo, faz aplicações cíclicas de pamidronato com três meses de intervalo, utilizando a mesma dose por ciclo, resultando em dose anual de 12mg/kg para cada paciente. Além disso, já há alguns trabalhos mostrando a utilização de outras apresentações de bisfosfonatos (Åström e Söderhäll, 2002; Adami et al, 2003; Sakkers et al, 2004; Vyskocil, 2004), em crianças ou adultos, sendo a variação mais freqüente a utilização continuada (diária) do alendronato por via oral, quando bem tolerado pelo paciente. Um estudo randomizado e placebo-controlado com dois anos de duração confirmou os efeitos do olpandronato, em dose de 10mg/m² diários por via oral, na redução do risco de fraturas de ossos longos em crianças com OI (Sakkers et al, 2004). (Tabela 3)

Tabela 3: Alguns estudos publicados na literatura avaliando séries de pacientes tratados com outros Bisfosfonatos (que não o Pamidronato dissódico).

Autor	Adami	Sakkers	Vyskocil
Ano	2003	2004	2004
País	Itália	Holanda	República Tcheca
Pacientes N	15 (31)*	16 (34)*	30
Faixa Etária	21 – 50 a	3 - 18 a	13,7 a (média)
Droga	Neridronato	Olpandronato	Alendronato
Via	Endovenosa	Oral	Oral
Dose	400mg/ano	10mg/m ² /dia	5 ou 10 mg/dia
Desenho	EC contr rand	EC p-contr rand	EC prosp
Seguimento	1 ano	2 anos	1 ano
Resultados	> DMO 3% < TO < F	> DMO > CMO < F †	> DMO < TO < F

a: ano; EC: ensaio clínico; DMO: densidade mineral óssea; F: taxa de fraturas; TO: *turnover* ósseo; CMO: conteúdo mineral ósseo.

† Obs: não houve diferença significativa entre os grupos quanto a capacidade funcional, valores antropométricos, altura vertebral ou marcadores do metabolismo ósseo.

* Os valores menores correspondem ao grupo que recebeu a medicação; os valores em parênteses correspondem ao número total de participantes do estudo (somados os controles ao primeiro grupo).

Em janeiro de 2005, Letocha e cols publicaram os resultados do primeiro ensaio clínico controlado e randomizado do tratamento da OI com PD. Foram incluídas 18 crianças (4 – 13 anos) portadoras de OI tipos III e IV, divididas através de números randomicamente gerados em dois grupos semelhantes para receber PD endovenoso em uma dose de $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$ por 3 dias (aproximadamente $1\text{mg}/\text{kg}/\text{ciclo}$) a cada 3 meses ou placebo. Ao final de um ano, confirmaram-se o aumento da densidade mineral óssea da coluna lombar (valores absolutos e *score Z*), da área e da altura das vértebras lombares, bem como a redução da taxa de fraturas de ossos longos de membros superiores, no grupo tratado em relação ao controle. Não houve alteração significativa da taxa de fraturas de membros inferiores, da dor óssea (avaliada segundo uma escala de 4 categorias do NIH), da força muscular (medida por *handgrip*) ou da função motora grossa (medida através da escala BAMF – Cintas et al, 2003). Não houve alteração da velocidade de crescimento nos grupos tratado ou controle durante o período de observação.

Nos últimos dois anos, considerada comprovada a eficácia dos bisfosfonatos na melhoria da qualidade de vida do paciente com OI, outras abordagens, em relação a diferentes aspectos do tratamento da OI com bisfosfonatos, vêm surgindo nos trabalhos publicados sobre o assunto. Estes questionamentos serão retomados mais adiante, na discussão deste estudo.

1.5.1 – Efeitos Adversos

O tratamento com pamidronato dissódico de crianças com Osteogênese Imperfeita, a curto prazo, está associado, mais freqüentemente, a hipocalcemia assintomática e reação do tipo fase aguda (febre, calafrios, cianose e tremores de extremidades), sendo esta

última habitualmente observada apenas no primeiro ciclo de infusão da medicação (Fleisch, 1998; Glorieux et al, 1998; Falk et al, 2003; Rogers, 2003). Outros efeitos adversos a curto prazo descritos com o uso dos bisfosfonatos em crianças e adultos, para tratamento de outras doenças, além da OI, são dor óssea, anemia, alterações da placa de crescimento e da consolidação das fraturas. A longo prazo, estudos em camundongos demonstraram aumento do tamanho da placa de crescimento com efeitos deletérios sobre o crescimento dos ossos longos de animais com genótipo *oim/oim* e no genótipo selvagem tratados com alendronato dissódico parenteral, sendo este efeito genótipo e dose-dependente (Evans et al, 2003). Avaliando o efeito da droga sobre as propriedades mecânicas e materiais das metáfises femorais de camundongos tratados por 8 semanas com AD subcutâneo, Misof e cols (2005) encontraram efeitos distintos nos animais normais em comparação com o genótipo *oim/oim*. Neste último, apenas um maior volume das trabéculas ósseas foi observado, enquanto os camundongos selvagens apresentaram aumento das propriedades mecânicas, materiais e geométricas das regiões cortical e trabecular.

O tempo máximo de seguimento de crianças com OI recebendo bisfosfonatos descrito na literatura é de 9 anos (Astrom e Soderhall, 2002), sendo descritos apenas os efeitos colaterais imediatos ou de curto prazo relatados anteriormente. Referem uma paciente que apresentou calcificações renais e que obteve boa resposta à suspensão da suplementação com cálcio e vitaminas A e D. Não houve observação de prejuízo do crescimento ou da consolidação de fraturas nestes pacientes. Da mesma forma, Pizonos e cols. (2005), em estudo realizado com a finalidade de identificar este efeito adverso nos portadores de OI, não identificaram alteração na evolução das fraturas após 2,5 anos

de tratamento em 7 pacientes ($11,5 \pm 6$ anos de idade) recebendo PD venoso ou AD oral.

Rauch e cols., em 2002, descrevem pela primeira vez o aumento da espessura cortical e do número de trabéculas ósseas em crianças com OI tratadas com PD por 2 a 3 anos e ausência de efeito nocivo sobre o crescimento final, sendo observada manutenção da estatura dos pacientes (*score z*) em relação aos valores pré-tratamento. Como eles, Glorieux e cols. (1998), Plotkin e cols. (2000), Forin e cols. (2005) e Munns e cols. (2005) observaram semelhança ou aumento da estatura dos pacientes (*score z*) tratados com bisfosfonatos em relação aos controles ou aos valores pré-tratamento.

Neste ano de 2006, Weber e cols. publicaram um estudo em que avaliaram as propriedades materiais intrínsecas dos ossos de indivíduos com OI antes e após 2,5 anos de tratamento com PD e controles pareados por idade. Identificaram que o osso afetado pela OI é mais mineralizado e tem módulo elástico e rigidez aumentados em relação ao osso normal, propriedades estas que não são afetadas pelo tratamento com os bisfosfonatos. Com base nestas observações, concluíram que o PD não possui efeitos adversos sobre as propriedades materiais do osso e, conseqüentemente, a administração prolongada da droga não deve levar a maior fragilidade da matriz óssea ou aumentar a susceptibilidade a fraturas. Land e cols (2006), avaliando a estrutura metafisária dos pacientes com OI submetidos a tratamento com PD por um período de 2 a 4 anos, observaram que há aumento do índice metafisário (metáfises mais largas) em relação aos não tratados, apesar de não se alterar a altura das placas de crescimento. Relataram ainda que as linhas transversas hiperdensas estabelecidas nas metáfises dos pacientes tratados a cada ciclo do PD persistem por uma média de 4 anos (2 – 8), o que favorece a

teoria de que representem trabéculas horizontais remodeladas com o passar do tempo. Concluíram o trabalho observando, como outros autores em estudos anteriores, que não parece haver implicações clínicas ou funcionais relacionadas às alterações morfológicas ocasionadas pelo tratamento com os bisfosfonatos do osso com OI.

1.6 – O Sistema Único de Saúde Brasileiro

Idealizado na década de 70, o SUS foi a solução proposta para o “caos” em que se encontrava a saúde no Brasil – fragmentada, de difícil e restrito acesso e com oferta irregular de serviços, na dependência da existência de recursos. A Fundação Nacional de Saúde era responsável pelas atividades de saúde pública e o Instituto Nacional de Assistência Médica e Previdência Social (INAMPS), associado aos governos estaduais e municipais, era responsável pela assistência aos previdenciários e não previdenciários, respectivamente.

O novo sistema de saúde veio com o objetivo de unificar a prevenção e a assistência, incluindo os conceitos de promoção de saúde integral, co-gestão (participação das três esferas de governo – municipal, estadual e federal – e da população – usuário na tomada de decisões), hierarquização da assistência, descentralização e universalidade de acesso. Desde então, após cerca de 30 anos de erros e acertos, houve alguns ajustes e pode-se dizer que o país caminha no sentido de melhorar os cuidados de saúde de sua população. O usuário amadureceu e conquista aos poucos seu espaço, organizando-se em associações e participando mais intensamente na luta por seus direitos. Já há espaço,

hoje em dia, para a idéia crescente das equipes de atendimento multidisciplinar, em que vários profissionais envolvidos com determinada doença trabalham em conjunto para uma maior qualidade no atendimento. Ou para o estabelecimento de parcerias entre unidades distintas da rede pública ou entre a rede pública e a privada no sentido de ampliar a oferta de serviços e melhorar a qualidade dos mesmos. No campo das doenças genéticas, isto se torna de crucial importância visto se tratar de condições raras, que afetam reduzida parcela da população, mas que requerem, entretanto, exames e assistência de alta complexidade para o seu manejo.

1.7 – O Centro de Referência para Tratamento da Osteogênese Imperfeita no Estado do Rio de Janeiro – CROI-RJ – IFF/FIOCRUZ.

Conforme a portaria 2305 do MS (2001), o protocolo adotado no CROI-RJ é semelhante ao relatado por Glorieux em seu primeiro trabalho, de 1998. A escolha foi feita por se julgar mais segura a aplicação do PD estando a criança internada, sob monitorização e constante supervisão da equipe de saúde, que é orientada, treinada e está pronta a intervir em caso de possíveis efeitos adversos decorrentes do tratamento em questão.

O fluxo das internações se dá em parceria estreita com a ABOI, por se entender que os próprios portadores e familiares têm melhores condições de se organizar de acordo com as dificuldades sócio-econômicas e eventuais problemas particulares na iminência de cada ciclo de infusão no hospital. Além disso, os profissionais de saúde do CROI-RJ consideram de suma importância a divisão de responsabilidades para o adequado funcionamento do programa com a associação de pais e portadores de OI, conforme

descrito por Terry e Boyd (2001), e julgam que os coordenadores da referida associação são plenamente capacitados para a organização e gestão da escala de internações (cuidando sempre para respeitar o período entre cada ciclo de PD de acordo com a idade de cada paciente). Assim sendo, a cada mês, a coordenadora do núcleo do Rio de Janeiro da ABOI envia ao CROI-RJ a relação com a previsão das internações do período, que fica sujeita a alteração na dependência de situações particulares, conforme relatado anteriormente. Na contraparte, os médicos do CGM de Almeida, responsáveis pela triagem dos pacientes encaminhados para avaliação e tratamento no CROI-RJ, encaminham à ABOI todos os pacientes com diagnóstico confirmado de OI, onde recebem informações úteis sobre o cuidado e os direitos dos portadores e são convidados a contribuírem com suas experiências particulares para os demais membros da associação (www.aboi.org.br). No caso de o paciente ter indicação de tratamento endovenoso com PD, ele será então incluído na escala de internações com a maior brevidade possível tão logo tenha concluído os exames complementares pré-medicação e esteja em adequada condição clínica.

Além da infusão da medicação em si, os pacientes atendidos no CROI-RJ são avaliados e acompanhados por uma equipe multidisciplinar, a cada ciclo, composta por nutricionista, assistente social, psicólogo, fisioterapeuta, enfermeiro e médicos (pediatra e geneticista). Aos menores de dois anos quando da inclusão no programa é facultado o acompanhamento semanal pela equipe da fisioterapia do hospital. Por não haver a disponibilidade de atendimento ortopédico no IFF, os pacientes do programa são encaminhados para avaliação e tratamento no Instituto Nacional de Traumatologia-Ortopedia (INTO), mediante convênio estabelecido entre as duas instituições.

1.7.1 – O Programa do CROI-RJ: Passado, Presente e Perspectivas Futuras

Logo nos primeiros meses de funcionamento do CROI-RJ, houve intensa procura por parte do grande número de portadores cadastrados no núcleo do Rio de Janeiro da ABOI, cientes da possibilidade de um novo tipo de tratamento com resultados bastante promissores, em busca de entrar para o programa e receber a medicação. Em 9 meses de funcionamento, até dezembro de 2002, foram incluídos no programa do CROI-RJ 13 portadores que receberam pelo menos 1 ciclo de tratamento com PD. Com o início do programa, os problemas começaram também a aparecer.

No primeiro ano, enquanto os procedimentos ainda eram novos tanto para os usuários quanto para a equipe de saúde do CROI-RJ (ambos trabalhando juntos para aprender os mecanismos de administração e ansiosos pelos resultados do tratamento com PD), apesar da grande procura, o número de pacientes atendidos pelo programa ainda foi reduzido. Havia dificuldade de reserva dos leitos nas enfermarias para as internações eletivas dos portadores de OI, dado o espaço restrito do hospital e a enorme demanda de crianças com doenças diversas precisando de internação hospitalar. Havia períodos com falta da medicação (PD), visto que o fluxo de solicitação/compra e utilização da droga (cara e “nova” entre os medicamentos utilizados rotineiramente em um hospital essencialmente pediátrico) ainda não estava regularmente estabelecido. Havia situação de faltas freqüentes por parte dos portadores escalados para internação por dificuldade de mobilização e/ou acesso ao hospital ou mesmo por infecções ou doenças intercorrentes de última hora (fraturas inclusive). Houve, ainda, problemas sérios envolvendo grande ansiedade por parte de familiares e equipe de saúde no que dizia respeito às punções venosas freqüentes de crianças muito pequenas, semelhante ao descrito por DiMeglio e cols (2004). O acesso venoso é difícil em consequência da

fragilidade óssea importante associada, em alguns casos, a fragilidade vascular (Gorlin et al, 2001), e há necessidade de administração endovenosa diária do PD bem como de coleta de sangue para exames mais de uma vez por dia. Em alguns casos, houve necessidade de se realizarem as inserções dos acessos venosos periféricos sob anestesia no centro cirúrgico.

Os pacientes eram encaminhados diretamente pela ABOI ao hospital para internação sem avaliação prévia pela equipe de saúde, o que resultou em alguns portadores que receberam as primeiras doses da medicação antes de realizarem todos os exames e avaliações prévios (radiografias, densitometria etc.) e, inclusive, uma paciente que era cadastrada na ABOI como portadora de OI e, na verdade, possuía patologia neuromuscular distinta.

Percebeu-se, também, neste momento inicial, a dificuldade técnica e financeira envolvendo a realização de todos os exames laboratoriais previstos pelo protocolo, muitos deles não disponíveis no IFF. A densitometria óssea, exame necessário para melhor caracterização e diagnóstico da OI, é realizada para o CROI-RJ em um laboratório particular, sem ônus para os pacientes, por cortesia do mesmo, mediante convênio informal estabelecido pelos médicos das duas instituições. Exames como a dosagem urinária de cálcio e creatinina em urina de 24h e a dosagem de metabólitos do colágeno em urina ou sangue (NTx ou CTx, respectivamente), bem como a dosagem de alguns hormônios e vitaminas envolvidos no metabolismo ósseo (PTH, calcitonina, vitamina D etc.), foram deixados de lado, em princípio, dada a impossibilidade de realização no IFF neste primeiro momento e visto serem considerados prescindíveis para a aplicação do tratamento sem comprometimento da segurança dos pacientes.

Como são avaliações interessantes e importantes para o conhecimento científico do tratamento e seus resultados, bem como para avaliação da resposta ao tratamento ao nível metabólico e bioquímico, pretende-se, em médio prazo, conseguir a implementação destas dosagens como procedimento de rotina no CROI-RJ, tal como previsto inicialmente pelo documento do MS.

No ano de 2003, com o programa melhor estruturado tanto por parte da coordenação como por parte da equipe da Pediatria (envolvida diretamente com as internações e o cuidado direto do paciente), principalmente após a contratação de 4 novos profissionais de enfermagem para atender à demanda do CROI-RJ, foi estabelecido o fluxograma de funcionamento do programa que, até o momento, poucas alterações sofreu desde então – foram atendidos neste ano mais 39 portadores com pelo menos uma internação.

Regularizada assim a situação, suprida a necessidade inicial dos portadores já cadastrados até 2001 pela ABOI (e que estavam esperando o financiamento público para ter acesso ao tratamento), bem como de mais alguns posteriormente diagnosticados e/ou encaminhados ao CROI-RJ, houve nova redução na demanda. A partir de então, os pacientes incluídos no programa do governo ficaram limitados aos casos novos que, após avaliação inicial, eram considerados como indicados para iniciar tratamento com o PD venoso – foram incluídos no CROI-RJ, em 2004, nove indivíduos para receber o tratamento com PD.

Desde 2005, os portadores de OI do Rio de Janeiro ainda não incluídos no CROI-RJ são encaminhados ao ambulatório de Osteogênese Imperfeita, parte do atendimento do ambulatório de Genética Médica do hospital, onde são atendidos e avaliados por um

médico geneticista, um pediatra e um fisioterapeuta. É estabelecido, em primeiro lugar, se o diagnóstico é ou não de OI. Caso positivo, o paciente é classificado e são solicitados os exames complementares (laboratoriais e de imagem) que serão o controle pré-tratamento. Neste momento, é realizada, também, a avaliação funcional pela fisioterapia. Os pacientes são então passados à assistente social que procede à entrevista pertinente e os encaminha para a ABOI (caso desconheçam a associação), onde são cadastrados e solicitados a responder ao questionário mencionado na portaria 2305 de 2001 do MS.

Findas estas primeiras etapas, caso o paciente tenha indicação de tratamento venoso com PD, ele entra então na escala de programação de internação gerenciada pela diretoria da ABOI. Durante a internação, os médicos do CGM e a fisioterapeuta do programa fazem visitas diárias aos pacientes na enfermaria, quando são verificados os resultados de exames recentes e obtidos os dados para preenchimento das fichas de acompanhamento ambulatorial, de avaliação da mobilidade e de dados da infusão. Havendo necessidade de realização de algum dos exames de imagem previstos pelo protocolo de acompanhamento, os pedidos são entregues nesta ocasião. Foi adotado este sistema de acompanhamento, em substituição às consultas ambulatoriais pós-alta, para reduzir as despesas e dificuldades com deslocamento das famílias e, ao mesmo tempo, reduzir também as perdas de seguimento verificadas com o modelo anterior.

Aos portadores com as formas mais leves, sem indicação de infusão de PD, com idade maior que 5 anos e condição sócio-econômica e familiar favorável, é oferecida a possibilidade de iniciar o tratamento com o bisfosfonato de administração oral alendronato dissódico (AD). Além disso, após alguns ciclos de tratamento, está sendo

facultada aos portadores também das formas mais graves, após melhoria dos sintomas relacionados à doença e dos desfechos avaliados neste trabalho, a possibilidade de continuar o tratamento com a medicação por via oral (AD). É importante ressaltar que o alendronato, além de possuir restrições importantes no que tange à sua ingestão e tolerância gastro-esofágica, não está ainda incluído entre as medicações previstas pela portaria do ministério da saúde como custeadas pelo SUS e, por ter preço elevado no mercado, não é de fácil acesso a todos os portadores atendidos pelo CROI-RJ.

Di Meglio e Peacock, em 2006, reportaram os resultados de um ensaio clínico parcialmente randomizado em que 18 crianças com 3 anos ou mais foram divididas em dois grupos, estratificados quanto ao tipo de OI, idade óssea e estágio puberal, para receber PD endovenoso (3mg/kg a cada 4 meses) ou Alendronato por via oral (1mg/kg/dia) por dois anos. Concluíram que ambas as formas de tratamento são igualmente eficazes no tratamento da OI, levando a um aumento significativo de DMO total e lombar e do crescimento linear, redução dos marcadores de *turnover* ósseo e tendência à redução da taxa de fraturas (quando considerados os dois grupos em conjunto, houve redução significativa da taxa de fraturas em relação aos valores basais).

Acredita-se ainda que, também em médio prazo, como a inclusão dos exames laboratoriais de maior complexidade, seja possível o funcionamento do CROI-RJ em regime de hospital-dia de modo a oferecer o mesmo tratamento endovenoso com igual segurança e de forma mais confortável para os portadores. São vários os fatores que apontam nesta direção, como o conhecimento crescente do funcionamento do procedimento de infusão, da farmacocinética do pamidronato, da resposta de cada paciente e a tranquilidade da família observada a cada nova internação. Além disso,

relatos de outros centros de tratamento (Rauch et al, 2003) e a experiência do CROI-RJ vêm mostrando que há tendência, com o passar das doses de PD, à estabilidade nos níveis de cálcio iônico frente à droga. Desta foram, reforça-se ainda mais a idéia de que, após alguns ciclos de tratamento, seja possível se aplicar a medicação em regime de hospital-dia sem riscos maiores à saúde do paciente.

2 – JUSTIFICATIVA

Datam de finais da década de 80 as primeiras publicações científicas mostrando resultados favoráveis da utilização dos bisfosfonatos para tratamento de indivíduos com OI (Devogelaer, 1987; Huaux et Lokietek, 1988). Até então, nenhuma outra tentativa de tratamento farmacológico surtira efeitos significativos em relação à alteração da história natural da doença como os observados com a presente classe de drogas (Cole, 2002).

Um estudo publicado dez anos depois (Glorieux et al, 1998) mostrou a primeira série de casos envolvendo 30 pacientes entre 3 e 16 anos tratados com pamidronato dissódico em aplicações cíclicas, confirmando os achados positivos sugeridos pelos trabalhos anteriores.

Na década seguinte, outros centros hospitalares, envolvendo diferentes populações de pacientes com OI e protocolos e tempos de seguimento diversos, encontraram resultados semelhantes (Åström et Söderhäll, 2002; Shapiro et al, 2003; Arikoski et al, 2004).

No Brasil, comunicações pessoais de alguns pesquisadores, em estados como Rio de Janeiro, São Paulo, Porto Alegre, Santa Catarina, Pernambuco, entre outros, indicam que o pamidronato dissódico vem ganhando seu espaço entre os profissionais de saúde como recurso terapêutico no tratamento da OI. Não há, entretanto, nenhum trabalho publicado mostrando a aplicação deste tipo de tratamento e seus resultados em populações brasileiras (PubMed, maio/2005).

O programa brasileiro, nos moldes do SUS, é o único em que o tratamento é normatizado, preconizado e financiado pelo Ministério da Saúde, nas unidades da rede pública, através de portaria publicada no Diário Oficial da União (Portaria MS 2305, 2001). Isto é extremamente importante quando considerados a carência sócio-econômica da maioria da população brasileira e o preço elevado da medicação, bem como a necessidade de internação para sua administração. Antes da entrada do Estado como fomentador do programa, o tratamento (já disponível no mercado nacional) era inacessível à grande maioria dos portadores de OI do país. O Programa de Tratamento de Osteogênese Imperfeita com Pamidronato Dissódico é coordenado pela área técnica da Saúde do Portador de Deficiência do Ministério da Saúde e visa à promoção da saúde integral do paciente com OI.

Para instalação dos Centros de Referência para Osteogênese Imperfeita (CROIs), foram selecionados, inicialmente, 10 hospitais pertencentes ao SUS ou com ele conveniados. Segundo a Portaria 2305 do MS (2001), estes hospitais estariam habilitados a realizar o tratamento da OI custeado pelo SUS. Entre esses, por ser uma unidade do MS, o CROI-RJ – IFF/FIOCRUZ foi designado coordenador nacional do Programa, ficando assim responsável por centralizar e analisar os dados referentes ao tratamento aplicado neste e nos demais centros do país.

O IFF é uma unidade hospitalar terciária que oferece residências e diversos cursos de especialização ou Pós-Graduação (*Lato Sensu*) médica e em enfermagem, bem como Pós-Graduação *Stricto Sensu* nas modalidades Mestrado (Profissionalizante e Acadêmico) e Doutorado em saúde da criança e da mulher. Tem como missão “Realizar pesquisa, ensino e assistência – principalmente no nível terciário – no âmbito da saúde

da criança, da mulher e do adolescente, sendo referência em tratamento em diversas doenças de alta complexidade” e como visão “Ser reconhecido nacional e internacionalmente como centro de excelência em saúde materno-infantil, atuando no desenvolvimento tecnológico e extensão, assim como na formação e capacitação de recursos humanos”. (www.iff.fiocruz.br)

Como ação de saúde pública que é, o tratamento realizado nos CROIs está longe de encontrar as condições ideais necessárias para atingir uma boa eficácia¹. Conforme já bem discutido por Victora e cols. (2004) e Habicht e cols. (1999), em seus artigos acerca da avaliação dos programas de saúde pública e nutrição, será de grande benefício para a população atendida se esta constituir uma intervenção efetiva² e eficiente³ no sentido de melhorar a qualidade de vida dos portadores de Osteogênese Imperfeita do Brasil.

¹ Eficácia - é o grau em que uma determinada intervenção, procedimento, regime ou serviço produz um resultado benéfico, em condições “ideais” de observação; trata-se do resultado no “laboratório”.

² Efetividade - é o grau em que uma determinada intervenção, procedimento, regime ou serviço produz um resultado benéfico, quando empregado no “mundo real”, em uma população definida; é o resultado verdadeiramente observado nas condições habituais de uso.

³ Eficiência - refere-se aos efeitos alcançados em relação aos esforços despendidos, em termos de recursos e tempo utilizados; é o resultado obtido, tendo em conta os insumos empregados. (In Pereira MG, 1995, p. 551)

3 – OBJETIVO

3.1 – Geral

Avaliar a efetividade do programa de tratamento dos pacientes com OI atendidos no IFF após três anos de funcionamento⁴.

3.2 – Específicos

- Descrever o perfil dos portadores de Osteogênese Imperfeita do estado do Rio de Janeiro com base na amostra de pacientes (famílias) atendidos no CROI-RJ – IFF/FIOCRUZ.
- Analisar a diferença entre o conteúdo mineral ósseo e a densidade mineral óssea (total e lombar) dos portadores de OI antes e após o tratamento com PD no CROI-RJ;
- Analisar a diferença obtida nas medidas antropométricas dos portadores de OI antes e após o tratamento com PD no CROI-RJ;
- Analisar a diferença entre as taxas de fraturas dos portadores de OI antes e após o tratamento com PD no CROI-RJ;

⁴ *Sabe-se que seria de grande interesse e valia realizar também um estudo de eficiência para avaliação do impacto do programa de tratamento de OI do MS brasileiro, porém o tempo do curso de Mestrado Profissional é insuficiente para um trabalho de tal complexidade.*

- Analisar a diferença entre o relato de dor óssea dos portadores de OI antes e após o tratamento com PD no CROI-RJ;
- Analisar a diferença entre a capacidade funcional (mobilidade) dos portadores de OI antes e após o tratamento com PD no CROI-RJ.

4 – HIPÓTESE

O programa de tratamento para OI, conforme vem sendo realizado no CROI-RJ, determina ganho de massa óssea e de mobilidade e redução da dor e da taxa de fraturas dos pacientes. Conseqüentemente, leva a melhoria da sua qualidade de vida.

5 – MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado estudo quantitativo seguindo o modelo “quase experimental” visando analisar a efetividade do CROI/RJ. Todos os pacientes incluídos no estudo receberam o mesmo tratamento, com base no mesmo protocolo (vide Protocolo de Tratamento e Critérios de Inclusão dos Pacientes no Estudo – aqui descritos). Foi escolhido este modelo por se julgar que os ensaios clínicos randomizados e controlados são ideais para avaliação de eficácia mas, quando o objetivo é a avaliação do impacto (ou efetividade) de determinado programa de saúde pública, torna-se inadequado dadas as limitações de validade interna e externa que encontra (Dos Santos e Victora, 2004). O desenho do estudo seguiu os critérios sugeridos pelo Protocolo TRENDS (*Transparent Report of Evaluation with Non-Randomized Designs*) de avaliação de intervenções de saúde pública (Des Jarlais et al, 2004). Foram utilizados como controles históricos os próprios sujeitos da pesquisa antes do início do tratamento e como valores de referência para peso, estatura e valores densitométricos trabalhos publicados anteriormente (seção 4.9, pág. 11).

5.1 – Sujeitos da pesquisa

Pacientes atendidos no ambulatório de Genética do IFF e incluídos no programa de tratamento com bisfosfonatos no CROI-RJ entre 01/04/2002 e 31/12/2004. Todos os pacientes incluídos fizeram uso do mesmo protocolo de tratamento, descrito a seguir:

5.2 – Protocolo de Tratamento

- Internação: eletiva, na enfermaria de pediatria do IFF, a cada dois meses (menores de dois anos) ou quatro meses (a partir de dois anos), por três dias. Os pacientes (dois por vez) foram recebidos e orientados por uma assistente social vinculada ao programa.
- Tratamento: aplicação endovenosa de pamidronato dissódico diluído em soro fisiológico, durante 4 horas, por três dias, em acesso venoso periférico. Os pacientes com até 2 anos de idade receberam 0,5 mg/kg/dia nos três dias do ciclo, inclusive na primeira internação. Os maiores de 2 anos receberam 0,5 mg/kg/dia de PD no primeiro ciclo (nos três dias) e 1,0 mg/kg/dia a partir da segunda internação. Durante a infusão, os pacientes foram monitorizados para detecção precoce de eventuais arritmias cardíacas como consequência de hipocalcemia grave.
- Exames complementares: no primeiro dia de internação, antes da primeira dose da medicação, colheram-se sangue e urina para dosagem de cálcio total e iônico, fósforo, fosfatase alcalina, creatinina, e hemograma (sangue) e EAS (urina). Em todos os 3 dias de tratamento, colheu-se sangue antes e 30 minutos após a infusão para dosagem do cálcio iônico. Nos casos em que foi detectada hipocalcemia grave (cálcio iônico menor que 2,5 mmol/L) assintomática, fez-se reposição oral com uma dose extra de 1g de carbonato de cálcio (além da suplementação diária habitual). Radiografias de ossos longos, coluna vertebral e crânio e densitometria óssea (total, lombar e colo do fêmur) (realizada com aparelho do modelo LUNAR/EXPERT-GE, com margem de erro de 1%) foram feitas na avaliação inicial do paciente, antes da inclusão no programa de

tratamento (diagnóstico e controle basal). Em seguida, realizaram-se semestralmente radiografias da coluna vertebral (com enfoque principal na coluna lombar) para controle do tratamento. Quando necessário, foram radiografados também os ossos longos para verificação/avaliação de fraturas, por exemplo. As densitometrias de controle foram realizadas anualmente.

- Medicções e suplementação adicionais: todos os pacientes receberam suplementação diária com 1g de carbonato de cálcio e 400 UI de vitamina D, durante a internação e no período interciclos, após a alta hospitalar. Os suplementos foram fornecidos pela farmácia do hospital mensalmente. Os casos de reações do tipo fase aguda (febre, tremores, calafrios) ou dor óssea durante o ciclo (ou nas primeiras 48h após a alta, eventualmente) foram tratados com analgésicos comuns (paracetamol, dipirona).
- Acompanhamento ambulatorial: os pacientes incluídos no programa foram acompanhados por equipe multidisciplinar no ambulatório em consultas bi ou quadrimestrais (de acordo com o protocolo), cerca de 15 dias após a alta hospitalar. Participaram do atendimento médicos (geneticista e pediatra) e um fisioterapeuta. Nesta ocasião, foram conferidos (e solicitados, quando necessário) os exames complementares, revistos e esclarecidos eventuais problemas ocorridos durante a internação e/ou questionamentos dos pacientes ou de seus familiares/responsáveis. Foram também preenchidas as fichas de acompanhamento ambulatorial do CROI-RJ e de avaliação funcional da fisioterapia. Aos menores de dois anos foi facultado o acompanhamento semanal pela equipe de Fisioterapia Motora do hospital.
- Avaliação e tratamento ortopédico (quando necessário ou indicado) foram realizados pela equipe do Instituto Nacional de Traumatologia-Ortopedia (INTO).

5.3 – Fonte dos dados

Fichas de cadastro e de acompanhamento ambulatorial do CROI-RJ (anexo 2, pág. 96), preenchidas pelo médico geneticista a cada consulta ambulatorial (inicial e 2 semanas após cada ciclo de tratamento, respectivamente) e arquivadas no CGM; fichas de avaliação funcional preenchidas pela fisioterapeuta a cada consulta ambulatorial (inicial e 2 semanas após cada ciclo de tratamento, respectivamente) e arquivadas no serviço de Fisioterapia; fichas de inclusão no Programa de Tratamento, preenchidas pelos pacientes/familiares quando da inclusão no Programa (portaria 2305, anexo 1, pág. 90) e arquivadas pela ABOI.

5.4 – Critérios de inclusão:

- Diagnóstico clínico de Osteogênese Imperfeita com base em anamnese, exame físico, história familiar e exames de imagem (radiografias de esqueleto);
- Concordância pelos pais ou responsável(is) em participar do Programa de Tratamento de Osteogênese Imperfeita com Bisfosfonatos do Instituto Fernandes Figueira, conforme protocolo anteriormente relatado (item 5.2, acima), mediante assinatura do Termo de Consentimento para inclusão no Programa.
- Pelo menos um ano de tratamento e/ou dose acumulada mínima de 7,5 mg/kg de PD anual;
- Pelo menos duas densitometrias ósseas (basal e controle anual), incluindo densitometria total, lombar e *score Z* (quando possível) (Soares e Siqueira, 2002);

- Avaliação pela fisioterapia em pelo menos dois momentos distintos, sendo a primeira antes do início do tratamento e a segunda depois de pelo menos um ano de tratamento.
- Os pacientes que não puderam atender a todos os critérios de inclusão foram incluídos apenas para avaliação dos desfechos cujos requisitos mínimos eram obedecidos, por ex.: pacientes que não conseguiram fazer a densitometria de controle após um ano de PD mas tiveram duas avaliações pela fisioterapia e já contavam com um ano de tratamento foram incluídos em todas as análises que não as avaliações de densidade mineral óssea e conteúdo mineral ósseo; pacientes que fizeram as duas densitometrias previstas mas não foram submetidos a avaliação funcional entraram nos cálculos de densidade e conteúdo mineral ósseos mas não participaram da análise de mobilidade antes e após o tratamento; alguns pacientes, ainda, passaram por todas as avaliações mas eram muito novos no momento da primeira densitometria e, portanto, o aparelho não conseguiu captar seus valores densitométricos naquele momento – ficaram, portanto, sem a avaliação basal antes do início da medicação.

5.5 – Critérios de exclusão:

- Tratamento prévio para OI com qualquer outra droga (inclusive o PD) antes da inclusão no programa do CROI-RJ;
- Outra doença e/ou uso continuado de outro medicamento não previsto pelo protocolo do CROI-RJ;

5.6 – Desfechos principais

- Conteúdo mineral ósseo: medido em gramas. Dado fornecido pelo aparelho de densitometria. Todos os pacientes realizaram o exame no mesmo laboratório, no mesmo aparelho.
- Densidade mineral óssea total: medida em gramas de tecido ósseo por metro quadrado (areal) no esqueleto total. Dado fornecido pelo aparelho de densitometria. Todos os pacientes realizaram o exame no mesmo laboratório, no mesmo aparelho.
- Densidade mineral óssea lombar: medida em gramas de tecido ósseo por metro quadrado (areal), na região compreendida entre a primeira e a quarta vértebras lombares, no sentido ântero-posterior. Dado fornecido pelo aparelho de densitometria. Todos os pacientes realizaram o exame no mesmo laboratório, no mesmo aparelho.
- Taxa de fraturas anual: o dado referente ao período anterior ao tratamento foi obtido de informação pelos pais ou responsáveis, dividindo-se o total de fraturas relatado pelo tempo em anos. Após a inclusão no programa, o diagnóstico de fratura foi feito com base em história clínica compatível e exame radiológico comprobatório. A taxa de fraturas foi calculada de maneira semelhante à utilizada para o período pré-tratamento.
- Ganho funcional: os pacientes foram avaliados quanto à mobilidade pelo fisioterapeuta presente nas consultas de acompanhamento ambulatorial e classificados de acordo com a Escala de Mobilidade adaptada do protocolo BAMF (anexo 3, pág. 105) (Cintas et al, 2003)

5.7 – Desfechos secundários

- Antropometria
 - Peso: medido em gramas, durante a internação na enfermaria, pela equipe de enfermagem. Todas as crianças maiores de 15 kg foram pesadas em uma mesma balança manual do tipo adulto com divisões até 100g. Todas as crianças com até 15 kg foram pesadas em uma mesma balança eletrônica digital do tipo infantil com divisões até 10g.
 - Estatura: medida em centímetros, durante a internação na enfermaria, pela equipe de enfermagem. As crianças que não conseguiam ficar em pé foram medidas com régua antropométrica na posição deitada. Quando da presença de deformidade de membros inferiores, foi considerado o comprimento dado por uma reta entre o quadril e a planta dos pés, sem levar em conta o comprimento total do membro. As crianças que eram capazes de ficarem de pé tiveram sua altura medida pelo estadiômetro que acompanha a balança manual do tipo adulto.
 - Dor óssea: informação subjetiva obtida por pergunta direta aos pacientes e/ou responsáveis.

5.8 – Efeitos adversos

5.8.1 – Efeitos adversos a curto prazo

É esperada, no primeiro ciclo de tratamento, reação de fase aguda por liberação de interleucinas de macrófagos. Nos ciclos subsequentes, esperam-se apenas redução

assintomática dos níveis séricos de cálcio e dor óssea (transitórias) (Glorieux et al, 1998; Astrom e Soderhall, 2002).

5.8.2 – Efeitos adversos a longo prazo

Conforme já discutido na introdução, não são esperados efeitos adversos a longo prazo em consequência do uso dos bisfosfonatos para o tratamento da OI, tais como interrupção do crescimento ou deficiência na consolidação de fraturas ou formação de calos ósseos.

5.9 – Análise dos dados

As variáveis numéricas de distribuição normal (peso, estatura, DMO e CMO) foram analisadas pelo teste *t* de *Student* (bicaudal, dados pareados) ou pelo teste não paramétrico de sinais de Wilcoxon (em caso de N menor que 30) para comparação das médias e desvios-padrão. Para evitar erros decorrentes de variações externas ao tratamento, como as devidas ao crescimento da criança ao longo do estudo, foram utilizadas o *score Z* ou a comparação com os valores esperados para sexo e idade sempre que possível (Soares e Siqueira, 2002; SPSS v. 11,5 para Windows; Bisquerra et al, 2004; NCHS, 2000; Zanchetta et al, 1995).

As variáveis ordinais (taxa de fraturas e valores das escalas de mobilidade) foram analisadas pelo teste não-paramétrico de sinais de Wilcoxon (Soares e Siqueira, 2002; Triola, 1999; SPSS v.11.5; Bisquerra et al, 2004).

A variável dor óssea (sim ou não) foi analisada por meio do teste não paramétrico de Mc Nemar para variáveis dicotômicas (Soares e Siqueira, 2002; Bisquerra et al, 2004; SPSS v11.5 para Windows).

Foi tolerado erro alfa de 5%.

- Os valores normais para peso e estatura de 0 a 20 anos foram os do NCHS de 2000;
- Os valores normais para DMO e CMO de 2 a 20 anos foram obtidos de Zanchetta et al (1995);
- Os valores de DMO e CMO de referência para sexo e idade em crianças com OI foram obtidos com base nos resultados individuais de cada paciente antes do início do tratamento (regressão linear simples) (Rauch et al, 2003).

6 – QUESTÕES ÉTICAS

Os dados analisados neste estudo foram obtidos através de revisão de prontuários e das fichas de atendimento e acompanhamento de pacientes preenchidas pelo Geneticista e pelo Fisioterapeuta nas consultas ambulatoriais de revisão pós-alta (após cada ciclo de tratamento). Sendo assim, não houve necessidade de apresentação de termo de consentimento livre e esclarecido ou de outros requisitos acerca dos aspectos éticos relacionados às pesquisas envolvendo seres humanos. Foi respeitado o anonimato dos participantes em quaisquer circunstâncias.

Não há propriedade intelectual preenchendo os critérios para uma patente provisória. Os resultados estão disponíveis aos participantes da pesquisa segundo solicitação ao coordenador do CROI-RJ – IFF/FIOCRUZ.

7 – RESULTADOS

7.1 – Os Pacientes do CROI-RJ

O CROI-RJ – IFF/FIOCRUZ é atualmente o único Centro de Referência para os portadores de OI dos Estados do Rio de Janeiro e de Minas Gerais. Desde o início do seu funcionamento até dezembro de 2004, 92 pacientes foram atendidos no ambulatório de triagem para diagnóstico e avaliação de indicação de tratamento. Destes, 31 pacientes eram maiores de idade ou não possuíam indicação clínica para iniciar tratamento da OI naquele momento (casos leves ou assintomáticos). Sessenta e um pacientes com OI (3dias – 21 anos) foram incluídos no programa de tratamento com bisfosfonatos EV no IFF e submetidos a pelo menos um ciclo de infusão de PD.

De acordo com os critérios de exclusão expostos na seção 4.5, 14 indivíduos (7M/7F) precisaram ser retirados da amostra deste estudo pelos seguintes motivos: 7 faleceram⁵ (4M/3F), 2 pacientes (1M/1F) não puderam ser incluídos neste estudo pois já haviam feito tratamento prévio com PD antes da inclusão no Programa, 3 pacientes eram portadores de Síndrome de Down (F), Síndrome de West (M) e panhipopituitarismo (M), respectivamente, e 2 pacientes (F) foram incluídas no protocolo de tratamento oral após um ou dois ciclos (menos de um ano) de PD (adolescentes maiores de 16 anos que não toleravam as internações para infusão da medicação e optaram por interromper o tratamento).

⁵ Cinco pacientes faleceram por causas respiratórias, sem relação com os ciclos de infusão, sendo 4 deles ainda no primeiro ano de vida – formas graves de OI. As duas outras mortes foram por infecção.

Foram incluídos, portanto, 47 portadores de OI, entre 0 e 21 anos, sendo 20 do sexo masculino e 27 do sexo feminino (0,7M:1F). A distribuição dos tipos de OI, de acordo com Sillence (1979), foi: 12 do tipo I, 22 do tipo III e 13 do tipo IV.

As principais características dos pacientes quanto a dados de história, exame físico e hábitos de vida podem ser observadas nos quadros de 1 a 11, abaixo:

Quadro 1: Idade dos pacientes no início do tratamento no CROI-RJ de acordo com o tipo de OI

		FAIXA ETÁRIA				Total (%)
		≤ 2a	> 2a ≤ 6a	> 6a ≤ 10a	> 10a	
TIPO DE OI	Tipo I	1	5	3	3	12 (25,5)
	Tipo III	5	4	7	6	22 (46,8)
	Tipo IV	5	2	3	3	13 (27,7)
Total (%)		11 (23,4)	11 (23,4)	13 (27,7)	12 (25,5)	47 (100)

Quadro 2: Procedência dos Pacientes do CROI-RJ

	N	Percentual (%)	Cumulativo (%)
Região Metropolitana (RJ)	20	42,6	42,6
Baixada Fluminense	11	23,4	66,0
Outra cidade (RJ)	14	29,8	95,7
Minas Gerais	2	4,3	100,0
Total	47	100,0	

Quadro 3: Casos familiares de acordo com o tipo de OI

		FAMILIAR			Total (%)
		Sim	Não	NE ¹	
TIPO DE OI	Tipo I	4	8	0	12 (25,5)
	Tipo III	3	18	1	22 (46,8)
	Tipo IV	2	11	0	13 (27,7)
Total (%)		9 (19,1)	37 (78,7)	1 (2,1)	47 (100)

1: Uma paciente é moradora de abrigo e não se têm informações sobre sua infância ou família.

Quadro 4: Fraturas ao nascimento de acordo com o tipo de OI

		FRATURAS AO NASCIMENTO			Total (%)
		Sim	Não	NE ¹	
TIPO DE OI	Tipo I	1	11	0	12 (25,5)
	Tipo III	15	6	1	22 (46,8)
	Tipo IV	4	9	0	13 (27,7)
Total (%)		20 (42,6)	26 (55,3)	1 (2,1)	47 (100)

1: Uma paciente é moradora de abrigo e não se têm informações sobre sua infância ou família.

Quadro 5: Idade da primeira fratura de acordo com o tipo de OI

		PRIMEIRA FRATURA							Total (%)
		IU/ parto	≤ 1 mês	>1m ≤ 6m	> 6m ≤ 2a	> 2a ≤ 6a	> 6a ≤ 10a	NE ¹	
TIPO DE OI	Tipo I	1	1	0	4	3	1	2	12 (25,5)
	Tipo III	15	0	5	1	0	0	1	22 (46,8)
	Tipo IV	4	1	3	4	1	0	0	13 (27,7)
Total (%)		20 (42,6)	2 (4,3)	8 (17,0)	9 (19,1)	4 (8,5)	1 (2,1)	3 (6,4)	47 (100)

1: Estes números se referem a pacientes que são adotados e não se têm os dados referentes à idade da primeira fratura.

Quadro 6: Idade dos pacientes quando foi feito o diagnóstico de OI de acordo com o tipo

		IDADE NO DIAGNÓSTICO							Total (%)
		IU/ parto	≤ 1 mês	>1m ≤ 6m	> 6m ≤ 2a	> 2a ≤ 6a	> 6a ≤ 10a	> 10a	
TIPO DE OI	Tipo I	2	0	0	3	7	0	0	12 (25,5)
	Tipo III	8	5	5	0	2	1	1	22 (46,8)
	Tipo IV	1	3	3	3	2	1	0	13 (27,7)
Total (%)		11 (23,4)	8 (17,0)	8 (17,0)	6 (12,8)	11 (23,4)	2 (4,3)	1 (2,1)	47 (100)

Quadro 7: Relato de dor óssea antes do tratamento de acordo com o tipo de OI

		DOR ÓSSEA		Total (%)
		Sim	Não	
TIPO DE OI	Tipo I	5	7	12 (25,5)
	Tipo III	13	9	22 (46,8)
	Tipo IV	5	8	13 (27,7)
Total (%)		23 (48,9)	24 (51,1)	47 (100)

Quadro 8: Prática de fisioterapia antes da entrada no Programa do CROI-RJ de acordo com o tipo de OI

		FISIOTERAPIA		Total (%)
		Sim	Não	
TIPO DE OI	Tipo I	2	10	12 (25,5)
	Tipo III	2	20	22 (46,8)
	Tipo IV	3	10	13 (27,7)
Total (%)		7 (14,9)	40 (85,1)	47 (100)

Quadro 9: Pacientes com 6 anos ou mais que freqüentavam escola antes do início do tratamento segundo o tipo de OI

		ESCOLA		Total (%)
		Sim	Não	
TIPO DE OI	Tipo I	6	0	6 (24,0)
	Tipo III	11	2	13 (52,0)
	Tipo IV	5	1	6 (24,0)
Total (%)		22 (88,0)	3 (12,0)	25 (100)

Quadro 10: Presença de atraso escolar nos pacientes com 6 anos ou mais que freqüentavam escola antes do início do tratamento segundo o tipo de OI

		ATRASSO ESCOLAR		Total (%)
		Sim	Não	
TIPO DE OI	Tipo I	3	3	6 (27,3)
	Tipo III	6	5	11 (50,0)
	Tipo IV	0	5	5 (22,7)
Total (%)		9 (40,9)	13 (59,1)	22 (100)

Quadro 11: Capacidade de deambulação antes do tratamento dos pacientes maiores de 1,5 anos de acordo com o tipo de OI

		ESCALA MOTORA RESUMIDA [†]				Total (%)
		A	B	C	D	
TIPO DE OI	Tipo I	1	0	0	10	11 (32,4)
	Tipo III	8	4	3	1	16 (47,1)
	Tipo IV	1	1	1	4	7 (20,6)
Total (%)		10 (29,4)	5 (14,7)	4 (11,8)	15 (44,1)	34 (100)

[†]A – incapaz de ficar de pé; B – fica em pé; C – anda com apoio/auxílio; D – anda independentemente. (A descrição da escala completa e a distribuição dos pacientes nas 7 categorias antes e após o tratamento podem ser encontradas no corpo do texto, mais adiante.)

Os demais aspectos relativos a história e exame clínico dos pacientes analisados, descritos abaixo, podem ser encontrados nos quadros de 20 a 30, no apêndice, na página 84:

- Presença de frouxidão ligamentar de acordo com o tipo de OI;
- Presença de assimetria de membros inferiores antes do tratamento de acordo com o tipo de OI;
- Presença de deformidade de membros inferiores antes do tratamento de acordo com o tipo de OI;
- Presença de deformidade de membros superiores antes do tratamento de acordo com o tipo de OI;
- Presença de desvio de coluna antes do tratamento de acordo com o tipo de OI;
- Idade no início do tratamento de acordo com o sexo;
- Presença de escleróticas azuladas (ao nascimento) segundo os pais de acordo com o tipo de OI;
- Presença de Dentinogênese Imperfeita de acordo com o tipo de OI;
- Presença de surdez (segundo os pais) nos pacientes com 6 anos ou mais de acordo com o tipo de OI;
- Pacientes que realizaram cirurgias ortopédicas antes do início do tratamento no CROI-RJ segundo o tipo de OI e
- Alguns dados dos pacientes incluídos no programa do CROI-RJ.

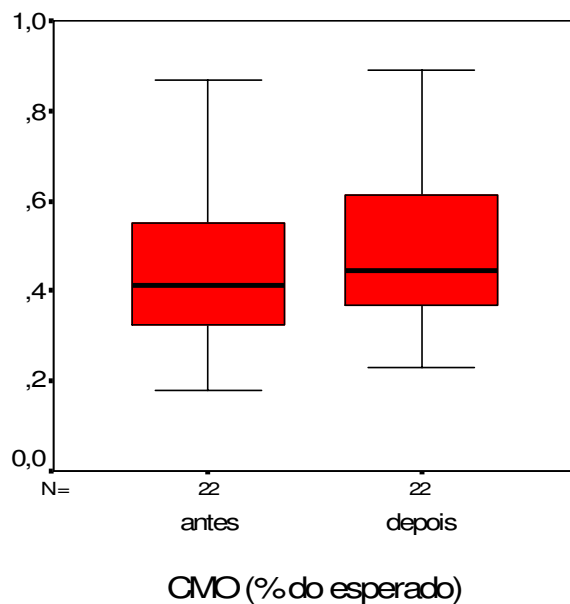
Desta amostra de 47 pacientes analisada neste trabalho, 33 (70%) responderam ao questionário de cadastro na ABOI, conforme fora previsto pela portaria do MS. Quinze (45%) tinham plano de saúde e, destes, apenas 67% (10) cobriam cirurgias ortopédicas.

Dada a dificuldade de se encontrar atendimento médico especializado para uma doença rara como a OI, destes 33 pacientes devidamente cadastrados, 27 (82%) frequentavam hospitais públicos, entre eles 10 indivíduos que possuíam plano de saúde privado (ABOI, 2005).

7.2 – Conteúdo Mineral Ósseo (CMO)

Foram comparadas as densitometrias ósseas de 30 pacientes que conseguiram realizar pelo menos dois exames até o momento desta análise. O CMO total antes do tratamento foi de $311,9\text{g} \pm 193,9\text{g}$ ($34,3 - 736,3$)⁶, aumentando para $499,6\text{g} \pm 229,1\text{g}$ ($173,9 - 1009,4$; aumento de 60%) após $1,7 \text{ anos} \pm 0,8 \text{ anos}$ ($0,8 - 3,7$) de tratamento com dose acumulada de $11,3\text{mg/kg} \pm 3,8\text{mg/kg}$ ($7,5 - 22,5$) de PD ($p < 0,0001$). Considerando os valores em relação ao esperado para sexo e idade dos 22 pacientes com 2 anos ou mais, a média do grupo aumentou de $43,5\% \pm 16,8\%$ ($18 - 87$) para $48,9\% \pm 17,9\%$ ($23 - 89$), no mesmo período ($p < 0,0001$) (Quadros 12 e 30, gráficos 1, 7 e 8). Separando-se os pacientes por tipo de OI e de acordo com a faixa etária, o aumento mais significativo foi observado nas idades mais precoces (lactentes e menores de 12 anos – pré-puberal) e nas formas mais graves de OI (tipo III isoladamente e tipos III e IV em comparação com o tipo I). (Quadros 18 e 19)

Gráfico 1: Variação do CMO em relação ao esperado para sexo e idade dos pacientes tratados no CROI-RJ



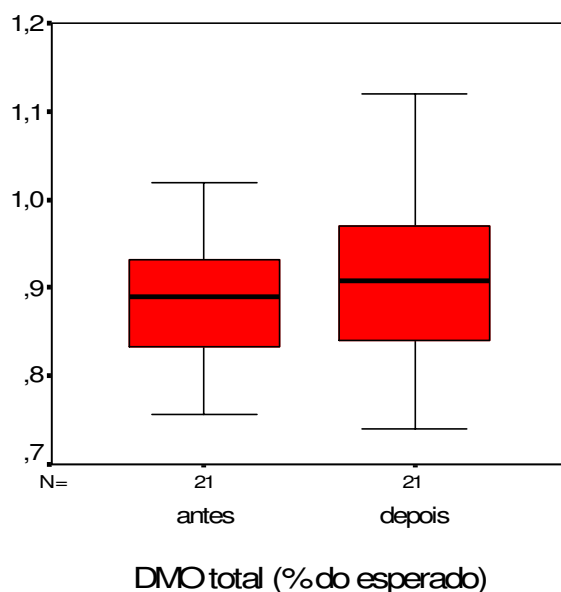
7.3 – Densidade Mineral Óssea (DMO)

Foram comparadas as densitometrias ósseas de 29 pacientes que conseguiram realizar pelo menos dois exames até o momento desta análise. A DMO total (DMO_t) antes do tratamento foi de $0,661\text{g/cm}^2 \pm 0,119\text{g/cm}^2$ (0,448 – 0,826), aumentando para $0,747\text{g/cm}^2 \pm 0,073\text{g/cm}^2$ (0,610 – 0,884; aumento de 13%) após 1,7 anos $\pm 0,8$ anos (0,8 – 3,7) de tratamento com dose acumulada de $11,3\text{mg/kg} \pm 3,8\text{mg/kg}$ (7,5 – 22,5) de PD ($p < 0,0001$). Considerando os valores em relação ao esperado para sexo e idade dos 21 pacientes com 2 anos ou mais, a média do grupo aumentou de $88,8\% \pm 7,8\%$ (76 – 102) para $90,1\% \pm 9,6\%$ (74 – 112), no mesmo período ($p = 0,38$) (quadros 12 e 30, gráficos 2, 9 e 10). Se separados dentro deste grupo apenas os 15 pacientes (3M/10F) com menos de 12 anos no momento do segundo exame, ou seja, que ainda não teriam

⁶ Média \pm DP (mínimo – máximo)

atingido a puberdade, os resultados passam para 90% e 95% do esperado antes e depois do tratamento, respectivamente ($p < 0,05$). Por outro lado, os pacientes com 12 anos ou mais no momento do segundo exame apresentaram redução significativa do DMO_t em percentual do esperado para sexo e idade no período observado. Em termos absolutos, o grupo dos lactentes apresentou o maior aumento do DMO_t (35%), sendo este mais que o dobro do apresentado pelos demais grupos. A análise de acordo com o tipo de OI revelou aumento significativo do DMO_t corrigido para sexo e idade apenas nos 5 pacientes do tipo I, havendo este reduzido nos demais grupos no período observado. (Quadros 18 e 19)

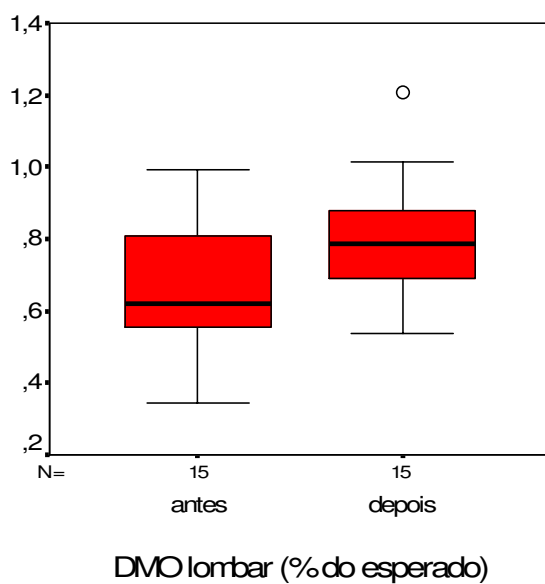
Gráfico 2: Variação do DMO_t em relação ao esperado para sexo e idade dos pacientes tratados no CROI-RJ



Quando analisada a DMO da coluna lombar (DMO_l), apenas 15 pacientes conseguiram realizar dois exames com valores mensuráveis nesta região até a realização deste estudo. A DMO_l antes do tratamento foi de $0,378\text{g/cm}^2 \pm 0,139\text{g/cm}^2$ (0,144 – 0,615),

aumentando para $0,510\text{g/cm}^2 \pm 0,131\text{g/cm}^2$ ($0,305 - 0,784$; aumento de 35%) após 1,6 anos $\pm 1,0$ ano ($0,3 - 3,7$) de tratamento com dose acumulada de $12,4\text{mg/kg} \pm 5,5\text{mg/kg}$ ($1,5 - 19,5$) de PD ($p = 0,001$). Comparando os valores encontrados em relação aos valores normais de DMO_1 para sexo e idade, as médias foram de $67,4\% \pm 19,1\%$ ($34 - 99$) e $80,1\% \pm 17,9\%$ ($54 - 121$) do esperado, respectivamente, antes e depois do tratamento com PD no CROI-RJ ($p = 0,004$). (Quadros 12 e 30; gráfico 3; figura 4). A divisão dos pacientes quanto às faixas etárias e quanto ao tipo de OI mostrou aumentos relativamente maiores da DMO_1 corrigida nos grupos de menor idade e de maior gravidade da doença. (Quadros 18 e 19)

Gráfico 3: Variação do DMO_1 em relação ao esperado para sexo e idade dos pacientes tratados no CROI-RJ



Quadro 12: Variação de CMO e DMO após o tratamento com PD no CROI-RJ

	Pré-tratamento (Média ± DP)	Pós-tratamento (Média ± DP)	P valor ¹	Variação
CMO (g) ²	311,9 ± 193,9	499,6 ± 229,1	P<0,0001	↑ 60%
CMO score Z ³	43,5% ± 16,8%	48,9% ± 17,9%	P<0,0001	↑ 12,4%
DMO _t (g/cm ²) ⁴	0,661 ± 0,119	0,747 ± 0,073	P<0,0001	↑ 13%
DMO _t score Z ⁵	88,7% ± 7,8%	90,1% ± 9,5%	P=0,38	↑ 1,6%
DMO ₁ (g/cm ²) ⁶	0,378 ± 0,139	0,510 ± 0,131	P=0,001	↑ 35%
DMO ₁ score Z ⁶	67,4% ± 19,1%	80,1% ± 17,9%	P=0,004	↑ 19%
Tempo trat. (anos)	-----	1,5 ± 0,7	-----	0,4 – 3,3
Dose acum. (mg/kg)	-----	11,3 ± 3,8	-----	8 – 23

1: Para a variável CMO foi utilizado o teste t de Student (n = 30); para as demais, foi utilizado o teste não-paramétrico de Wilcoxon com sinais para avaliação da diferença das médias (n < 30). 2: n = 30. 3: n = 22; 4: n = 29. 5: n = 21. 6: n = 15.

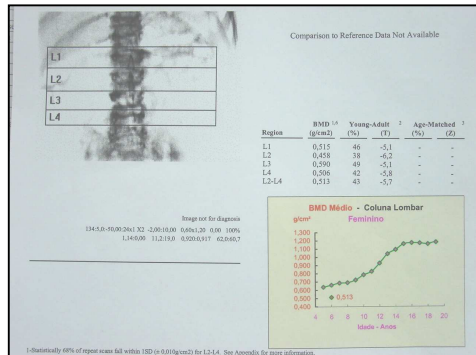
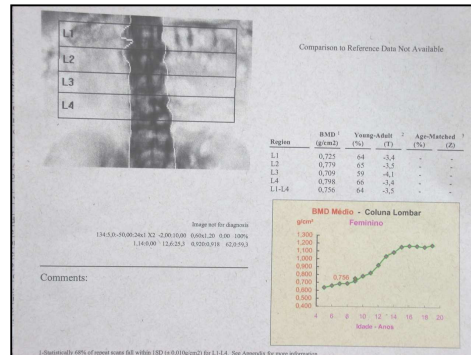
PRÉ - TRATAMENTO**PÓS - TRATAMENTO**

Figura 4: Densitometria óssea da coluna lombar de paciente com osteogênese imperfeita pré e pós-tratamento. Nos quadros em amarelo no canto direito inferior pode-se ver a representação esquemática do valor encontrado no exame do paciente em relação à curva dos valores esperados para sexo e idade.

7.4 – Taxa de Fraturas

Antes do início do tratamento no CROI-RJ, a mediana das taxas de fraturas anuais de 46 pacientes incluídos neste estudo (de quem se tem a informação antes e depois do tratamento) era de 3,0 fraturas/ano (IIQ = 1 – 9,3) (0 – 70)⁷. Quando analisado o grupo como um todo, o total de fraturas foi de 1696 para 308,5 pacientes-anos, resultando em uma taxa de 5,5 fraturas por paciente-ano no período anterior ao estudo. Após $2,5 \pm 0,8$ (0,3 – 4,3) anos de tratamento com uma dose acumulada de $18,2 \pm 6,6$ (6 – 28,5) mg/kg de PD, a mediana das taxas de fraturas individuais caiu para 0,6 (IIQ 0,0 – 1,4) fratura/ano (0 – 5), o que significa uma redução de 80% ($p < 0,0001$). Considerado o conjunto de pacientes, o total de fraturas foi de 99 para 116,2 pacientes-anos durante o período de tratamento, resultando em 0,9 fraturas por paciente-ano desde a inclusão no programa. (Quadros 16 e 30, gráfico 4). Quando separados os pacientes de acordo com faixas etárias ou tipos de OI, a redução desta taxa de fraturas não é estatisticamente diferente da observada no total da amostra. (Quadros 18 e 19).

7.5 – Avaliação Funcional (escala de mobilidade)

Dos 46 pacientes avaliados em pelo menos dois momentos distintos (antes e após o início do tratamento) quanto ao quesito da funcionalidade, 34 tinham mais de um ano e meio de idade no início do estudo (e, portanto, já era esperado que fossem capazes de deambular independentemente considerando um desenvolvimento neuro-psico-motor adequado para a idade). Foi considerada, para fins de classificação inicial, uma escala adaptada de Cintas e cols. (2003) composta por 7 categorias, conforme detalhado no

anexo 3, pág. 75. Para uma avaliação mais rápida e prática do impacto do tratamento na capacidade de deambulação e independência motora, principalmente nos pacientes com mais de um ano e meio no início do tratamento, foi utilizada uma escala ainda mais simplificada reagrupando as 11 categorias do trabalho original em 4 grandes grupos, quais sejam: A – incapaz de ficar de pé; B – fica em pé; C – anda com apoio/auxílio; D – anda independentemente. Quando comparados os *scores* destes 34 pacientes nos dois momentos avaliados, observaram-se: medianas de 6,0 (IIQ = 4 – 7) e 6,0 (IIQ = 4 – 7), $p = 0,11$, com a escala completa, e medianas de 3,0 (IIQ = 1 – 4) e 3,0 (IIQ = 1,75 – 4), $p = 0,15$, com a escala simplificada. O intervalo entre as duas aferições foi de $2,5 \pm 0,8$ (0,3 – 4,3) anos de tratamento com uma dose acumulada de $18,2 \pm 6,6$ (6 – 28,5) mg/kg de PD – a idade média deste grupo era de 8,7 (2,2 – 21,9) anos na avaliação inicial e de 11,3 (5,4 – 23,2) anos no final do período de avaliação. (Quadros 13, 14, 16 e 30; gráfico 5; figura 5). Separados os pacientes de acordo com a classificação (11 do tipo I, 16 do tipo III e 7 do tipo IV), apenas nos portadores do tipo III houve tendência a aumento significativo no *score* funcional entre as duas avaliações ($p = 0,067$). (Quadros 18 e 19)

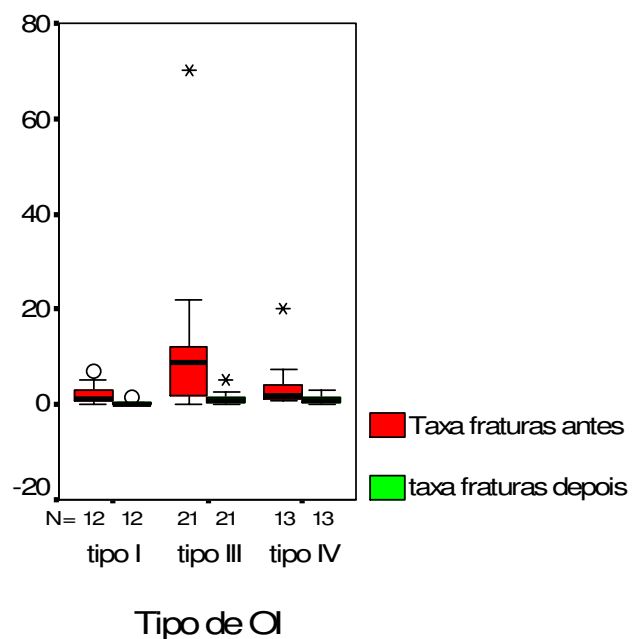
7.6 – Dor óssea

Conforme descrito anteriormente na seção 6.1 (referente às características da população de estudo antes do ingresso no programa de tratamento), 23 dos 47 pacientes aqui avaliados (48,9%) referiam dor óssea antes de iniciar o tratamento com o PD. Após $2,5 \pm 0,8$ (0,3 – 4,3) anos de tratamento com dose acumulada de $18,2 \pm 6,6$ (6 – 28,5) mg/kg

⁷ Mediana (intervalo inter-quartis) (mínimo – máximo)

de PD, apenas 2 de 47 pacientes referiam ainda sentir dor óssea (4,3%) ($p < 0,0001$) (Quadros 15, 16 e 30 e gráfico 6)

Gráfico 4: Variação das taxas de fraturas individuais dos pacientes tratados no CROI-RJ de acordo com o tipo de OI



Quadro 13: Variação da funcionalidade¹ após o tratamento com PD no CROI-RJ

		Pós-tratamento					Total
		3	4	5	6	7	
Pré- tratamento	1	1	0	0	0	0	1
	3	0	2	1	0	0	3
	4	0	4	2	1	0	7
	5	1	0	1	3	0	5
	6	1	0	0	1	1	3
	7	0	0	0	0	15	15
Total		3	6	4	5	16	34

1: Os valores da escala motora e sua correspondência podem ser encontrados no anexo 3, pág. 66.

Quadro 14: Variação da funcionalidade¹ após o tratamento com PD no CROI-RJ segundo escala motora resumida

		Pós-tratamento				Total
		A	B	C	D	
Pré-tratamento	A	6	3	1	0	10
	B	1	1	3	0	5
	C	1	0	2	1	4
	D	0	0	0	15	15
Total		8	4	6	16	34

1: Os valores da escala motora e sua correspondência podem ser encontrados no corpo do texto, acima, e no anexo 3, pág. 67.

Gráfico 5: Variação do *score* funcional dos pacientes maiores de 1,5 anos no início do tratamento no CROI-RJ de acordo com o tipo de OI

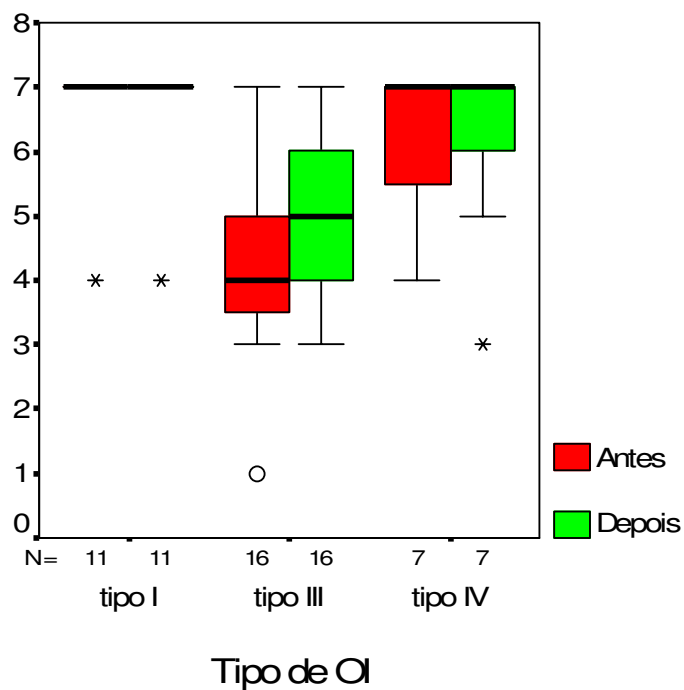


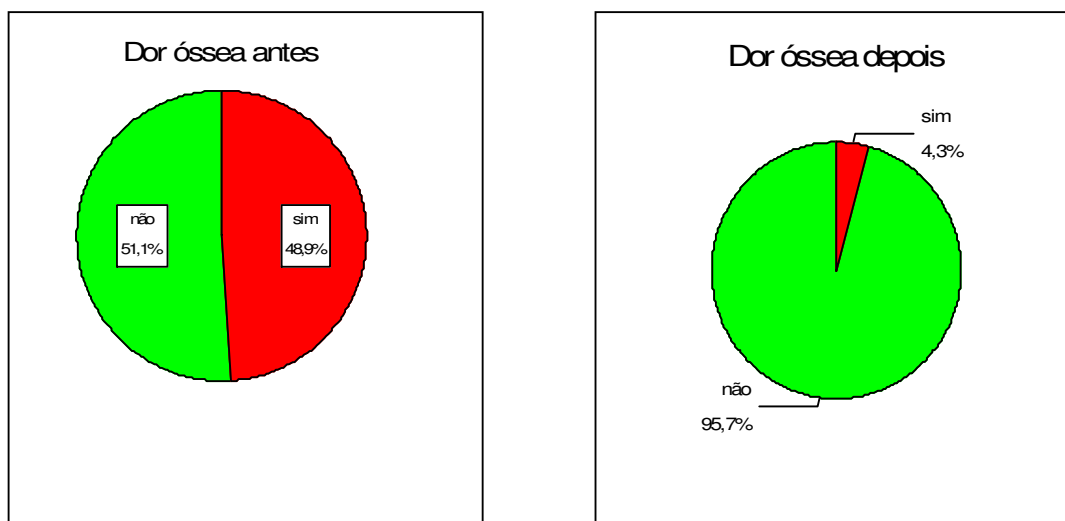


Figura 5: Paciente do CROI-RJ no momento da primeira internação (esquerda, com 21 anos) e após o terceiro ciclo de PD (direita, com 22 anos). Após um ano de tratamento o paciente conseguia sustentar a cabeça e manter-se sentado com apoio dorsal, o que permitiu que passasse para a forma oral da medicação (alendronato dissódico). (Foto cedida pela ABOI, com autorização do paciente).

Quadro 15: Presença de dor óssea antes e após o tratamento com PD no CROI-RJ

		Pós-tratamento		Total
		Sim	Não	
Pré-tratamento	Sim	2	21	23
	Não	0	24	24
Total		2	45	47

Gráfico 6: Presença de dor óssea antes e após o tratamento no CROI-RJ



Quadro 16: Variação de taxa de fraturas, escala motora e dor óssea após o tratamento com PD no CROI-RJ

	Pré-tratamento (Mediana (IIQ)) ⁶	Pós-tratamento (Mediana (IIQ))	P valor	Variação
Taxa fraturas (fr/a) ³	3,0 (1 – 10)	0,7 (0,3 – 1,5)	P<0,0001 ¹	↓ 80%
Escala motora ⁴	6,0 (4 – 7)	6,0 (4 – 7)	P=0,15 ¹	-----
Dor óssea ⁵	23/47 (48,9%)	2/47 (4,3%)	P<0,0001 ²	↓ 45%
Tempo trat. (anos)	-----	2,5 ± 0,8	-----	0,3 – 4,3
Dose acum. (mg/kg)	-----	18,2 ± 6,6	-----	6 – 28,5

1: Para as variáveis ordinais foi utilizado o teste não-paramétrico de Wilcoxon com sinais. 2: Para a variável nominal dicotômica (sim/não) foi utilizado o teste de McNemar. 3: n = 46. 4: n = 34. 5: n = 47. 6: IIQ = intervalo inter-quartis (entre o P25 e o P75).

7.7 – Antropometria (peso e estatura)

Os valores de peso e estatura foram aferidos a cada internação para aplicação do PD na enfermaria do IFF. Foram considerados para esta análise as duas medidas o mais distantes possível uma da outra quando não foi possível obter os valores do primeiro e/ou do último ciclo. As medidas do peso em g e da estatura em cm foram convertidas para os valores padronizados do *score z* conforme divulgados pelo NCHS em 2000. Do grupo de 45 pacientes avaliado quanto ao peso, o *score z* médio passou de $-3,5 \pm 2,7$ (-10 – 1,0) para $-3,1 \pm 2,8$ (-10,0 – 2,2) após $2,4 \pm 0,7$ (0,9 – 3,8) anos de tratamento com dose acumulada de $17,6 \pm 6,0$ (7,5 – 31,5) mg/kg de PD ($p < 0,05$). Do grupo de 44 pacientes avaliado quanto à estatura, o *score z* médio passou de $-4,8 \pm 3,4$ (-10 – 2,0) para $-5,0 \pm 3,3$ (-10,0 – 3,0) após $2,4 \pm 0,7$ (0,9 – 3,8) anos de tratamento com dose acumulada de $17,6 \pm 6,0$ (7,5 – 31,5) mg/kg de PD ($p = 0,60$). (Quadros 17 e 30).

Avaliados os tipos de OI em separado, houve diferença significativa entre as médias dos *scores z* dos três grupos, de maneira diretamente proporcional à gravidade da forma clínica da doença (-1,4, -4,8 e -2,8 para peso – $p=0,001$ – e -1,0, -7,1 e -3,9 para estatura – $p<0,001$, respectivamente, nos tipos I, III e IV).

Quadro 17: Variações de peso e estatura após o tratamento com PD no CROI-RJ

	Pré-tratamento (Média ± DP)	Pós-tratamento (Média ± DP)	P valor ¹	Variação
Peso (g) ²	15800 ± 9300	21760 ± 11700	P<0,0001	↑ 38%
Peso (score z) ²	-3,5 ± 2,7	-3,2 ± 2,8	P<0,05	↑9%
Estatura (cm) ³	93,5 ± 24,9	104,0 ± 23,2	P<0,0001	↑ 11%
Estatura (score z) ³	-4,8 ± 3,4	-5,0 ± 3,3	P=0,60	↓ 4%
Tempo trat. (anos)	-----	2,4 ± 0,7	-----	0,9 – 3,8
Dose acum. (mg/kg)	-----	17,6 ± 6,0	-----	7,5 – 31,5

1: Foi utilizado o teste t de Student para avaliação da diferença entre as médias. 2: n = 45. 3: n = 44.

7.8 – O início precoce do tratamento

Onze pacientes entre os 47 avaliados neste estudo eram menores de 2 anos de idade quando receberam a primeira dose do PD. Destes, 3 eram recém-nascidos, dos quais uma criança foi nascida no próprio IFF e recebeu a medicação ainda na primeira semana de vida, antes da alta do berçário. Outros 4 pacientes, excluídos deste estudo por terem falecido ainda nos primeiros meses de vida (problemas respiratórios), eram portadores de formas graves de OI e receberam a primeira dose do PD ainda enquanto recém-nascidos, sendo dois deles nascidos no próprio IFF.

Em relação às características clínicas e pessoais destes pacientes, 5 eram do tipo III, 5 do tipo IV e apenas uma paciente do tipo I, sendo este um caso familiar que nasceu com escleróticas azuladas e apresentara somente duas fraturas antes do início do tratamento (fratura de fêmur IU e de clavícula ao nascimento). Das onze crianças, três eram de famílias onde já havia outros afetados. O diagnóstico pré-natal de OI foi sugerido em 3 pacientes (27%), sendo o diagnóstico final fechado até o primeiro mês de vida em 64% (7). Oito pacientes (73%) sofreram a primeira fratura ainda intra-útero ou no momento do parto, o mesmo ocorrendo com os demais antes dos 6 meses de vida. A distribuição entre os sexos foi bastante equilibrada, sendo 5 do sexo masculino e 6 do sexo feminino (45%/55%). Todos referiam escleróticas azuladas ao nascimento, sendo que 36% já apresentavam deformidade de MMSS e 64% de MMII na inclusão no programa. (Quadros 1 a 12 e 20 a 30)

Dos 11 pacientes incluídos nesta análise, apenas 8 conseguiram realizar pelo menos duas densitometrias ósseas (sendo uma delas no início do tratamento) com valores mensuráveis (densidades ósseas muito baixas não permitem diferenciação das partes moles adjacentes pelo aparelho e retornam um resultado não válido). Houve aumento de 173% e 35% em conteúdo mineral ósseo e densidade mineral óssea totais, respectivamente, após $2 \pm 0,8$ (1,1 – 3,3) anos de tratamento com dose acumulada de $11,1 \pm 3,6$ (7,5 – 18,0) mg/kg de PD ($p < 0,05$). (Quadro 18)

A taxa de fraturas caiu de 7,3 para 0,9 fraturas/ano (redução de 88%) após $2,3 \pm 0,7$ (1,2 – 3,3) anos de tratamento com dose acumulada de $14,1 \pm 4,4$ (7,5 – 19,5) mg/kg de PD ($p < 0,05$). (Quadro 18)

Não houve alteração significativa de peso ou estatura considerando-se o score z (- 2,9/ - 4,0 e - 2,9/ - 4,3 antes e depois do tratamento, respectivamente). Dor óssea foi considerada presente em 5/11 pacientes antes do tratamento (45%), estando ausente em todos no momento da segunda avaliação. (Quadro 18)

Não foi considerada a questão funcional neste grupo de pacientes visto estarem ainda em fase de franco desenvolvimento neuropsicomotor e ser impossível, portanto, isolar os efeitos do tratamento da evolução naturalmente esperada para a idade.

7.9 – Efeitos Adversos

Reação do tipo fase aguda caracterizada por febre (acima de 37,5 graus centígrados) e calafrios (em alguns casos) foi observada em 79% dos casos (37) no primeiro ciclo de infusão do PD. Foi tratada com antipiréticos como dipirona e paracetamol sem complicações. Cinco crianças (10%) apresentaram febre também na segunda dose do pamidronato, a partir da qual não mais se observou esta reação adversa. Todos os pacientes tratados fizeram pelo menos um episódio de hipocalcemia assintomática (com valores próximos de 1,00 em alguns casos) durante a internação, sendo os casos graves (cálcio iônico menor que 2,50) (49 casos em seis ciclos de infusão avaliados) medicados com 1g de carbonato de cálcio por via oral (além da dose oferecida diariamente). Com o passar dos ciclos, houve tendência à diminuição destes episódios. A partir da sexta internação, apenas 67% dos pacientes apresentaram algum episódio de hipocalcemia (contra 92% a 100% nos episódios anteriores). A maioria dos pacientes (56% a 75%) se apresentava com níveis baixos de cálcio iônico no exame colhido antes do primeiro dia

de tratamento do ciclo, a partir da segunda internação, sendo em 4 dos 7 ciclos analisados a média mais baixa do grupo nos 3 dias de avaliação (apesar de não ser estatisticamente significativo). Antes do início do tratamento, 44% dos pacientes apresentavam cálcio iônico abaixo de 4,00 mmol/l (hipocalcemia). Nenhum paciente apresentou arritmias cardíacas ou outras complicações decorrentes destas alterações bioquímicas.

Outros efeitos adversos encontrados foram diarreia, broncoespasmo, e dor óssea, todos presentes em menos de 5 pacientes (10%) em cada ciclo.

A longo prazo, não foi observada alteração da velocidade de crescimento ou da consolidação de fraturas entre os pacientes tratados no CROI-RJ (Rizzi-Júnior, 2004), apesar de se visualizarem as linhas hiperdensas de parada de crescimento nas metáfises dos ossos longos destes indivíduos.

Quadro 18: Resumo dos principais desfechos avaliados nos pacientes do CROI-RJ (total e por faixas etárias).

	Total ^a	Total ^b	Lactentes ^a	Lactentes ^b	< 12 anos ^{1a}	< 12 anos ^{1b}	Adolesc ^{2a}	Adolesc ^{2b}
CMO (g)	311,9 ± 193,9 N=30	499,6 ± 229,1 P<0,0001 ↑ 60%	94,6 ± 40,3 N=8	258,4 ± 65,6 P<0,05 ↑173%	271,0 ± 203,9 N=23	449,7 ± 234,7 P<0,0001 ↑ 65,9%	446,5 ± 42,1 N=7	663,5 ± 104,5 P<0,05 ↑ 48,6%
CMO score Z	43,5% ± 16,8% N=22	48,9% ± 17,9% P<0,0001 ↑ 12,4%	-----	-----	50,3% ± 15,3% N=15	56,9% ± 15,7% P=0,001 ↑ 13,1%	29,0% ± 8,6% N=7	31,6% ± 6,7% P=0,06 ↑ 9,0%
DMO _t (g/cm ²)	0,661 ± 0,119 N=29	0,747 ± 0,073 P<0,0001 ↑ 13%	0,501 ± 0,050 N=8	0,675 ± 0,052 P<0,05 ↑35%	0,637 ± 0,121 N=23	0,736 ± 0,073 P<0,0001 ↑ 15,5%	0,750 ± 0,058 N=6	0,789 ± 0,061 P=0,08 ↑ 5,2%
DMO _t score Z	88,7% ± 7,8% N=21	90,1% ± 9,5% P=0,38 ↑ 1,6%	-----	-----	90,6% ± 7,8% N=15	94,6% ± 6,9% P<0,05 ↑ 4,4%	84,3% ± 6,3% N=6	78,7% ± 4,1% P<0,05 ↓ 6,6%
DMO ₁ (g/cm ²)	0,378 ± 0,139 N=15	0,510 ± 0,131 P=0,001 ↑ 35%	----- N=0	-----	0,359 ± 0,146 N=11	0,478 ± 0,136 P<0,01 ↑ 33,1%	0,430 ± 0,120 N=4	0,599 ± 0,065 P=0,07 ↑ 39,3%
DMO ₁ score Z	67,4% ± 19,1% N=15	80,1% ± 17,9% P<0,01 ↑ 19%	-----	-----	70,7% ± 21,5% N=11	84,7% ± 17,8% P<0,05 ↑ 19,8%	58,2% ± 3,2% N=4	67,4% ± 12,2% P=0,14 ↑ 15,8%
Taxa de fraturas (fr/a)	3,0 (1 – 8,3) N=45*	0,6 (0 – 1,4) P<0,0001 ¹ ↓ 80%	7,3 (2 – 14) N=10*	0,9 (0,3 – 2,0) P<0,05 ↓88%	3,0 (1 – 7,5) N=29*	0,6 (0 – 1,4) P<0,001 ↓80%	3,0 (1 – 10) N=16	0,6 (0 – 1,5) P<0,01 ↓ 80%
Escala motora	6,0 (4 – 7) N=34	6,0 (4 – 7) P=0,15 ¹ -----	-----	-----	7,0 (4 – 7) N=1	7,0 (5 – 7) P=0,32 -----	5,0 (4 – 7) N=15	6,0 (4 – 7) P=0,14 ↑ 20%
Dor óssea ³	23/47 (48,9%)	2/47 (4,3%) P<0,0001 ↓ 91%	5/11 (45,5%)	0/11 (0%) ** ↓ 100%	15/30 (50%)	0/30 (0%) ** ↓ 100%	8/17 (47%)	2/17 P<0,05 ↓ 75%

* Foi retirado o outlier que tinha taxa de fraturas de 70. ** Não foi possível a realização de testes visto não se formar uma tabela 2x2.

1: Pacientes com menos de 12 anos no momento da segunda avaliação.

2: Pacientes com 12 anos ou mais no momento da segunda avaliação.

3: Para a variável dor óssea foi utilizado o teste de Mc Nemar, para as demais foi utilizado o teste de sinais de Wilcoxon.

A: Antes do tratamento

B: Depois do tratamento.

Quadro 19: Resumo dos principais desfechos avaliados nos pacientes do CROI-RJ (total, por tipo de OI e formas mais graves).

	Total ^a	Total ^b	Tipo I ^a	Tipo I ^b	Tipo III ^a	Tipo III ^b	Tipo IV ^a	Tipo IV ^b	Tipos III e IV ^a	Tipos III e IV ^b
CMO (g)	311,9 ± 193,9 N=30	499,6 ± 229,1 P<0,0001 ↑ 60%	321,8 ± 132,3 N=6	517,2 ± 125,7 P<0,05 ↑ 60,7%	312,7 ± 221,2 N=15	498,4 ± 262,0 P=0,001 ↑ 59,4%	304,0 ± 199,1 N=9	490,0 ± 244,9 P<0,01 ↑ 61,2%	309,5 ± 208,8 N=24	495,2 ± 250,3 P<0,0001 ↑ 60%
CMO score Z	43,5% ± 16,8% N=22	48,9% ± 17,9% P<0,0001 ↑ 12,4%	63,8% ± 13,8% N=5	68,4% ± 13,0% P<0,05 ↑ 7,2%	36,1% ± 13,3% N=12	42,7% ± 16,4% P<0,01 ↑ 18,3%	41,1% ± 10,8% N=5	44,3% ± 12,8% P=0,14 ↑ 7,8%	37,6% ± 12,5% N=17	43,2% ± 15,0% P=0,001 ↑ 14,9%
DMO ₁ (g/cm ²)	0,661 ± 0,119 N=29	0,747 ± 0,073 P<0,0001 ↑ 13%	0,672 ± 0,078 N=6	0,771 ± 0,037 P<0,05 ↑ 14,7%	0,688 ± 0,129 N=14	0,760 ± 0,080 P<0,01 ↑ 10,5%	0,610 ± 0,121 N=9	0,711 ± 0,070 P<0,01 ↑ 16,6%	0,658 ± 0,129 N=23	0,741 ± 0,079 P<0,0001 ↑ 12,6%
DMO ₁ score Z	88,7% ± 7,8% N=21	90,1% ± 9,5% P=0,38 ↑ 1,6%	89,8% ± 6,1% N=5	97,2% ± 4,6% P<0,05 ↑ 8,2%	90,3% ± 9,2% N=11	89,9% ± 9,6% P=0,8 ↓ 0,04%	84,6% ± 5,0% N=5	83,4% ± 9,2% P=0,69 ↓ 1,4%	88,5% ± 8,4% N=16	87,8% ± 9,7% P=0,7 ↓ 0,8%
DMO ₃ (g/cm ²)	0,378 ± 0,139 N=15	0,510 ± 0,131 P=0,001 ↑ 35%	0,376 ± 0,093 N=5	0,476 ± 0,096 P=0,08 ↑ 26,6%	0,381 ± 0,172 N=9	0,520 ± 0,154 P<0,01 ↑ 36,5%	----- N=1	-----	0,378 ± 0,162 N=10	0,527 ± 0,147 P<0,01 ↑ 39,4%
DMO ₃ score Z	67,4% ± 19,1% N=15	80,1% ± 17,9% P<0,01 ↑ 19%	79,2% ± 15,2% N=5	88,5% ± 11,3% P=0,23 ↑ 11,7%	61,7% ± 19,8% N=9	75,2% ± 20,6% P<0,05 ↑ 21,9%	----- N=1	-----	61,5% ± 18,7% N=10	75,9% ± 19,6% P<0,01 ↑ 23,4%
Taxa de fraturas (fr/a)	3,0 (1 – 8,3) N=45*	0,6 (0 – 1,4) P<0,0001 ¹ ↓ 80%	1,15 (0,9 – 3) N=12	0 (0 – 0,4) P < 0,01 ↓ 100%	6,8 (2 – 12) N=19*	1,2 (0,3 – 1,5) P<0,0001 ↓ 82%	2,0 (1 – 4,6) N=13	0,8 (0,2 – 1,5) P < 0,05 ↓ 60%	4 (1,8 – 10,5) N=33*	0,8 (0,3 – 1,5) P<0,0001 ↓ 80%
Escala motora	6,0 (4 – 7) N=34	6,0 (4 – 7) P=0,15 ¹ -----	7,0 (7 – 7) N=11	7,0 (7 – 7) P = 1,0 -----	4,0 (3,25 – 5) N=16	5,0 (4 – 6) P = 0,067 ↑ 25%	7,0 (5 – 7) N=7	7,0 (5 – 7) P=1,0 -----	5,0 (4 – 6) N=23	5,0 (4 – 7) P = 0,11 -----
Dor óssea ¹	23/47 (48,9%)	2/47 (4,3%) P<0,0001 ↓ 91%	5/12 (41,7%)	0/12 (0%) ** ↓ 100%	13/22 (59,1%)	1/22 P<0,0001 ↓ 92,3%	5/13 (38,5%)	1/13 P=0,13 ↓ 80%	18/35 (51,4%)	2/35 P<0,0001 ↓ 89%

* Foi retirado o outlier que tinha taxa de fraturas de 70. ** Não foi possível a realização de testes visto não se formar uma tabela 2x2. 1: Para a variável dor óssea foi utilizado o teste de Mc Nemar, para as demais foi utilizado o teste de sinais de Wilcoxon. A: Antes do tratamento B: Depois do tratamento.

8 – DISCUSSÃO

O presente estudo é o primeiro trabalho na literatura internacional a relatar os resultados do tratamento da Osteogênese Imperfeita com bisfosfonatos no âmbito de um sistema público de saúde. Nas várias publicações encontradas até o momento, o tratamento farmacológico da OI está vinculado a hospitais universitários ou trabalhos de pesquisa de instituições específicas onde se trabalha com esta e outras doenças genéticas. Os trabalhos realizados pelo grupo do Dr. Glorieux, da Unidade de Genética do *Shriners Hospital for Children*, no Canadá, por exemplo, são os mais numerosos na literatura e mais antigos neste ramo de estudo. Assim sendo, reúnem um grande grupo de pacientes (167) tratados de há longa data (Glorieux, 1998; Rauch, 2003) e provenientes não só do Canadá, mas também de diversas outras partes do mundo – segundo relato na página da ABOI na internet (www.aboi.org.br), a filha de um dos fundadores da ABOI, portadora de OI, recebeu seu primeiro ciclo de PD nesse hospital, em 1999. Já o Dr. Engelbert, na Holanda (2004), conseguiu recrutar apenas 54 pacientes no único centro de referência para diagnóstico e tratamento da OI em todo o país – localizado no *University Medical Center, Wilhelmina Children's Hospital*, em Utrecht. Astrom e Soderhall, da Suécia (2002), possivelmente os primeiros a tratar sistematicamente crianças com OI usando PD, relatam o tratamento de 28 pacientes selecionados em um período de 10 anos (1991 – 2001) dentre 92 que foram encaminhados para avaliação da indicação de tratamento com bisfosfonatos de todo o país. O tratamento foi realizado no *Astrid Lindgren Children's Hospital*, na capital do país, com apoio financeiro de 4 instituições distintas (Astrom e Soderhall, 2002).

8.1 – O Protocolo de Tratamento do CROI-RJ

Desde o advento dos bisfosfonatos como droga utilizada para tratamento da Osteogênese Imperfeita, alguns protocolos de aplicação do PD já foram descritos na literatura (Glorieux et al, 1998; Astrom e Soderhall, 2002; Arikoski et al, 2004). Apesar de bastante semelhantes em relação a exames de controle (pré e pós-infusão), bem como via e mecanismo de aplicação, há divergência em relação à dose aplicada por ciclo de infusão do PD, dias de duração de cada ciclo e intervalo entre eles.

O protocolo de tratamento adotado no CROI-RJ até o momento, conforme publicação na portaria 2305 de dez/2001 do MS, baseia-se no preconizado e utilizado pelo grupo do Dr. Glorieux no Canadá, publicado pela primeira vez em 1998. Foi escolhido este esquema, em que os pacientes são internados por 3 dias consecutivos para receber a medicação a cada ciclo de tratamento, a cada 2 ou 4 meses (de acordo com a idade), por se acreditar que deste modo se teria mais segurança para a aplicação da droga. Seus possíveis efeitos colaterais, entre eles as arritmias cardíacas em consequência de desequilíbrio nos níveis séricos do cálcio iônico, podem ter repercussões graves se não detectadas e corrigidas a curto prazo. Entre outros agravantes, a população atendida no CROI-RJ tem baixo nível sócio-econômico de um modo geral e, em muitos casos, vive a grandes distâncias do hospital e em locais com precárias condições de transporte em situações de emergência. Além disso, o IFF não conta com um serviço de emergência funcionando 24h por dia de modo a oferecer pronto atendimento em caso de intercorrências tardias devidas à infusão do PD fora dos horários habituais de atendimento ambulatorial.

8.1.1 – Os Efeitos Adversos

De modo semelhante ao já relatado na literatura (Rauch et al, 2003), todos os pacientes deste estudo (100%) apresentaram pelo menos um episódio de hipocalcemia assintomática durante a primeira internação. Neste mesmo trabalho publicado em 2003, Rauch e cols. descreveram maior estabilidade nos valores do cálcio iônico com o passar das internações e infusões do PD, o que de fato sugerem os dados do CROI-RJ que puderam ser analisados até o momento.

Ao contrário do esperado, quase metade dos pacientes do CROI-RJ já apresentava níveis baixos de cálcio iônico antes do início do tratamento, sendo esta medida mantida durante as internações sucessivas. Entre os 7 ciclos analisados, inclusive, em quatro deles a média mais baixa do cálcio iônico do grupo foi observada no primeiro dia da internação, antes mesmo de ser infundida a medicação. Nos relatos de tratamento de OI com PD disponíveis na literatura, os pacientes têm calcemia normal antes do tratamento e, apesar da hipocalcemia transitória provocada pelo pamidronato, recuperam estes valores no intervalo entre as internações, de modo que as medidas pré-infusão a cada ciclo de tratamento são normais (Rauch et al, 2003). A análise mais provável deste dado aos olhos dos médicos responsáveis pelo programa é que ele seja o reflexo natural da alimentação deficiente da população atendida associada à suplementação irregular de cálcio e vitaminas no período interciclos, visto que é conhecida a dificuldade dos pacientes atendidos pelo programa em comparecer mensalmente ao hospital para receber os suplementos.

Como descrito pelos programas de tratamento já publicados anteriormente, os pacientes do CROI-RJ não apresentaram interrupção do crescimento ou prejuízo da consolidação

de fraturas após o início da medicação. Foram também observadas as linhas hiperdensas relacionadas a cada ciclo de infusão nas radiografias dos ossos longos de todos os pacientes incluídos no programa.

8.2 – Os Pacientes do CROI-RJ

Entre os 47 pacientes incluídos neste estudo, 12 são portadores do tipo I, 22 do tipo III e 13 do tipo IV. Entre os trabalhos publicados na literatura, alguns relatam o tratamento apenas das chamadas formas moderada e grave da OI (tipos III e IV) (Glorieux (1998), Plotkin (2000) e Arikoski et al (2004)). Outros, como Rauch (2003) e Land (2006), do *Shriners Hospital for Children* (Canadá), e Astrom e Soderhall (2002), da Suécia, incluem pacientes dos tipos I, III e IV, porém com predomínio do tipo IV na amostra (forma que inclui todos os pacientes com quadros intermediários não alocados em um dos outros dois tipos clínicos). Di Meglio (2004) e Forin (2005), dos Estados Unidos e da França, respectivamente, têm uma amostra bastante semelhante à deste estudo, com predomínio de pacientes do tipo III e divisão aproximadamente igual entre as duas formas menos graves. Acredita-se, no caso específico do CROI-RJ, que isso decorra de um viés de encaminhamento por parte dos profissionais de saúde do estado, tendendo a reconhecer e direcionar para avaliação e tratamento apenas as formas mais graves e evidentes da doença. Vale ressaltar que, entre os três tipos de OI tratados no programa do IFF, 33% dos pacientes do tipo I representavam casos familiares, enquanto apenas 15% das crianças com os tipos III ou IV eram provenientes de famílias com outros afetados. Reforçando ainda mais esta hipótese, apenas um paciente, com uma forma grave de OI (tipo III), não apresentava escleróticas azuladas ao nascimento. Apesar de a

literatura mostrar que muitos dos pacientes com o tipo IV têm escleras normais (podem ser acinzentadas ao nascimento) (Rauch e Glorieux, 2004), todos os incluídos neste trabalho referiam a coloração anormal ao nascimento e/ou na infância.

A distribuição entre os sexos mostra predomínio do sexo feminino com razão sexual de 0,7M:1,0F. Quando se observa esta distribuição entre as diferentes faixas etárias, percebe-se que a maior discrepância entre os sexos se localiza na adolescência, quando há o dobro de pacientes do sexo feminino (4:8). É conhecido de dados estatísticos internacionais que há predomínio do sexo masculino ao nascimento mas, igualmente, este também é atingido por maior morbi-mortalidade, sendo o sexo feminino predominante na população de um modo geral – o que pode explicar a tendência ao predomínio das mulheres com o aumento da idade. Além disso, o sexo masculino é naturalmente mais exposto a situações de risco de acidentes desde a infância, havendo uma tendência cultural e social a se protegerem mais as meninas com brincadeiras menos arriscadas e mais protegidas. Na literatura sobre o tema, alguns grupos de pacientes tratados são igualmente distribuídos entre os dois sexos, em outros há predomínio do sexo masculino e, em um deles (Arikoski, 2004), há predominância do sexo feminino como nesse caso (0,7M:1,0F).

Ao se abordar a questão da faixa etária em relação ao tipo de OI, observa-se que há predomínio claro das formas mais graves nos pacientes que iniciaram o tratamento antes dos 2 anos de idade, fase em que muitos dos portadores de formas mais leves ainda não apresentaram sequer a primeira fratura, em muitos casos. Neste grupo, o único representante do tipo I era uma menina cujo pai e alguns tios também eram afetados e cujo diagnóstico foi ao nascimento em função das escleras azuladas e de fraturas intra-

útero (1) e no momento do parto (1). Na idade pré-escolar, encontram-se a maioria dos pacientes do tipo I, fase esta em que há conhecidamente maior incidência de fraturas nesta forma clínica – havendo, assim, indicação para o tratamento com o PD endovenoso. A partir da idade escolar, passa a predominar o tipo III, forma mais numerosa no estudo e em que continua havendo múltiplas fraturas e incapacidade progressiva apesar da maior idade e de menor exposição a situações de risco. Além disso, nestes pacientes há maior necessidade de resposta rápida e intensa ao tratamento no que se refere à importante dor óssea e à fragilidade do esqueleto, tornando a medicação endovenosa o tratamento inicial de escolha (independente da idade).

Os pacientes atendidos no CROI-RJ são, em sua maior parte, da cidade do Rio de Janeiro (43%). Entre os demais há, ainda, uma parcela importante (23%) de portadores da região metropolitana do Rio de Janeiro (baixada fluminense e áreas adjacentes), 30% que moram nas outras cidades do estado e, ainda, 2 portadores (4,3%) que são provenientes do Estado de Minas Gerais (onde, até o momento, não há, ainda, um centro de referência para OI em funcionamento). São, em sua maioria, famílias carentes que não teriam condições sócio-econômicas para receber o PD sem o financiamento pelo SUS.

Dos 46 pacientes de que se tinha informação sobre a família, 9 (20%) referiam outros portadores na árvore genealógica, sendo a maior parte (44%) do tipo I. Estando as outras formas associadas a maior morbidade e, sendo a herança da OI do tipo autossômica dominante, é de se esperar que a maioria dos casos familiares se encontre entre os portadores desse tipo de OI. Fraturas ao nascimento foram relatadas por 20 pacientes, sendo 75% deles com OI tipo III e apenas um (5%) do tipo I, conforme

descrito na literatura (Gorlin et al, 2001). Entre os demais 24 pacientes de que se tem informação, 2 apresentaram a primeira fratura ainda no período neonatal, 8 entre 1 e 6 meses e 9 entre 6 meses e 2 anos. Apenas 5 pacientes (21%) apresentaram a primeira fratura após os 2 anos de idade, dos quais 4 do tipo I, um do tipo IV e nenhum do tipo III. Apenas um paciente do tipo III apresentou a primeira fratura após os 6 meses de vida (porém com menos de 2 anos). Cabe lembrar, sobre esta questão, que as fraturas ocorridas no período anterior ao início do tratamento, nos pacientes que não nasceram no IFF, são informadas pelos pais, sendo possível que muitos (ou mesmo todos) dos pacientes do tipo III que referem não ter apresentado fraturas intra-útero apenas não tenham conhecimento deste dado - em muitos deles, o diagnóstico só foi feito alguns meses ou mesmo anos depois, e provavelmente o serviço em que nasceram não notificou os pais ou mesmo não identificou a presença de fraturas antigas já consolidadas ao nascimento.

Em relação ao diagnóstico, 19 pacientes o receberam no período neonatal, sendo que destes aproximadamente 60% foram diagnosticados ao nascimento. Três pacientes que foram diagnosticados neste período ainda não haviam apresentado fraturas: uma criança com OI tipo III que nasceu no IFF e cuja irmã mais velha também era afetada e já fazia acompanhamento no ambulatório de Genética Médica do hospital; uma com tipo III que teve diagnóstico pré-natal e um menino com OI tipo I que tinha escleróticas azuladas e cuja mãe também era portadora da doença. Chamam também atenção os casos de 3 pacientes com formas moderadas ou graves que foram diagnosticados com mais de 6 anos de idade – uma paciente do tipo III que foi diagnosticada com 16 anos no CROI-RJ, visto que era moradora de um abrigo para menores e não tinha sido avaliada por equipe médica especializada até então; um paciente do tipo IV que foi adotado aos 4

anos e só recebeu diagnóstico de OI aos 7 anos e um paciente com OI tipo III de uma família muito carente, com mais afetados, que só foi diagnosticado por volta dos 8-9 anos de idade apesar de ter fraturas desde o nascimento.

Cerca de 50% dos pacientes do CROI-RJ referiam dor óssea antes de iniciar o tratamento com PD. Interessante observar que, como descrito por Astrom e Soderhall (2002), entre os pacientes que não mencionavam dor antes de receber a medicação, alguns perceberam, após o início da mesma, que de fato apresentavam dor óssea crônica mas, de tão habituados a ela, não mais a identificavam como presente. Outros, por sua vez, eram muito jovens quando do início do tratamento, e seus pais não se sentiam seguros quanto a afirmar que sofriam de dores nos ossos.

Apesar de 44% (15) dos 34 pacientes maiores de 1 ano e meio no momento da inclusão no programa serem incapazes de andar com ou sem apoio (10 crianças eram incapazes sequer de ficar em pé), apenas 4 (12%) destes referiam prática de fisioterapia antes do início do tratamento, diferente do observado nos trabalhos dos centros de tratamento da Europa, dos Estados Unidos e do Canadá. Nestes países, todos os pacientes têm acesso a acompanhamento médico regular e a fisioterapia e terapia ocupacional quando indicadas. Do total de 47 pacientes atendidos no CROI-RJ e incluídos neste estudo, somente 7 (15%) faziam fisioterapia antes da entrada no programa.

A presença de escleróticas azuladas ao nascimento foi relatada por 98% dos pacientes, visto ser um importante fator para o diagnóstico e/ou encaminhamento dos pacientes para avaliação de OI no Brasil, conforme já discutido acima.

Entre os 40 pacientes que já apresentavam dentição no momento da avaliação e haviam sido avaliados por odontólogo, 19 (40%) possuíam dentinogênese imperfeita, sendo maior a proporção entre os do tipo I e menor entre os do tipo IV. A classificação clínica da OI segundo Sillence (1979) (adotada neste trabalho), posteriormente adotada e discutida por diversos autores (Gorlin, 2001), prevê a subdivisão dos tipos I e IV em A e B de acordo com a ausência ou presença de dentes opalescentes, além de mencionar acometimento dentário também nas famílias de portadores de OI do tipo III. Rauch e Glorieux, por sua vez, em artigo de revisão publicado no Lancet em 2004, resumem a classificação da OI mencionando a presença de acometimento dentário nos tipos III e IV e ausência do mesmo no tipo I. Entretanto, concordam com os demais autores que discutem a classificação clínica da OI atualmente (Roughley et al, 2003; Plotkin, 2004) ao dizerem que a questão é bastante complexa, visto haver enorme variabilidade inter e intrafamiliar entre os portadores de Osteogênese Imperfeita. Sendo o grupo dos pacientes com OI do tipo IV o mais heterogêneo entre os 4, visto abrigar todas as formas intermediárias que não pertenceriam a um dos dois extremos compatíveis com a vida, uma possível explicação para isso seria um erro na classificação dos 6 pacientes aqui referidos como formas leves com dentinogênese imperfeita. Destes, entretanto, duas pacientes são pertencentes a famílias com inúmeros outros afetados, alguns destes apenas com escleróticas azuladas e dentinogênese imperfeita, sem fraturas ou fragilidade óssea aparentes. Outro paciente nesse grupo, por exemplo, tinha história de apenas 9 fraturas até os 10 anos de idade, surdez, escleróticas azuladas, não tinha deformidade de membros ou dor óssea e tinha peso e estatura com *score z* +1 e +2, respectivamente, antes de ingressar no programa de tratamento.

Apenas 4 (16%) dos 25 pacientes com 6 anos ou mais referiam surdez de algum grau, sendo 2 do tipo I, um do tipo III e um do tipo IV. Conforme a classificação clínica (Gorlin, 2001), é de se esperar maior prevalência de deficiência auditiva nos portadores do tipo I em relação aos demais, porém alguns pontos devem ser observados: em primeiro lugar, certamente há um grande subregistro nesta informação, visto que a grande maioria dos pacientes jamais foi submetida a avaliação auditiva de qualquer espécie para detecção das hipoacusias mais brandas; por outro lado, vista a faixa etária dos pacientes atendidos no CROI-RJ, é de se esperar que a prevalência de surdez relacionada à OI, em geral de incidência a partir da terceira ou da quarta décadas de vida, seja bastante reduzida nesta população.

Entre esses 25 escolares e adolescentes, 88% freqüentavam escola regularmente, dos quais 9 (41%) com algum tipo de atraso (6 pacientes com OI tipo III e 3 com OI tipo I). As 3 crianças que não freqüentavam escola, assim como as que estavam com atraso escolar, referiam a OI como causa para as dificuldades relacionadas ao estudo.

Antes do início da medicação, 9 pacientes (19%) já haviam passado por pelo menos uma cirurgia ortopédica, sendo maior esta proporção entre os portadores de OI tipo IV (4 de 13 pacientes). Apenas 3 dos 22 portadores com as formas mais graves de OI haviam já sido submetidos a procedimento cirúrgico para correção de deformidade óssea, apesar de a grande maioria deles apresentar deformidade de MMII (21/22) ou de MMSS (19/22). O motivo para esta aparente discordância é o fato de a osteopenia ser mais importante e com deformidades mais graves, muitas vezes, na OI tipo III, determinando condições bastante desfavoráveis para a inserção de hastas intramedulares em ossos extremamente frágeis antes do tratamento com os bisfosfonatos (relato pessoal

de vários dos médicos assistentes dos portadores de OI incluídos neste estudo). O tratamento ortopédico da OI tipo I, entretanto, se dá de maneira idêntica ao dispensado aos indivíduos normais quando da ocorrência de fraturas, contribuindo ainda mais para a menor incidência de deformidade óssea neste grupo de pacientes (2/12 para MMII e 3/12 para MMSS). Inclusive, nestes casos, há preocupação com o estímulo à deambulação precoce, de forma a se minimizarem os danos relacionados à imobilização prolongada (entre eles, principalmente, a osteopenia por desuso e a fraqueza muscular) (Cole, 2002).

Considerando o grupo como um todo, a maioria dos pacientes já apresentava deformidade de membros inferiores (68%), dos quais a maior parte era das formas moderada ou grave de OI (94%). No caso dos membros superiores, aproximadamente metade dos pacientes tinha algum tipo de deformidade, sendo a grande maioria do tipo III (76%) e os restantes divididos igualmente entre os tipos I e IV. Em 60% dos portadores se observou desvio de coluna no primeiro exame físico, aumentando este valor para quase 90% quando considerados os pacientes com 6 anos ou mais apenas. Neste caso, somente um paciente de cada tipo de OI não apresentava a deformidade, concordando com o descrito na literatura ao mencionar que a cifose ou a escoliose acometem cerca de 20% dos adultos com OI tipo I e, em alguns casos, pode ser progressiva (Gorlin et al, 2001). Vale ainda observar que, considerados os tipos de OI isoladamente, no tipo I só se observou desvio de coluna a partir da idade escolar, enquanto nos demais tipos já havia pacientes com a deformidade desde antes dos dois anos de vida.

Frouxidão ligamentar, característica freqüentemente descrita entre os portadores de OI em função do colágeno anormal, foi observada em 62% dos pacientes, sendo a divisão entre os tipos de OI da seguinte forma: 50% dos portadores do tipo I eram afetados, aumentando para 64% no tipo III e 71% no tipo IV. Segundo Gorlin (2001), a hipermobilidade articular costuma ser observada nas crianças do tipo III e se tornar menos evidente na idade adulta. Pode ser encontrada, porém com menor freqüência, também nos tipos I e IV. Uma possível explicação para a maior incidência da frouxidão ligamentar na OI tipo IV encontrado na presente amostra é o fato de muitos dos pacientes, principalmente nas formas moderada e grave, não realizar exercícios físicos ou fisioterapia com regularidade, contribuindo assim para maior fraqueza muscular e conseqüente instabilidade das articulações.

Em trabalho publicado em 2005, Santili e cols. descrevem a avaliação clínica e laboratorial de um grupo de 22 pacientes entre 2 e 54 anos de idade atendidos na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

O predomínio nesta amostra foi de pacientes do tipo I (9), que representavam 41% da amostra, seguidos por 8 portadores do tipo IV e 5 do tipo III. Como referido na introdução do trabalho, este é o tipo de OI predominante na população, provavelmente devido, entre outros fatores, à menor limitação funcional e menor morbidade a ele associadas. Como neste texto não se aborda a questão do tratamento, ao contrário do presente estudo, é de fácil compreensão o predomínio da forma mais branda entre os pacientes analisados.

A distribuição entre os sexos foi de 14 mulheres para 8 homens, resultando em uma razão sexual de 0,57M:1,0F, semelhante à amostra do CROI-RJ. Destes, 9 pacientes vinham de famílias onde havia outros portadores identificados, representando 41% do total. Como no IFF, 5 possuíam OI do tipo I, conforme esperado pela maior prevalência e menor morbidade deste tipo clínico (Gorlin et al, 2001).

Nove dos 22 pacientes apresentaram a primeira fratura antes do primeiro mês de idade, sendo que entre o tipo III a idade máxima deste evento foi um mês de vida. No tipo IV, 6 de 8 apresentaram a primeira fratura com menos de um ano de idade, sendo que no tipo I apenas 3 dos 9 portadores o fizeram. A grande maioria dos pacientes apresentava escleróticas azuladas (20 de 22 ou 91%), ao passo em que apenas a metade tinha dentinogênese imperfeita. Somente dois pacientes com OI do tipo I tinham surdez.

Como na amostra do CROI-RJ, todos os pacientes com OI tipo I deambulavam independentemente, o que foi observado em 3 dos 8 portadores do tipo IV e em nenhum paciente com a forma mais grave. Dois portadores do tipo IV deambulavam com auxílio e os 3 restantes não o faziam de forma alguma, assim como todos os pacientes com o tipo III.

A avaliação da densidade mineral óssea total mostrou valores abaixo do esperado em somente um dos pacientes do tipo I, sendo a totalidade das aferições nos grupos III e IV. No tipo III os valores oscilaram entre 1,8 e 5,4 DP abaixo do esperado, enquanto no tipo IV a variação foi de -1,07 a -5,26 DP. No grupo de pacientes do CROI-RJ houve valores abaixo de 90% do esperado em 3/7 pacientes do tipo I, 7/15 do tipo III e 5/7 do tipo IV. Acredita-se que esta diferença se deva ao fato de que os pacientes tratados no CROI-RJ

sejam todos menores de idade (à exceção de um), fase de crescimento em que os efeitos da Osteogênese Imperfeita sobre o tecido ósseo se fazem presentes de maneira mais intensa.

8.3 – Os desfechos principais

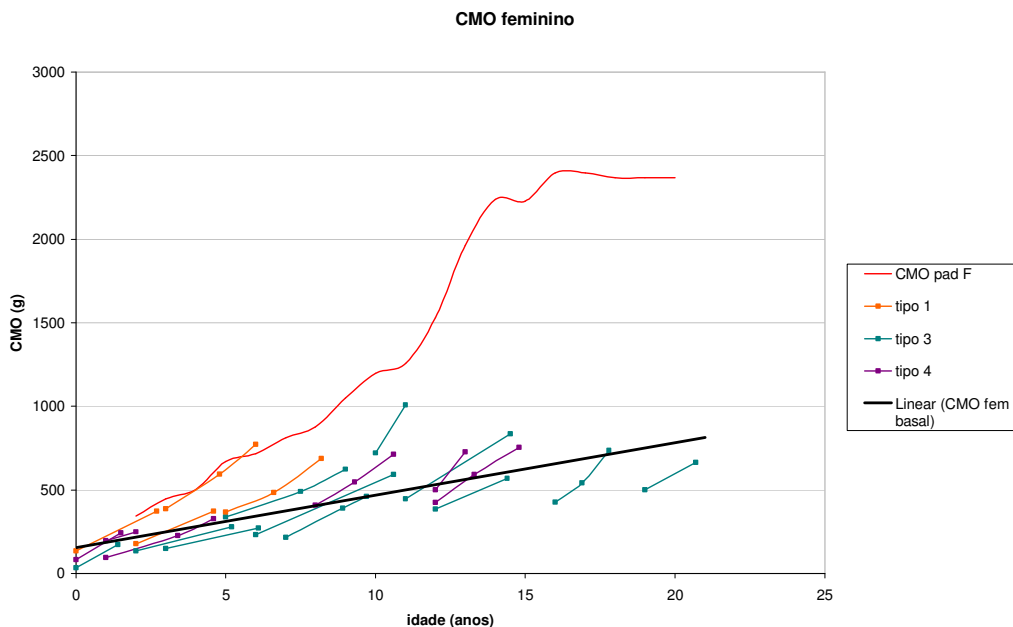
8.3.1 – Conteúdo Mineral Ósseo

O conteúdo mineral ósseo dos 30 pacientes (9M/21F) avaliados neste estudo aumentou 60% após 1,5 anos de tratamento com dose acumulada de 11,3 mg/kg de PD ($p < 0,0001$), semelhante ao observado por Arikoski e cols (2004). Rauch e cols (2003 e 2003), em dois estudos distintos, encontraram aumentos mais expressivos (superiores a 100%) quando analisando o CMO apenas da coluna lombar, região em que se sabe que o acometimento pela osteopenia na OI é mais intenso e, portanto, passível de maior resposta ao tratamento com os bisfosfonatos. Como tentativa de estabelecer um controle para separar o aumento naturalmente esperado pelo crescimento das crianças do determinado pelo tratamento, Arikoski avalia o mesmo CMO total em crianças normais nos mesmos momentos em que avalia os pacientes com OI que receberam PD endovenoso, encontrando nesse grupo um aumento 18,6% e 23,2% ao ano em crianças (5 – 10 anos) e adolescentes (11 – 16 anos), respectivamente. No mesmo trabalho, encontra um aumento de 84% ao ano quando avalia o CMO apenas da região da coluna lombar dos portadores de OI.

No programa do CROI-RJ, como não havia história de realização de densitometrias ósseas de pacientes com OI antes do advento do tratamento com os bisfosfonatos, de

forma a se poder seleccionar um grupo de pacientes pareado por sexo, idade e tipo de OI para controle, foram selecionados dois outros parâmetros com esta finalidade. Em um primeiro momento, compararam-se os resultados encontrados dos 22 pacientes (6M/16F) com 1,5 anos ou mais no início do tratamento com os valores de CMO total esperados para sexo e idade (Zanchetta et al, 1995), sendo a diferença entre as duas aferições estatisticamente significativa com $p < 0,0001$ (gráfico 1). Como tentativa de se obter um controle referente a pacientes com OI livres de tratamento, os valores encontrados de CMO total antes e depois do tratamento foram colocados em um gráfico onde havia dois padrões de referência – a curva determinada pelos valores esperados para crianças normais já mencionada anteriormente e uma reta obtida por regressão linear simples dos valores encontrados nos próprios pacientes do IFF antes do tratamento, simbolizando uma estimativa do que seriam os valores esperados em crianças com OI de mesmo sexo e idade (gráficos 7 e 8). Diferente da densidade mineral óssea, que depende diretamente da área de mensuração para ser calculada, o conteúdo mineral ósseo depende apenas da quantidade de mineral depositado no esqueleto, sendo uma medida mais direta do efeito de inibição da reabsorção do PD (sem levar em conta, porém, a resistência ou “qualidade” do osso que está sendo formado). Nenhum dos pacientes considerados neste estudo apresentou redução do CMO tanto em valores absolutos como na porcentagem do esperado para sexo e idade. (Quadro 30)

Gráfico 7: Conteúdo Mineral Ósseo feminino segundo aferições realizadas antes da entrada no programa do CROI-RJ e ao longo do tratamento, comparados com as referências para sexo e idade de crianças normais e com OI.



CMO pad F – referência de valores de CMO para crianças normais do sexo feminino de 2 a 20 anos segundo Zanchetta e cols (1995).

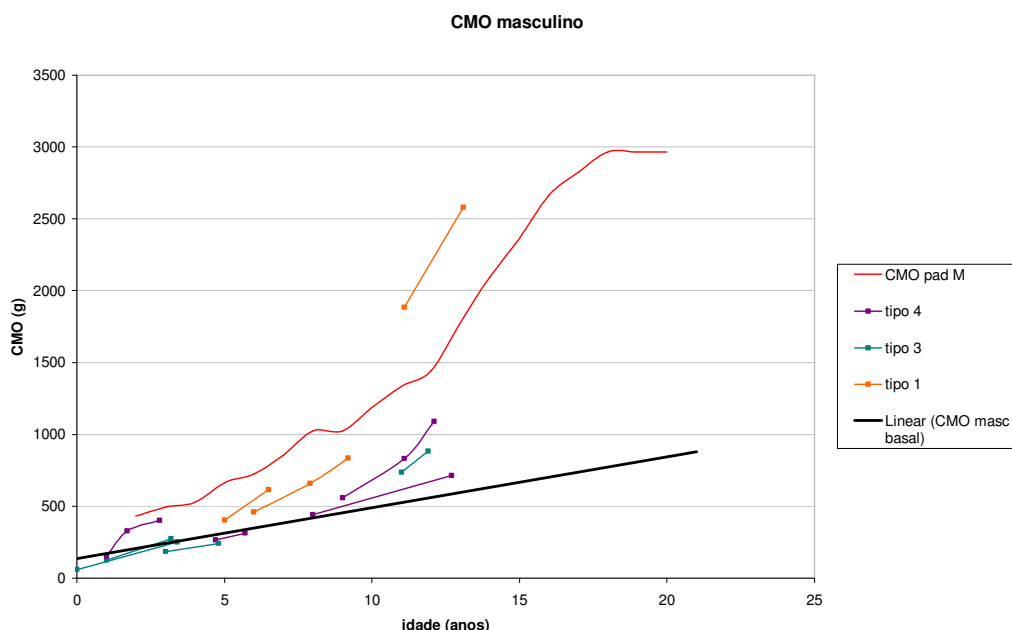
Tipo 1 – pacientes portadoras de OI do tipo I.

Tipo 3 – pacientes portadoras de OI do tipo III.

Tipo 4 – pacientes portadoras de OI do tipo IV.

Linear (CMO fem basal) – referência para crianças do sexo feminino portadoras de OI construída a partir de regressão linear simples com base nos valores pré-tratamento das pacientes incluídas neste estudo (Rauch et al, 2003).

Gráfico 8: Conteúdo Mineral Ósseo masculino segundo aferições realizadas antes da entrada no programa do CROI-RJ e ao longo do tratamento, comparados com as referências para sexo e idade de crianças normais e com OI.



CMO pad M – referência de valores de CMO para crianças normais do sexo masculino de 2 a 20 anos segundo Zanchetta e cols (1995).

Tipo 1 – pacientes portadores de OI do tipo I.

Tipo 3 – pacientes portadores de OI do tipo III.

Tipo 4 – pacientes portadores de OI do tipo IV.

Linear (CMO masc basal) – referência para crianças portadoras de OI do sexo masculino construída a partir de regressão linear simples com base nos valores pré-tratamento dos pacientes incluídos neste estudo (Rauch et al, 2003).

8.3.2 – Densidade Mineral Óssea Total

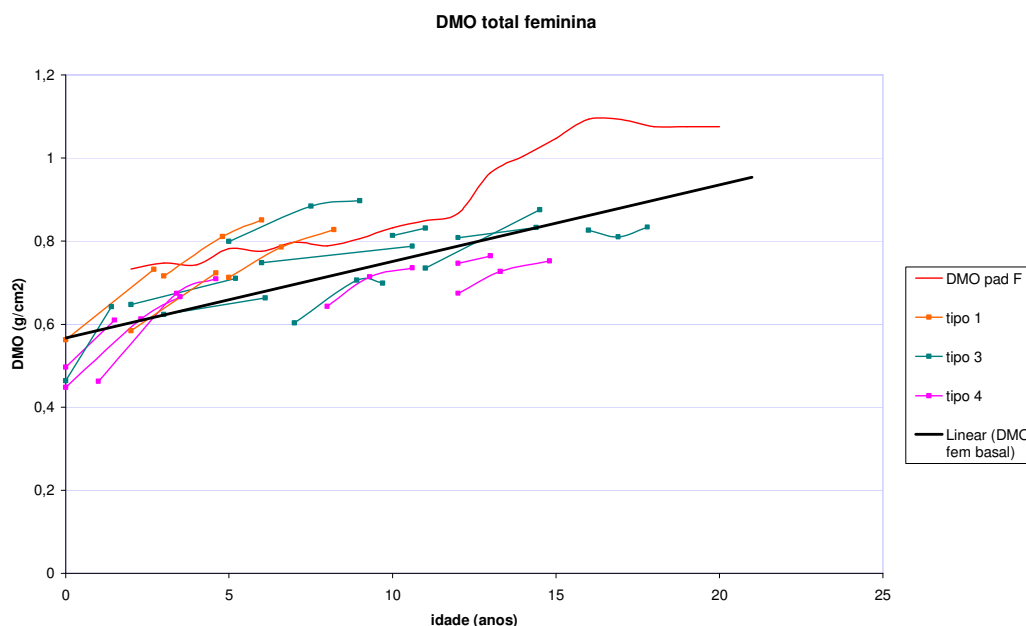
A análise das densitometrias ósseas de 29 pacientes (9M/20F) após um período médio de 1,5 anos de tratamento e uma dose acumulada média de 11,3 mg/kg de PD mostrou um aumento de 13% na densidade mineral óssea total (corpo inteiro) ($p < 0,0001$), compatível com o descrito em alguns relatos anteriores (Astrom e Soderhall, 2002; Arikoski et al, 2004; DiMeglio et al, 2004). Utilizando o mesmo método anterior para a aferição do aumento esperado da DMO total em indivíduos normais, Arikoski e cols

(2004) encontraram valores de 2,8% e 4,1% ao ano para crianças e adolescentes, respectivamente.

Quando considerados os valores encontrados como porcentagem do esperado para sexo e idade, nos 21 pacientes (6M/15F) com 1,5 anos ou mais anos no momento da inclusão no estudo, a média passou de 89% para 90% ($p = 0,4$). Se separados dentro deste grupo apenas os 13 pacientes (3M/10F) com menos de 12 anos no momento do segundo exame, ou seja, que ainda não teriam atingido a puberdade, os resultados passam para 90% e 95% do esperado antes e depois do tratamento, respectivamente ($p < 0,05$). Analisando em separado o grupo de 9 pacientes em que houve diminuição dos valores em porcentagem do esperado para sexo e idade após o início do tratamento, observa-se que em apenas 2 deles houve discreta redução (não significativa) dos valores absolutos da DMO total e em outro este valor se manteve inalterado entre um exame e o outro (quadro 30, gráficos 9 e 10). Todos os 9 pacientes eram portadores de formas moderadas ou graves de OI, sendo 7 destes 9 adolescentes maiores de 11 anos no momento da segunda avaliação. A importância aqui atribuída à época da puberdade reside no fato de que, em indivíduos normais, esta fase do desenvolvimento, que se inicia por volta dos 11 anos para ambos os sexos e persiste até os 13 (F) ou 14 (M) anos, é caracterizada por um rápido aumento no crescimento linear, expresso densitometricamente por aumentos marcados de DMO e CMO (Fonseca et al, 2001). Nos indivíduos com OI, entretanto, principalmente nas formas mais graves, mesmo o tratamento com PD parece não ser suficiente para permitir o crescimento acelerado como esperado neste período, contribuindo para o fato de não se verificar aumento significativo da DMO_t quando comparados os valores encontrados com os padrões de referência para indivíduos normais de mesma idade.

Observando os gráficos de DMO_t em relação aos padrões normais e de pacientes com OI, conforme descrito no tópico anterior, alguns aspectos merecem destaque. Em primeiro lugar, no gráfico do sexo feminino, percebe-se que a paciente do tipo III que apresentou redução da DMO entre os dois primeiros exames recupera esta variável no momento da terceira densitometria, quando apresenta um ritmo de crescimento acima do habitualmente encontrado nos portadores de OI. Era uma portadora com peso e estatura extremamente baixos para a idade (*score Z* = -10) e com grande atraso puberal, cuja menarca ocorreu somente aos 17 anos, cerca de um ano após o início do tratamento (após, inclusive, a segunda densitometria óssea). Apesar disso, os valores de CMO e DMO_t desta paciente em percentuais do esperado para indivíduos normais apresentaram aumento progressivo entre as três aferições realizadas. Outro ponto que vale ressaltar é o caso da paciente também do tipo III cujos valores de DMO_t nas três aferições representadas no gráfico se encontram acima do padrão de referência para indivíduos normais. Esta paciente apresenta extrema baixa estatura ($z = -10$) com grave deformidade de MMSS e MMII, o que faz que ela não consiga estendê-los de maneira alguma. Muito provavelmente os valores de DMO_t assim aferidos correspondem a sobreposição de ossos longos de MMII e/ou MMSS, resultando na falsa impressão de maior densidade óssea em consequência de uma menor área avaliada. Corroboram esta hipótese os valores de DMO_t e CMO da paciente nos três exames, que também apresentam aumento progressivo porém se mantendo sempre abaixo dos valores esperados para indivíduos normais (73%, 84% e 89% e 50%, 56% e 59%, respectivamente).

Gráfico 9: Densidade Mineral Óssea total feminina segundo aferições realizadas antes da entrada no programa do CROI-RJ e ao longo do tratamento, comparadas com as referências para sexo e idade de crianças normais e com OI.



DMO pad F – referência de valores de DMO total para crianças normais do sexo feminino de 2 a 20 anos segundo Zanchetta e cols (1995).

Tipo 1 – pacientes portadoras de OI do tipo I.

Tipo 3 – pacientes portadoras de OI do tipo III.

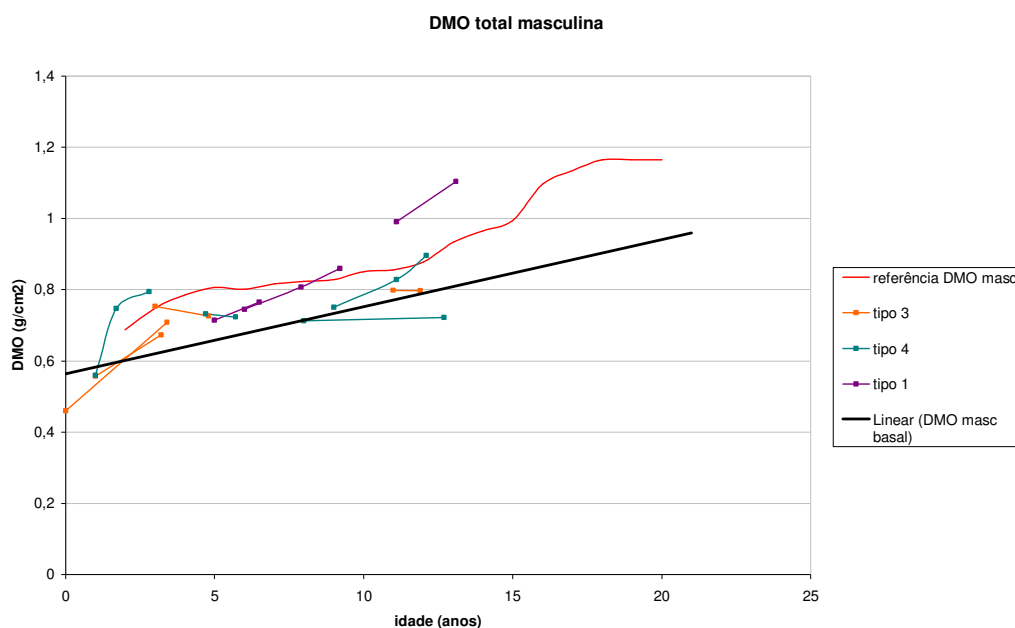
Tipo 4 – pacientes portadoras de OI do tipo IV.

Linear (DMO fem basal) – referência para crianças do sexo feminino portadoras de OI construída a partir de regressão linear simples com base nos valores pré-tratamento das pacientes incluídas neste estudo (Rauch et al, 2003).

No gráfico masculino, chama especial atenção um portador do tipo I que, desde a primeira avaliação, já se mostrava bem acima do padrão de referência para pessoas normais, mantendo uma velocidade de ganho de DMO semelhante a esta curva até a segunda avaliação. Este paciente foi incluído no programa antes de conseguir realizar a densitometria basal, tendo o primeiro exame aqui relatado sido feito, na realidade, após o terceiro ciclo de PD (um ano de tratamento). Quando da verificação deste resultado, foi indicada a interrupção das infusões e seguimento ambulatorial, com a previsão de

retorno da medicação em caso de necessidade clínica (dor óssea incapacitante, fraturas freqüentes ou colapso vertebral). A família opta por interromper o acompanhamento e reaparece cerca de dois anos depois, por ocasião de uma fratura de osso longo, para reavaliação clínica. O segundo exame densitométrico é então realizado, mostrando o resultado representado no gráfico e comentado acima. Retornar-se-á a discussão deste caso mais à frente, quando se abordar a questão da interrupção do tratamento.

Gráfico 10: Densidade Mineral Óssea total masculina segundo aferições realizadas antes da entrada no programa do CROI-RJ e ao longo do tratamento, comparadas com as referências para sexo e idade de crianças normais e com OI.



DMO pad M – referência de valores de DMO total para crianças normais do sexo masculino de 2 a 20 anos segundo Zanchetta e cols (1995).

Tipo 1 – pacientes portadores de OI do tipo I.

Tipo 3 – pacientes portadores de OI do tipo III.

Tipo 4 – pacientes portadores de OI do tipo IV.

Linear (DMO masc basal) – referência para crianças portadoras de OI do sexo masculino construída a partir de regressão linear simples com base nos valores pré-tratamento dos pacientes incluídos neste estudo (Rauch et al, 2003).

8.3.3 – Densidade Mineral Óssea Lombar

Considerando a densidade mineral óssea das vértebras lombares, somente 15 pacientes (5M/10F) conseguiram valores mensuráveis e disponíveis em pelo menos dois exames, sendo um deles antes do início do tratamento. Colaboraram para isso grande dificuldade técnica em se manterem imóveis crianças de pouca idade para um exame como a densitometria óssea (DiMeglio et al, 2004), bem como o fato de não se usar um aparelho com sensibilidade para baixas densidades como os que são habitualmente utilizados para os exames pediátricos. O aumento encontrado foi de 35% após 1,3 anos de tratamento com dose acumulada de 11,0 mg/kg de PD ($p = 0,001$). Nos diversos estudos publicados até o momento em que se fez a mesma avaliação, este valor varia de 42% a 110% (Glorieux et al, 1998; Rauch et al, 2002; Falk et al, 2003; Arikoski et al, 2004; Forin et al, 2005; Munns et al, 2005), crescendo para até 227% em um estudo que envolvia apenas crianças com menos de 3 anos e forma graves de OI (Plotkin et al, 2000).

Acredita-se que os mesmos problemas relacionados à idade dos pacientes (dificuldade técnica) e ao crescimento puberal mencionados anteriormente, bem como o fato de ser a amostra muito pequena, podem estar contribuindo para resultados não tão expressivos. Além disso, não há uma padronização universal acerca dos valores de referência para densitometrias ósseas pediátricas, fazendo que a comparação entre os diversos trabalhos em que se utilizam curvas de normalidade distintas não seja de todo adequada. No presente estudo, por exemplo, foi utilizado como referência um artigo construído com base na avaliação de 778 indivíduos caucasianos de 2 a 20 anos de idade, conduzido no ano de 1994 em Buenos Aires, na Argentina, sendo 90% destes de ascendência européia e 10% de etnia hispânica (Zanchetta et al, 1995). Na maioria dos relatos existentes na

literatura em que se comparam os resultados das densitometrias pré e pós-tratamento com PD a valores de referência, estes são provenientes de estudos publicados no início da década de 90 ou do manual fornecido pelo aparelho de densitometria utilizado, nenhum dos quais era disponível quando da realização deste trabalho.

Os valores expressos em porcentagem do esperado para sexo e idade destes 15 pacientes mostraram um aumento estatisticamente significativo ($p=0,004$) (gráfico 3), compatível com o encontrado por diversos outros autores nos trabalhos semelhantes publicados na literatura internacional e acima referidos.

Visando averiguar a verdadeira relação entre o aumento da DMO do paciente com OI (determinado pela ação dos bisfosfonatos inibindo a reabsorção óssea) e a melhoria do quadro clínico e do desempenho motor, Huang e cols (2006) realizaram um estudo em que avaliaram, através de instrumento validado, o significado em termos funcionais da DMO aferida em 20 pacientes com OI. Observaram relação linear positiva entre DMO lombar e aspectos funcionais de MMSS, movimentos de transferência de posição e mobilidade básica, bem como prática esportiva e capacidade física. Resultados semelhantes foram encontrados em relação à DMO do punho e os mesmos desfechos. Quando considerado o *score* funcional como um todo (soma dos grupos anteriores) foi observada a mesma correlação acima descrita. Relação linear negativa foi encontrada entre a DMO lombar e as taxas de fraturas e cirurgias ortopédicas. Concluem que a DMO parece ser um bom indicador da gravidade da doença e pode ser útil para a projeção do desempenho funcional a longo prazo. Reforçam a necessidade de mais estudos com aferição sistemática da DMO em crianças com OI de modo que se possam estabelecer protocolos específicos para o tratamento.

Na presente amostra, entre os 23 pacientes que possuíam um valor de DMO_1 inicial incluindo o ajuste para sexo e idade, não foi encontrada correlação, de acordo com o método de Pearson, entre a DMO_1 absoluta ou corrigida (porcentagem do esperado) e a escala motora inicial ou a taxa de fraturas pré-tratamento. Utilizando-se a ANOVA unidirecional, foi encontrada relação significativa entre as variâncias de DMO_1 (absoluta) e taxa de fraturas, com $p = 0,045$. Considera-se, entretanto, que esta não é uma análise adequada, visto que os valores absolutos da DMO podem indicar uma relação indevida por não serem a expressão real da existência ou não de osteopenia no osso avaliado. A ausência de correlação entre os valores de escala motora e a DMO lombar podem ser explicados pela simplicidade da avaliação funcional utilizada no presente estudo, insuficiente portanto para uma melhor comparação entre estes dois aspectos.

8.3.4 – Taxa de Fraturas

A redução significativa da taxa de fraturas observada neste estudo confirma os achados anteriores da literatura (Glorieux et al, 1998; Plotkin et al, 2000; DiMeglio et al, 2004; Forin et al, 2005), mostrando a repercussão prática do aumento do conteúdo e da densidade minerais ósseos determinado pelo tratamento da OI com bisfosfonatos. Talvez este seja o aspecto mais importante em termos de resposta ao tratamento, visto que tem implicação direta na redução da dor e no aumento da mobilidade dos portadores. Além disso, a longo prazo, tende a reduzir a incidência da deformidade óssea que é consequência, em grande parte, das sucessivas fraturas e consolidações. Do ponto de vista econômico, e como retorno para a sociedade do dinheiro investido pelo estado no programa de tratamento, este é o aspecto principal a ser considerado, visto

que muitos dos pacientes tratados terão melhores chances de ter uma vida economicamente ativa e serem independentes financeiramente quando adultos.

A taxa de fraturas aqui calculada utiliza a divisão do total de fraturas computado até o momento do início do tratamento pelo tempo de vida do paciente nesta data (seção 5.6, Materiais e Métodos, Desfechos principais - pág. 12). Conforme já bem discutido por Forin e cols (2005), sabe-se que há, provavelmente, uma superestimação dessa taxa, quando calculada desta maneira, em comparação com a verificação baseada isoladamente no ano imediatamente anterior à inclusão no programa, visto que não leva em consideração o natural declínio da mesma com o crescimento da criança. Por outro lado, considera-se que as fraturas acumuladas ao longo da vida do paciente têm importante repercussão no seu grau de incapacidade relacionado à doença e, portanto, na sua qualidade de vida, o que fez que se optasse pela utilização dos valores assim encontrados.

Quando considerado o grupo de pacientes como um todo, a redução desta taxa de fraturas não é estatisticamente diferente da observada apenas nas crianças menores de 2 anos (seção 7.8, Início Precoce do Tratamento). Os lactentes são uma parcela dos portadores de OI em que há, habitualmente, as taxas de fraturas mais elevadas, principalmente quando se consideram apenas as formas moderadas e graves da doença. Por outro lado, são também as pessoas em que se descrevem as respostas mais intensas e rápidas ao tratamento (Plotkin et al, 2000; DiMeglio et al, 2004), fazendo que se esperasse uma redução também mais elevada desta taxa. Forin e cols (2005), por exemplo, encontraram uma redução de 15 para 0,5 fraturas ao ano nos lactentes com menos de 2 anos de idade, ao passo que nas crianças maiores esta redução foi de 2 para

1 fratura/ano em média. Acontece, entretanto, que, nos pacientes com OI, a redução da dor e da taxa de fraturas, ao permitir uma maior mobilidade aos pacientes, leva a uma maior exposição a situações de risco de fraturas (traumas, quedas etc.) para a população pediátrica. Nos lactentes entre os 6 meses e os dois anos, especificamente, esta maior mobilidade relativa acontece na fase em começam a adquirir independência motora, aprendendo a engatinhar ou mesmo a ficar de pé e andar, tornando ainda mais frequentes os traumatismos e quedas anteriormente mencionados (o que, provavelmente, tende a igualar os grupos neste aspecto).

8.3.5 – Avaliação funcional

A avaliação do grupo de pacientes com mais de um ano e meio de idade no momento da inclusão no estudo não mostrou diferença significativa em relação à capacidade funcional antes e após o tratamento no período de avaliação deste estudo. A idade média deste grupo era de 8,7 (2,2 – 21,9) anos na avaliação inicial e de 11,3 (5,4 – 23,2) anos no final do período de avaliação.

Quando separados os pacientes de acordo com a classificação (11 do tipo I, 16 do tipo III e 7 do tipo IV), apenas nos portadores do tipo III houve tendência a aumento significativo no *score* funcional entre as duas avaliações ($p = 0,07$). Destes, 3 pacientes que anteriormente eram incapazes de ficar de pé e passaram a ficar de pé (2) e a andar com apoio (1) e outros 3 que eram incapazes de andar conseguiram fazê-lo (com auxílio) após o tratamento. Nas formas mais leves, onde há normalmente um ponto de partida mais próximo da normalidade (com *scores* máximos de mobilidade), mais da metade dos pacientes já entrou no programa com plenas condições de deambulação independente, implicando em ausência de melhoria entre as duas aferições. No caso

específico do tipo I, 10 dos 11 pacientes incluídos nesta análise já se encontravam nesta situação antes do início do tratamento, conforme o esperado de acordo com a classificação clínica das OIs (Sillence et al, 1979, *apud* Engelbert et al, 2004).

Engelbert e cols, entretanto, em 2004, publicaram um estudo descrevendo a história natural dos portadores de OI no aspecto da funcionalidade. Avaliaram, neste trabalho, um grupo de 49 pacientes com OI com idade inicial de 1 a 15,1 anos por um período médio de $3,7 \pm 0,7$ anos (idade final de 5,2 a 19,4 anos) sem tratamento medicamentoso. Tal como no presente estudo, a análise do total de pacientes não mostrou ganhos significativos durante o período de observação quanto à mobilidade nas avaliações funcionais realizadas (aspecto aqui considerado). Quando analisados os tipos de OI em separado, constatou-se que o grupo com OI tipo III não mostrou ganhos significativos, enquanto os portadores dos tipos I e IV evoluíram no quesito funcional no espaço de 3,7 anos relatado.

Outros estudos que utilizaram o PD para tratamento da OI encontraram resultados semelhantes aos aqui descritos. Glorieux e cols (1998) avaliaram 30 crianças, todas com mais de 3 anos ao início do tratamento, mostrando algum tipo de ganho funcional (deambulação) em 16 destes pacientes. Apenas 5 indivíduos destes 30 eram completamente independentes no aspecto da mobilidade, mostrando que em pelo menos 9 deles (30%) não houve qualquer tipo de melhora com o tratamento. Apesar de encontrar aumento significativo da mediana dos *scores* de mobilidade dos 28 pacientes tratados por pelo menos 2 anos com PD, Astrom e Soderhall (2002) também contam em sua amostra com 13 pacientes que permaneceram sem ganho funcional, apesar de

apenas 2 destes já estarem com capacidade máxima de deambulação no início do tratamento.

Land e cols (2006), em trabalho realizado com o objetivo principal de avaliar os aspectos funcionais após 3 anos de tratamento com PD, encontraram aumentos significativos destes indicadores com um, dois e três anos de medicação em relação as valores basais. Incluíram entre seus pacientes, entretanto, crianças desde os 6 meses de idade (0,5 anos) que foram avaliadas segundo a escala de Bleck modificada (Bleck, 1981, *In* Land et al, 2006). De acordo com este instrumento, as pessoas são classificadas quanto à sua capacidade de deambulação independente entre 4 categorias, de maneira semelhante à escala motora simplificada utilizada neste estudo. Uma vez que mesmo lactentes normais podem conseguir a deambulação independente após os 12 meses de idade, considera-se inadequada a inclusão de pacientes tão jovens numa amostra com esta finalidade, correndo-se o risco de se superestimarem as melhorias determinadas pelo tratamento dos portadores de OI com os bisfosfonatos. Sobre o mesmo assunto, Forin e cols (2005) mencionam que há dificuldade, sem um grupo controle, de se separar o ganho no campo do desenvolvimento mensurado pelo questionário PEDI de avaliação funcional do que seria a evolução naturalmente esperada pelo crescimento e pelo desenvolvimento da criança. Como tentativa de anular este fator de confusão, procurou-se, no presente estudo, conforme já citado anteriormente, avaliar apenas a questão da capacidade de deambulação em pacientes cujas idades cronológicas supunham que esta habilidade já estivesse presente.

8.3.6 – Antropometria

Os valores de peso e estatura avaliados segundo o *score Z* antes do início do tratamento revelaram baixo peso e baixa estatura ($z < -2$) do grupo como um todo em relação ao esperado para sexo e idade, conforme descrito por alguns autores anteriormente (Rauch et al, 2003; Land et al, 2006). Outros, por sua vez, relatam baixa estatura mas peso dentro da normalidade já no momento da inclusão nos programas de tratamento (Rauch et al, 2002; Arikoski et al, 2004; Forin et al, 2005; Engelbert et al, 2004; Munns et al, 2005).

No último ciclo de infusão de cada paciente aqui incluído, não houve diferença significativa em relação ao *score Z* da estatura basal, observando-se aumento significativo, entretanto, do peso final em relação ao inicial. Espera-se, com o tratamento, que o peso aumente em função da maior quantidade de massa óssea acumulada. Em relação à estatura, é importante a observação de que os bisfosfonatos não têm efeito nocivo sobre o crescimento, visto que inibem um dos mecanismos de crescimento do osso que é a remodelação mediada pelos osteoclastos. Rauch e cols (2002), Rauch e cols (2003) e Munns e cols (2005) encontraram resultados semelhantes aos aqui descritos. Forin e cols (2005), por sua vez, não perceberam aumento significativo em peso ou estatura, e Land e cols (2006) encontraram diferença significativa em ambas as variáveis em relação aos valores de base.

8.3.7 – Dor óssea

Semelhante ao relatado por todos os estudos em que se realizou o tratamento de portadores de OI com bisfosfonatos, houve redução rápida e significativa da dor óssea em praticamente todos os pacientes incluídos no programa do CROI-RJ. Em alguns

casos, quando se aproxima o ciclo de infusão seguinte, os portadores referem voltar a ter alguma sensação desagradável nos ossos, porém bem menos intensa que a dor sentida anteriormente (Astrom e Soderhall, 2002; Forin et al, 2005). Na presente amostra, dois indivíduos afirmavam ainda sentir dores mesmo após várias doses de PD, ambos concordando ao dizer, entretanto, que a intensidade havia reduzido bastante.

8.4 – O início precoce do tratamento

O fato de se ter criado o centro de referência para OI em um hospital com suporte clínico de enfermagem e unidades de cuidados intermediários e de terapia intensiva, bem como de UTI Neonatal, facultou aos médicos do CROI-RJ iniciar o tratamento dos portadores de OI encaminhados ou nascidos no hospital de maneira bastante precoce, tão logo fechado o diagnóstico. Isso permitiu que 23,4% dos pacientes avaliados neste estudo fossem menores de 2 anos de idade quando receberam a primeira dose do PD.

A análise em separado destes lactentes mostrou algumas características distintas, conforme esperado em idade tão precoce (8 pacientes com menos de 1 ano, variação de 0 a 1,3 anos). Houve predomínio das formas mais graves, o que permitiu que o diagnóstico fosse feito com apenas poucos dias de vida ou mesmo suspeitado no período pré-natal; a avaliação da presença de dor óssea, por sua vez, foi prejudicada pela pouca idade dos pacientes, fazendo que em cerca de metade dos casos esta sensação fosse negada pelos pais sem, entretanto, se poder ter certeza de que ela realmente não existia.

Em valores absolutos, os aumentos percebidos nas variáveis medidas pela densitometria óssea foram bastante elevados em relação às demais faixas etárias, sem se poder realizar a avaliação em comparação com os valores esperados para sexo e idade por falta de referências para indivíduos com menos de 2 anos. Os trabalhos publicados por Plotkin e cols (2000), DiMeglio e cols (2004) e Forin e cols (2005) com avaliação de pacientes em início precoce de tratamento já mostravam melhor resposta nesta faixa etária, provavelmente relacionada a um período de crescimento mais acelerado e com benefício maior, portanto, pela redução da reabsorção óssea com a inibição dos osteoclastos. Deve-se ter em mente, contudo, que grande parte desta maior resposta pode ser devida à velocidade de crescimento também elevada nesta idade, fazendo que a intensidade do aumento das variáveis medidas pela densitometria também seja maior.

Houve redução importante da taxa de fraturas também nestes pacientes, semelhante ao descrito por Forin e cols em 2005, sem entretanto ser estatisticamente diferente da observada no grupo total.

A fase de crescimento e desenvolvimento em que se encontravam estes pacientes no intervalo de observação deste estudo não permitiu que se fizesse uma avaliação livre de interferências externas da capacidade funcional. Há um trabalho publicado por Engelbert e cols em 2004 avaliando a evolução de 49 pacientes com OI por 4 anos, visando traçar a história natural de alguns aspectos do desenvolvimento dos portadores da doença. A faixa etária dos pacientes incluídos no estudo, entretanto, (5,2 – 19,4 anos), não permite que se utilize este trabalho como controle para comparação.

9 – CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

9.1 – Limitações do Programa de Tratamento para Osteogênese Imperfeita no CROI-RJ

Como peculiaridade de um programa de saúde pública nos moldes do CROI/IFF/FIOCRUZ, convém que se destaquem alguns aspectos de natureza fundamental no que concerne a interpretação dos resultados dos desfechos principais e secundários aqui considerados. Já é de conhecimento geral nos dias de hoje que o crescimento do esqueleto humano depende tanto de fatores intrínsecos ao tecido ósseo (metabólicos e hormonais) como de fatores extrínsecos, representados basicamente pelos estímulos mecânicos aos sensores localizados nas superfícies ósseas e articulares (Rauch e Schoenau, 2001). Tanto isso é importante que, desde os primeiros trabalhos a discutir o tratamento da OI, o papel da atividade física, da fisioterapia e da terapia ocupacional vêm sempre sendo descritos como pontos fundamentais do tratamento, recebendo importância quase semelhante à infusão da droga em si (Glorieux et al, 2003; Rauch e Glorieux, 2004).

Entre os pacientes do CROI-RJ, como já relatado em seções anteriores, há grande limitação sócio-econômica, sendo vários os portadores que dependem dos serviços públicos para qualquer tipo de atendimento em saúde, educação etc. Assim sendo, sabe-se que muitos pacientes não freqüentam sessões de fisioterapia regularmente ou realizam qualquer tipo de atividade física. Algumas famílias, com grande esforço pessoal, conseguem realizar no domicílio os movimentos orientados pela equipe da fisioterapia do CROI-RJ durante as avaliações bi ou quadrimensais. Além disso, apesar

de os suplementos nutricionais (carbonato de cálcio e vitamina D) serem fornecidos mensalmente pela farmácia do hospital, muitos pacientes não têm condições financeiras de vir ao IFF com esta frequência para retirar as referidas medicações. Assim sendo, permanecem com ingesta insuficiente destes nutrientes que se sabem fundamentais para o adequado crescimento e desenvolvimento do sistema esquelético.

Outro aspecto relevante diz respeito à regularidade dos ciclos e dos intervalos entre os mesmos, o que repercute diretamente na dose total anual recebida do pamidronato. Mais da metade dos pacientes do CROI-RJ considerados neste estudo (53%) não conseguiram manter ciclos regulares a cada 2 ou 4 meses, por motivos já mencionados anteriormente, resultando em uma dose anual aquém do recomendado nos trabalhos publicados na literatura. Piora ainda esta situação o fato de que, no programa adotado no IFF, por questões técnicas/operacionais, os pacientes maiores de 2 anos recebem apenas metade da dose no primeiro ciclo, o que resulta em uma dose total de 7,5mg/kg no primeiro ano de tratamento. Na maioria dos protocolos publicados até hoje, a dose anual recomendada é de 9mg/kg, sendo esta maior (até 12mg/kg) em alguns casos em que se considera que não houve resposta adequada com a anterior. Chama a atenção, ainda, neste aspecto, o fato de que entre os 25 pacientes com uma dose anual média abaixo de 7,5mg/kg de PD, o predomínio era de lactentes (40%), idade em que a dose anual esperada seria de 9mg/kg visto não haver a redução da dosagem administrada no primeiro ciclo de infusão. Entre os 11 lactentes no início do tratamento, inclusive, apenas 1 (9%) conseguiu atingir uma dose anual média acima de 7,5mg/kg de pamidronato, dose esta abaixo, entretanto, dos 9mg/kg previstos (8,44mg/kg/ano de PD) pelo protocolo do CROI-RJ.

9.2 – A interrupção do tratamento

Após tantos anos em que o PD vem sendo utilizado em diversas partes do mundo para o tratamento da OI em crianças, vem crescendo o questionamento sobre o momento de se interromper (ou não) a medicação. Sem sombra de dúvida, a pergunta mais ouvida dos pacientes (ou responsáveis) do programa é: “até quando preciso fazer o tratamento?” Diversos estudos (Rauch et al, 2002; Rauch et al, 2003; Letocha et al, 2005; Rauch et al, 2006), após anos de acompanhamento do tratamento, já revelam que os resultados inicialmente muito promissores não se mantêm tão intensos com a continuidade das infusões.

Em janeiro de 2006, Rauch e cols fizeram o primeiro relato de uma série de pacientes seguida após 2 anos de interrupção do PD. Avaliam dois grupos distintos quanto aos mesmos quesitos, um deles com desenho observacional (pacientes que haviam interrompido o tratamento após 3 anos de PD e continuaram o acompanhamento clínico) e outro com desenho controlado (doze pares de pacientes com idade, gravidade da doença e tempo de tratamento semelhantes – maior ou igual a 4 anos – em que um deles continuou a receber PD e o outro parou), durante dois anos de interrupção da medicação. Encontraram redução da DMO lombar (*score Z*) e aumento dos marcadores de reabsorção óssea, indicando ligeiro retorno à situação fisiológica pré-tratamento, porém com valores ainda superiores (e inferiores, respectivamente) aos observados nos pacientes virgens de tratamento. Esta diferença foi especialmente significativa nos pacientes que ainda se encontravam em fase de crescimento no período de observação após a interrupção do tratamento. Não foi identificada diferença significativa nos aspectos funcionais ou na taxa de fraturas nos dois anos sem medicação em relação aos

anos anteriores, porém ressaltaram que o número de pacientes avaliado foi bastante reduzido para detecção de variações mais sutis em algum destes quesitos. Concluíram que há visível reativação do catabolismo ósseo com a retirada do PD, mais evidente nos casos em que o crescimento ainda é esperado. De alguma forma, porém, o PD “enterrado” no osso destes pacientes parece manter certa atividade residual, de modo que os indicadores de reabsorção óssea não chegam a retornar aos valores basais mesmo após dois anos de interrupção da administração da droga.

Entre os pacientes do CROI-RJ, há dois exemplos que podem ser citados. O primeiro deles é o caso de uma paciente do tipo IV que iniciou o tratamento com um ano de idade, logo nos primeiros meses de funcionamento do programa. Após seis ciclos de PD (9mg/kg), a família optou por interromper as infusões por julgar que houvera piora do quadro clínico, com maior incidência de fraturas em relação ao período anterior à medicação. Tentou-se em vão argumentar que as fraturas provavelmente decorriam de uma fase de desenvolvimento motor em que elas normalmente acontecem, associada a uma melhor mobilidade proporcionada pelo PD (na avaliação de base a criança andava apenas com apoio, conseguindo evoluir para marcha independente após o tratamento). Os valores encontrados na densitometria de base não puderam ser ajustados para sexo e idade visto não haver referência para menores de 2 anos. No primeiro exame de controle, aos 2,3 anos, os valores de CMO, DMO_t e DMO_l em relação ao esperado eram, respectivamente, 57%, 83% e 96%. Após um ano de interrupção do PD, novo exame foi feito, com idade de 3,5 anos, encontrando-se CMO de 50% e DMO_t de 90% do controle (não foi fornecido o valor da DMO_l no laudo do exame). Não há como comparar estes resultados em relação ao período anterior ao tratamento visto não haver os valores de referência, assim como, neste estudo, não foram avaliados os indicadores

de reabsorção óssea. A DMO_t aparentemente crescente sugere que, de alguma forma, o PD administrado continua fazendo efeito no osso (conforme sugerido anteriormente). Avaliando o CMO, entretanto, já se percebe redução em relação ao exame anterior (como independe do crescimento linear, esta poderia ser uma medida mais sensível da ação do PD em relação à DMO, que está diretamente relacionada à área de aferição).

O segundo exemplo se refere a um adolescente de 10 anos no início do tratamento que era portador de OI tipo I. Não foi feita a densitometria de base deste paciente, mas o exame com um ano de PD mostrava 141%, 116% e 135% do esperado para CMO, DMO_t e DMO_l respectivamente. Após estes resultados, a equipe do CROI-RJ intuitivamente indicou a interrupção do tratamento para o paciente, apesar de não haver ainda nenhum estudo publicado acerca desta questão. Dois anos depois, por ocasião de uma fratura, o paciente tornou a procurar o hospital, sendo então solicitados novamente os exames de controle. Os valores encontrados para CMO, DMO_t e DMO_l foram de 145%, 118% e 124%, respectivamente. Apenas na coluna lombar, que é a região normalmente mais acometida pela OI, principalmente nas formas mais leves como o tipo I, observou-se redução relativa da DMO, mantendo-se, entretanto, muito acima do esperado para sexo e idade. Este exemplo corrobora, aparentemente, os resultados descritos por Rauch e cols (2006), em que os pacientes com formas mais brandas e em fase de crescimento menos intenso (paciente do sexo masculino antes da puberdade, com velocidade de crescimento de 6 cm/ano neste período) parecem ser menos afetados pela interrupção do tratamento.

9.3 – A eficiência do programa

Neste ano de 2006, Kesselman e cols publicaram um artigo em que avaliam a eficiência do programa nacional israelense para o custeio da terapia de reposição enzimática para os portadores da Doença de Gaucher⁸. Como o Brasil, o país possui recursos financeiros escassos para a saúde apesar de contar com um grande número de médicos por indivíduo e atendimento médico de primeira linha. Como a Osteogênese Imperfeita, a doença de Gaucher é bastante rara na população em geral (1:57.000 a 1:86.000), sendo maior sua incidência no caso específico de Israel em função da grande parcela de sua população representada pelos judeus Ashkenazitas (1:855) (www.genetests.org). Entre 1992 e 2002, 184 pacientes foram incluídos no programa nacional de tratamento com reposição enzimática. As duas doenças têm em comum, ainda, seu curso não letal porém com evolução para incapacidade progressiva e de difícil reversão uma vez instaladas as limitações por elas determinadas. Além disso, ambas possuem as chamadas “formas leves” ou não-sintomáticas em que o tratamento medicamentoso poderia ser desconsiderado em um primeiro momento.

Como estratégia para uma alocação mais racional dos poucos recursos existentes sem privar a população de um tratamento com reconhecida eficácia, o Ministério da Saúde israelense estabeleceu um programa nacional em que todos os pacientes com Doença de Gaucher são avaliados por um comitê de especialistas na referida doença. Este comitê é o responsável por decidir, de acordo com a gravidade da doença no paciente em questão, se este seria candidato ao tratamento com reposição enzimática ou não. Além disso, na tentativa de abranger o maior número de indivíduos possível, garantindo o

⁸ A Doença de Gaucher é uma doença de depósito lisossomal, de herança autossômica recessiva, causada pela deficiência congênita da enzima beta-glicosidase ácida. O gen está no cromossomo 1, região q21.

sucesso do tratamento, o país adota um protocolo em que é aplicada a menor dose reconhecidamente efetiva, de modo a obter o sucesso esperado na melhoria da qualidade de vida dos pacientes atendidos pelo programa.

A conclusão do estudo é de que o programa por eles adotado, com um comitê que avalia a indicação e supervisiona o tratamento, além do regime de mínima dosagem, é certamente eficiente (ou “custo-efetivo”) no sentido de se oferecer à população uma droga “órfã”, no âmbito do sistema público de saúde, em um país onde os recursos são escassos. O gasto aproximado por indivíduo tratado no ano de 2002 foi de \$59.000, cerca de 20% mais que o previsto pelo programa de saúde pública nacional porém bem abaixo dos \$75.000 - \$100.000 estimados com base na dose habitual por quilo de peso de cada paciente.

De maneira semelhante, a impressão causada pela análise destes primeiros anos de funcionamento do CROI-RJ é de que o Brasil consegue, no caso da Osteogênese Imperfeita, oferecer uma droga órfã de maneira criteriosa e com supervisão permanente do tratamento. Além disso, os resultados indicam que há um impacto real no sentido da melhoria da qualidade de vida dos portadores atendidos pelo programa. Um passo importante, como o demonstrado pelo trabalho acima descrito, seria a realização de um estudo de eficiência que pudesse comprovar (ou refutar) a hipótese de que o protocolo adotado pelo Ministério da Saúde brasileiro é, também, economicamente interessante para o país.

9.4 – Conclusões

Grande foi a evolução, desde há cerca de 20 anos, sobre os bisfosfonatos e sua atuação para o tratamento da OI em adultos e crianças. Vários modelos de programas de tratamento, em diversos países, nas mais distintas populações, vêm sendo aplicados com graus variáveis de um sucesso aparentemente indiscutível até o momento. Inúmeros são, também, os percalços e entraves a ser solucionados na área, desde a discussão de como, quando e para quem iniciar o tratamento até a atual polêmica sobre qual o melhor momento para interrompê-lo.

De maneira semelhante, o programa do Ministério da Saúde brasileiro, na figura dos mais de 10 CROIs espalhados pelo país nos dias de hoje, certamente precisa de vários ajustes e melhorias, de modo a se manter o mais atualizado possível em relação à produção científica internacional e, ao mesmo tempo, atender às necessidades específicas da população brasileira. Entende-se que, por ser uma iniciativa de saúde pública, em um país em desenvolvimento, seja um processo dinâmico em que as correções serão aplicadas à medida que se façam necessárias e possíveis.

Segundo fontes recentes (IBGE, 2004), 75,4% da população não têm cobertura de plano de saúde público ou privado (80,2% da população até 18 anos), sendo que entre os 15,7% dos brasileiros que vivem em zonas rurais, este indicador chega a 94% (contra 72% entre a população urbana). Quando se considera que 11,6% da população maior de 15 anos ainda é de analfabetos e a taxa de desocupação chega a 11,5%, segundo dados de 2003 e 2004 (www.ibge.gov.br), fica ainda mais fácil perceber que não se podem ter

ambições, pelo menos nos primeiros anos, de se estabelecer um programa de excelência com condições perfeitas de atendimento, tratamento e cobertura populacional.

Com certeza ainda há um grande número de portadores de OI não diagnosticados por todo o país e, como a maior parte da população, sem acesso a atendimento médico ou qualquer tipo de serviço de saúde. Boas perspectivas são trazidas pelo estímulo e incentivo dados atualmente ao Programa de Saúde da Família e outras ações similares, que visam à descentralização e à promoção do acesso universal à saúde integral do povo brasileiro. Dadas as magnitudes do território e da população do país, esta certamente não é uma tarefa simples ou fácil, mas o SUS brasileiro está lançando as bases para que, em médio a longo prazo, esta situação possa ser modificada. Sem esquecer que, nas áreas como a Genética e outros campos do conhecimento moderno, é fundamental estar a par e acompanhar, na medida do possível, os avanços que a ciência e a tecnologia vêm trazendo, com velocidade crescente, nos dias de hoje.

A avaliação inicial do processo de estabelecimento e dos primeiros anos de funcionamento do CROI-RJ permite concluir, até o momento, que o programa, com as limitações e deficiências atuais em relação ao previsto como condições ideais de tratamento da OI, é efetivo no sentido de melhorar a qualidade de vida dos pacientes atendidos. Promove redução da taxa de fraturas e da dor óssea e desenvolvimento das capacidades funcionais aqui representadas pelo grau de independência na deambulação. Em médio ou longo prazo, possivelmente, estes resultados se farão sentir pela população brasileira, recebendo indivíduos menos incapacitados e limitados pela doença e com melhores condições de serem economicamente ativos e participantes em suas famílias e na sociedade.

10 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS⁹

1. Associação Brasileira de *Osteogenesis Imperfecta* (ABOI) – página na internet: www.aboi.org.br
2. Adami S, Gatti D, Colapietro F, Fracassi E, Braga V, Rossini M et al. Intravenous Neridronate in Adults With Osteogenesis Imperfecta. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 126-30.
3. Allgrove J. Use of Bisphosphonates in Children and Adolescents. *J Ped Endocrinol Metab* 2002; 15: 921-8.
4. Arikoski P, Silverwood B, Tillmann V, Bishop NJ. Intravenous pamidronate treatment in children with moderate to severe osteogenesis imperfecta: assessment of indices of dual-energy X-ray absorptiometry and bone metabolic markers during the first year of therapy. *Bone* 2004; 34: 539-46.
5. Åström E, Söderhäll S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2002; 86: 356-64.
6. Baljet B. Aspects of the history of Osteogenesis imperfecta (Vrolik's syndrome). *Ann Anat* 2002; 184: 1-7.
7. Bisquerra R, Sarriera JC, Martínez F. Introdução à estatística – enfoque informático com o pacote estatístico SPSS. Porto Alegre: Artmed Editora S.A.; 2004.
8. Castro DB, Ertel M, Karam RA, Bonfá R, Vargas F, Alexandre COP. *Osteogenesis Imperfecta*. Material Didático elaborado pela Disciplina de Genética Básica, Depto. de Genética Básica e Clínica, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, 2001.
9. Cintas HL, Siegel KL, Furst GP, Gerber LH. Brief Assessment of Motor Function: Reliability and concurrent validity of the Gross Motor Scale. *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82: 33-41.
10. Cole WG. Advances in Osteogenesis Imperfecta. *Clin Orthop* 2002; 401: 6-16.
11. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, and the TREND Group. Improving the Reporting Quality of Nonrandomized Evaluations for Behavioral and Public Health Interventions: The TREND Statement. *Am J Public Health* 2004; 94: 361-6.
12. Devogelaer JP, Malghem J, Maldague B, Nagant de Deuxchaisnes C. Radiological manifestations of bisphosphonate treatment with APD in a child suffering from Osteogenesis Imperfecta. *Skeletal Radiol* 1987; 16: 360-3.
13. Di Lullo GA, Sweeney SM, Körkkö J, Ala-Kökkö L, San Antonio JD. Mapping the Ligand-binding Sites and Disease associated Mutations on the Most Abundant Protein in the Human, type I Collagen. *J Biol Chem* 2002; 277: 4223-31.
14. DiMeglio LA, Ford L, McClintock C, Peacock M. Intravenous pamidronate treatment of children under 36 months of age with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004; 35: 1038-45.
15. DiMeglio LA, Peacock M. Two-Year Clinical Trial of Oral Alendronate Versus Intravenous Pamidronate in Children With Osteogenesis Imperfecta. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 132-40.
16. Dos Santos IS, Victora CG. Serviços de Saúde: epidemiologia, pesquisa e avaliação. *Cad. Saúde Pública* 2004; 20 Sup 2: S337-41.

⁹ Conforme normas da PGSCM, as referências bibliográficas seguem o modelo adotado pela revista *Cadernos de Saúde Pública*, relacionadas em ordem alfabética.

17. Engelbert RH, Uiterwaal CS, Gerver WJ, van der Net JJ, Pruijs HE, Helders PJ. Osteogenesis Imperfecta in Childhood: Impairment and Disability. A Prospective Study with 4-Year Follow-Up. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 772-8.
18. Evans KD, Lau ST, Oberbauer AM, Martin RB. Alendronate affects long bone length and growth plate morphology in the oim mouse model for Osteogenesis Imperfecta. *Bone* 2003; 32: 268-74.
19. Falk MJ, Heeger S, Lynch KA, DeCaro KR, Bohach D, Gibson KS et al. Intravenous Bisphosphonate Therapy in Children With Osteogenesis Imperfecta. *Pediatrics* 2003; 111: 573-8.
20. Fleisch H. Bisphosphonates: Mechanisms of Action. *Endocrine Reviews* 1998; 19 (1): 80-100.
21. Fonseca ASM, Szejnfeld VL, Terreri MT, Goldenberg J, Ferraz MB, Hilário MOE. Bone mineral density of the lumbar spine of Brazilian children and adolescents aged 6 to 14 years. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34: 347-52.
22. Forin V, Arabi A, Guignonis V, Filipe G, Bensman A, Roux C. Benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: an open prospective study. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 313-8.
23. GeneTests – página na internet: www.genetests.org
24. 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.
25. Glorieux FH, Pettifor JM, Jüppner H. Osteogenesis Imperfecta. In: *Pediatric Bone – Biology and Diseases*. California: Elsevier Science – Academic Press; 2003. Pp. 443-71.
26. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, Ward LM, Travers R., Roughley PJ et al. Type V Osteogenesis Imperfecta: a New Form of Brittle Bone Disease. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1650-8.
27. Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R. Osteogenesis Imperfecta Type VI: A Form of Brittle Bone Disease with a Mineralization Defect. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 30-8.
28. Gorlin RJ, Cohen Jr MM, Hennekam RCM. Syndromes Affecting Bone: The Osteogenesis Imperfectas. In: *Syndromes of the Head and Neck*. Oxford: Oxford University Press; 2001. Pp. 178-91.
29. Guerra FAR. Avaliação das informações sobre defeitos congênitos (DC) no município do Rio de Janeiro segundo sistema de informações de nascidos vivos (2000 / 2004). *Anais da IX Jornada Científica da Pós-Graduação da FIOCRUZ* 2005; p. 303.
30. Habicht JP, Victora CG, Vaughan JP. Evaluation designs for adequacy, plausibility and probability of public health program performance and impact. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 10-8.
31. Huang RP, Ambrose CG, Sullivan E, Haynes RJ. Functional Significance of Bone Density Measurements in Children with Osteogenesis Imperfecta. *J Bone Joint Surg* 2006; 88: 1324-30.
32. Huaux JP, Lokietek W. Is APD a promising drug in the treatment of severe osteogenesis imperfecta? *J Pediatr Orthop* 1988; 8(1):71-2.
33. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) – página na internet: www.ibge.gov.br
34. Instituto Fernandes Figueira (IFF) – página na internet: www.iff.fiocruz.br

35. Kesselman I, Elstein D, Israeli A, Chertkoff R, Zimran A. National health budgets for expensive orphan drugs: Gaucher disease in Israel as a model. *Blood Cells Mol Dis* 2006; 37(1): 46-9.
36. Land C, Rauch F, Glorieux FH. Cyclical intravenous pamidronate treatment affects metaphyseal modeling in growing patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2006; 21(3): 374-9.
37. Land C, Rauch F, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Glorieux FH. Effect of Intravenous Pamidronate Therapy on Functional Abilities and Level of Ambulation in Children with Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatr* 2006; 148: 456-60.
38. Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, Reynolds JC, Cann CE, Chernoff EJ et al. Controlled Trial of Pamidronate in Children with Types III and IV Osteogenesis Imperfecta Confirms Vertebral Gains but Not Short-Term Functional Improvement. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 977-86.
39. Ministério da Saúde. Portaria 2305 dispõe sobre tratamento de portadores de Osteogênese Imperfeita em hospitais vinculados ao SUS. *Diário Oficial da União* 2001; 23 dez.
40. Misof BM, Roschger P, Baldini T, Raggio CL, Zraick V, Root L et al. Differential effects of alendronate treatment on bone from growing osteogenesis imperfecta and wild-type mouse. *Bone* 2005; 36: 150-8.
41. Munns CFG, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Effects of Intravenous Pamidronate Treatment in Infants with Osteogenesis Imperfecta: Clinical and Histomorphometric Outcome. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1235-43.
42. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The Birth Prevalence Rates for the Skeletal Dysplasias. *J Med Genet* 1986; 23: 328-32.
43. Pereira MG. Qualidade dos Serviços de Saúde. In: *Epidemiologia. Teoria e Prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995. Pp. 538-60.
44. Pizones J, Plotkin H, Parra-Garcia JI, Alvarez P, Gutierrez P, Bueno A et al. Bone Healing in Children With Osteogenesis Imperfecta Treated With Bisphosphonates. *J Pediatr Orthop* 2005; 25(3): 332-5.
45. Plotkin H. Syndromes with congenital brittle bones. *BMC Pediatrics* 2004; 4:16
46. 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.
47. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta. *Lancet* 2004; 363: 1377-85.
48. Rauch F, Munns C, Land C, Glorieux FH. Pamidronate in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta: Effect of Treatment Discontinuation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1268-74.
49. Rauch F, Plotkin H, Zeitlin L, Glorieux FH. Bone Mass, Size, and Density in Children and Adolescents With Osteogenesis Imperfecta: Effect of Intravenous Pamidronate Therapy. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 610-4.
50. Rauch F, Schoenau E. The Developing Bone: Slave or Master of Its Cells and Molecules? *Pediatr Res* 2001; 50: 309-14.
51. Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 2002; 110: 1293-9.
52. Rizzi-Júnior CB. Uso de Hastes Elásticas Intramedulares para o tratamento de fraturas agudas de ossos longos de pacientes com "Osteogênese Imperfecta". *R Into* 2004; 2 (3): 20-4.
53. Rogers MJ. New Insights Into the Molecular Mechanisms of Action of Bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 2643-58.

54. Roughley PJ, Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta – Clinical and Molecular Diversity. *Eur Cell Mater* 2003; 5: 41-7.
55. Sakkars R, Kok D, Engelbert R, Van Dongen A, Jansen M, Pruijs H et al. Skeletal effects and functional outcome with olpandronate in children with osteogenesis imperfecta: a 2-year randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2004; 363: 1427-31.
56. Santili C, Akkari M, Waisberg G, Bastos-Júnior JOC, Ferreira WM. Avaliação clínica, radiográfica e laboratorial de pacientes com Osteogênese Imperfeita. *Rev Assoc Med Bras* 2005; 51(4): 214-20.
57. Saraiva GL, Lazaretti-Castro M. Marcadores Bioquímicos da Remodelação Óssea na Prática Clínica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002; 46(1) 72-8.
58. Shapiro JR, McCarthy EF, Rossiter K, Ernest K, Gelman R, Fedarko N et al. The effect of intravenous pamidronate on bone mineral density, bone histomorphometry, and parameters of bone turnover in adults with type IA osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2003; 72(2):103-12.
59. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979; 16: 101-16.
60. Soares JF, Siqueira AL. Introdução à Estatística Médica. Belo Horizonte/MG: Coopmed Editora Médica; 2002.
61. Terry SF, Boyd CD. Researching the Biology of PXE: Partnering in the Process. *Am J Med Genet (Semin Med Genet)* 2001; 106: 177-84.
62. Victora CG, Habicht JP, Bryce J. Evidence-Based Public Health: Moving Beyond Randomized Trials. *Am J Public Health* 2004; 94: 400-5.
63. Vyskocil V. Three Years Alendronate Therapy of Pediatric Patients With Osteogenesis Imperfecta. *Bone* 2004; 34: S98 (abstract 88).
64. Ward LM, Rauch F, Travers R, Chabot G, Azouz EM, Lalic L et al. Osteogenesis Imperfecta Type VII: Na Autosomal Recessive Form of Brittle Bone Disease. *Bone* 2002; 31: 12-8.
65. Weber M, Roschger P, Fratzi-Zelman N, Schoberl T, Rauch F, Glorieux FH et al. Pamidronate does not adversely affect bone intrinsic material properties in children with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2006; article in press.
66. Zacharin M, Bateman J. Pamidronate Treatment of Osteogenesis Imperfecta – Lack of Correlation Between Clinical Severity, Age at Onset of Treatment, Predicted Collagen Mutation and Treatment Response. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 163-74.
67. Zanchetta JR, Plotkin H, Alvarez Filgueira ML. Bone Mass in Children: Normative Values for the 2-20-Year-Old Population. *Bone* 1995; 16: 393S-9S.

11 – APÊNDICE: Quadros de resultados

Quadro 20: Idade dos pacientes no início do tratamento no CROI-RJ de acordo com o sexo

		FAIXA ETÁRIA				Total (%)
		≤ 2a	> 2a ≤ 6a	> 6a ≤ 10a	> 10a	
SEXO	MASC	5	5	6	4	20 (42,6)
	FEM	6	6	7	8	27 (57,4)
Total (%)		11 (23,4)	11 (23,4)	13 (27,7)	12 (25,5)	47 (100)

Quadro 21: Presença de escleróticas azuladas (ao nascimento) de acordo com o tipo de OI

		ESCLERÓTICAS AZULADAS		Total (%)
		Sim	Não	
TIPO DE OI	Tipo I	12	0	12 (25,5)
	Tipo III	21	1	22 (46,8)
	Tipo IV	13	0	13 (27,7)
Total (%)		46 (97,9)	1 (2,1)	47 (100)

Quadro 22: Presença de Dentinogênese Imperfeita de acordo com o tipo de OI

		DENTINOGÊNESE IMPERFEITA			Total (%)
		Sim	Não	NE ¹	
TIPO DE OI	Tipo I	6	4	2	12 (25,5)
	Tipo III	9	9	4	22 (46,8)
	Tipo IV	4	8	1	13 (27,7)
Total (%)		19 (40,4)	21 (44,7)	7 (14,9)	47 (100)

1: Pacientes que ainda não possuíam dentição no momento da avaliação inicial para entrada no programa

Quadro 23: Presença de surdez (subjativa) nos pacientes com 6 anos ou mais de acordo com o tipo de OI

		SURDEZ		Total (%)
		Sim	Não	
TIPO DE OI	Tipo I	2	4	6 (24,0)
	Tipo III	1	12	13 (52,0)
	Tipo IV	1	5	6 (24,0)
Total (%)		4 (16,0)	21 (84,0)	25 (100)

Quadro 24: Pacientes que realizaram cirurgias ortopédicas antes do início do tratamento no CROI-RJ segundo o tipo de OI

		CIRURGIA ORTOPÉDICA		Total (100)
		Sim	Não	
TIPO DE OI	Tipo I	2	10	12 (25,5)
	Tipo III	3	19	22 (46,8)
	Tipo IV	4	9	13 (27,7)
Total (%)		9 (19,1)	38 (80,9)	47 (100)

Quadro 25: Presença de frouxidão ligamentar de acordo com o tipo de OI

		FROUXIDÃO LIGAMENTAR		Total (%)
		Sim	Não	
TIPO DE OI	Tipo I	4	4	8 (30,8)
	Tipo III	7	4	11 (42,3)
	Tipo IV	5	2	7 (26,9)
Total (%)		16 (61,5)	10 (38,5)	26 (100)

Quadro 26: Presença de assimetria de membros inferiores antes do tratamento de acordo com o tipo de OI

		ASSIMETRIA DE MMII		Total (%)
		Sim	Não	
TIPO DE OI	Tipo I	4	7	11 (30,6)
	Tipo III	11	2	13 (36,1)
	Tipo IV	7	5	12 (33,3)
Total (%)		22 (61,1)	14 (38,9)	36 (100)

Quadro 27: Presença de deformidade de membros inferiores antes do tratamento de acordo com o tipo de OI

		DEFORMIDADE DE MMII		Total (%)
		Sim	Não	
TIPO DE OI	Tipo I	2	10	12 (25,5)
	Tipo III	21	1	22 (46,8)
	Tipo IV	9	4	13 (27,7)
Total (%)		32 (68,1)	15 (31,9)	47 (100)

Quadro 28: Presença de deformidade de membros superiores antes do tratamento de acordo com o tipo de OI

		DEFORMIDADE DE MMSS		Total (%)
		Sim	Não	
TIPO DE OI	Tipo I	3	9	12 (25,5)
	Tipo III	19	3	22 (46,8)
	Tipo IV	3	10	13 (27,7)
Total (%)		25 (53,2)	22 (46,8)	47 (100)

Quadro 29: Presença de desvio de coluna antes do tratamento de acordo com o tipo de OI

		DESVIO DE COLUNA		Total (%)
		Sim	Não	
TIPO DE OI	Tipo I	5	7	12 (25,5)
	Tipo III	15	7	22 (46,8)
	Tipo IV	8	5	13 (27,7)
Total (%)		28 (59,6)	19 (40,4)	47 (100)

Quadro 30: Alguns dados dos pacientes incluídos no Programa do CROI-RJ

Código	Sexo	OI tipo	Idade	CMO 1	CMO 2	DMO 1	DMO 2	Tempo	Dose
IFF 02	M	3	0,2	125,5	273,5	0,557	0,673	3,0	15,0
IFF 05	F	4	1,1	73,0	197,2	0,448	0,612	1,2	7,5
IFF 08	M	1	2,2	NE	NE	NE	NE	0,3	1,5
IFF 09	F	3	1,3	NE	NE	NE	NE	NE	NE
IFF 10	M	3	0,1	59,4	251,9	0,460	0,708	3,3	18,0
IFF 11	F	3	7,8	215,6	392,1	0,603	0,706	1,1	10,5
IFF 12	M	4	9,0	439,9	712,9	0,712	0,722	3,7	16,5
IFF 13	F	3	3,2	136,3	279,6	0,647	0,710	2,0	13,5
IFF 14	M	3	21,9	767,5	NE	0,929	NE	NE	NE
IFF 15	F	4	8,3	408,2	548,5	0,643	0,714	1,0	10,5
IFF 16	M	3	9,6	736,3	884,7	0,798	0,797	2,3	16,5
IFF 17	F	3	4,7	149,5	273,6	0,623	0,663	1,4	10,5
IFF 19	F	4	1,3	94,4	227,3	0,462	0,674	2,1	9,0
IFF 21	F	3	12,8	384,9	568,9	0,808	0,833	1,6	10,5
IFF 22	F	3	7,8	231,9	593,0	0,748	0,788	2,8	22,5
IFF 23	M	1	6,1	335,1	NE	0,706	NE	NE	NE
IFF 24	M	4	0,9	580,6	NE	0,773	NE	NE	NE
IFF 25	M	4	5,0	NE	NE	NE	NE	NE	NE
IFF 26	F	1	3,4	386,2	594,8	0,716	0,811	1,4	10,5
IFF 27	M	1	15,3	NE	NE	NE	NE	NE	NE
IFF 28	F	3	6,6	338,7	490,6	0,799	0,884	0,9	10,5
IFF 29	F	3	11,3	445,9	836,3	0,734	0,875	3,2	25,5
IFF 30	F	4	12,4	425,3	591,5	0,674	0,727	0,9	10,5
IFF 32	M	4	3,5	NE	265,9	NE	0,732	1,2	10,5
IFF 33	M	4	9,8	559,0	833,1	0,751	0,828	1,3	10,5
IFF 34	M	1	10,2	NE	1886,2	NE	0,990	2,0	7,5
IFF 35	F	1	3,6	177,5	373,4	0,584	0,723	1,0	10,5
IFF 37	F	1	5,8	368,2	485,2	0,712	0,785	0,8	10,5
IFF 39	F	3	8,3	720,4	1009,4	0,813	0,831	2,7	19,5
IFF 40	M	1	6,8	459,7	660,7	0,745	0,807	1,1	7,5
IFF 41	M	1	10,0	697,5	NE	0,755	NE	NE	NE
IFF 42	F	3	10,2	233,1	NE	0,740	NE	NE	NE
IFF 43	F	3	16,0	427,2	541,3	0,826	0,810	0,9	7,5
IFF 44	F	3	9,3	629,0	NE	0,742	NE	NE	NE
IFF 47	M	3	0,5	NE	NE	NE	NE	NE	NE
IFF 48	F	1	0,3	135,6	372,6	0,562	0,732	2,4	9,0
IFF 49	F	3	2,8	NE	NE	NE	NE	NE	NE
IFF 50	M	4	0,6	151,9	327,4	0,560	0,747	1,1	9,0
IFF 51	F	4	0,1	83,2	243,7	0,496	0,610	1,4	10,5
IFF 52	F	3	0,0	34,3	173,9	0,464	0,642	1,4	10,5
IFF 54	F	3	9,9	409,9	NE	0,811	NE	NE	NE
IFF 55	M	3	3,7	183,9	241,2	0,753	0,726	1,1	7,5
IFF 56	M	4	12,2	949,5	NE	0,751	NE	NE	NE
IFF 57	M	1	5,0	403,3	616,3	0,714	0,765	1,5	10,5
IFF 59	F	1	12,0	NE	NE	NE	NE	NE	NE
IFF 60	F	3	19,6	501,2	665,3	NE	0,831	1,1	12,0
IFF 62	F	4	12,0	501,2	728,2	0,746	0,764	1,0	7,5
N	47	47	47	38	32	37	32	33	33

Quadro 30 (cont)

Código	Sexo	OI tipo	Idade	Tx fr 1	Tx fr 2	Esc 1	Esc 2	Dor 1	Dor 2	Tempo	Dose
IFF 02	M	3	0,2	20,0	2,5	1	3	N	N	1,2	7,5
IFF 05	F	4	1,1	2,0	2,9	6	7	N	N	1,4	9,0
IFF 08	M	1	2,2	5,0	0,6	7	7	N	N	3,5	27,0
IFF 09	F	3	1,3	12,0	0,9	3	6	N	N	3,3	19,5
IFF 10	M	3	0,1	70,0	2,7	1	5	S	N	3,3	18,0
IFF 11	F	3	7,8	1,0	0,6	5	6	S	N	3,2	28,5
IFF 12	M	4	9,0	1,0	0,0	5	3	N	N	3,8	16,5
IFF 13	F	3	3,2	11,0	0,3	4	4	N	N	3,2	25,5
IFF 14	M	3	21,9	22,0	1,5	1	3	S	N	1,3	7,5
IFF 15	F	4	8,3	5,0	0,6	4	5	N	N	3,3	27,0
IFF 16	M	3	9,6	21,0	0,3	3	4	S	N	2,9	22,5
IFF 17	F	3	4,7	9,0	1,5	6	3	N	N	2,7	19,5
IFF 19	F	4	1,3	2,0	0,4	7	7	S	N	2,8	17,5
IFF 21	F	3	12,8	11,7	0,0	6	6	S	S	3,5	28,5
IFF 22	F	3	7,8	2,0	2,0	4	4	S	N	4,3	25,5
IFF 23	M	1	6,1	2,0	0,4	7	7	S	N	2,3	19,5
IFF 24	M	4	0,9	4,0	0,0	4	7	S	N	3,2	21,0
IFF 25	M	4	5,0	2,0	1,5	7	7	N	N	3,3	25,5
IFF 26	F	1	3,4	1,0	0,0	7	7	S	N	3,0	28,5
IFF 27	M	1	15,3	3,0	0,0	7	7	N	N	2,0	13,5
IFF 28	F	3	6,6	5,0	1,4	4	5	S	N	2,8	24,0
IFF 29	F	3	11,3	4,0	0,0	7	7	N	N	2,8	25,5
IFF 30	F	4	12,4	1,0	0,8	7	7	N	N	2,5	22,5
IFF 32	M	4	3,5	1,0	0,0	7	7	N	N	1,9	16,5
IFF 33	M	4	9,8	3,0	1,4	7	7	S	S	2,8	25,5
IFF 34	M	1	10,2	1,0	0,0	7	7	N	N	1,2	7,5
IFF 35	F	1	3,6	3,0	0,0	7	7	N	N	2,7	22,5
IFF 37	F	1	5,8	0	0,0	7	7	N	N	3,0	25,5
IFF 39	F	3	8,3	12,0	0,7	4	4	S	N	3,0	22,5
IFF 40	M	1	6,8	1,0	1,4	7	7	S	N	2,1	16,5
IFF 41	M	1	10,0	1,3	0,0	7	7	S	N	1,8	16,5
IFF 42	F	3	10,2	10,0	0,9	5	6	S	N	3,2	19,5
IFF 43	F	3	16,0	NE	0,7	4	6	N	N	2,7	22,5
IFF 44	F	3	9,3	10,0	1,5	3	5	S	N	2,7	16,5
IFF 47	M	3	0,5	7,5	0,8	2	4	S	N	2,5	12,0
IFF 48	F	1	0,3	7,0	0,0	1	7	N	N	2,2	9,0
IFF 49	F	3	2,8	2,0	0,7	5	6	S	N	2,7	16,5
IFF 50	M	4	0,6	7,5	1,4	2	7	S	N	2,8	21,0
IFF 51	F	4	0,1	20,0	0,5	1	7	N	N	2,2	16,5
IFF 52	F	3	0,0	0,0	1,9	1	5	N	N	1,6	13,5
IFF 54	F	3	9,9	0,4	0,0	NE	7	N	N	2,7	13,5
IFF 55	M	3	3,7	3,0	5,0	3	4	S	N	1,8	13,5
IFF 56	M	4	12,2	4,1	1,3	6	7	N	N	2,4	19,5
IFF 57	M	1	5,0	0,0	0,3	7	7	S	N	2,9	10,5
IFF 59	F	1	12,0	0,8	0,0	4	4	N	N	1,0	7,5
IFF 60	F	3	19,6	1,5	0,0	5	5	N	N	,3	6,0
IFF 62	F	4	12,0	0,7	2,7	NE	NE	S	N	1,1	10,5
N	47	47	47	46	47	45	46	47	47	47	47

12 – ANEXOS

12.1 – Portaria do MS

##ATO PORTARIA N.º 2305 DE 19 DE DEZEMBRO DE 2001.

##TEX O Ministro de Estado da Saúde, no uso de suas atribuições legais, Considerando a constante necessidade de atualização da Tabela de Procedimentos do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde;

Considerando os estudos realizados para o tratamento da osteogenesis imperfecta;

Considerando que a osteogenesis imperfecta constitui-se em preocupação relevante para a saúde pública, uma vez que impõe a seu portador fator de risco à saúde e limitações de qualidade de vida;

Considerando a necessidade de ampliar a oferta de serviços e de criar mecanismos que facilitem o acesso ao tratamento dos portadores de osteogenesis imperfecta, quando tecnicamente indicado, resolve:

Art. 1º Aprovar, na forma do Anexo I, desta Portaria, o Protocolo de Indicação de Tratamento Clínico da osteogenesis imperfecta com pamidronato dissódico no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

§ 1º O Protocolo de que trata esta Portaria deverá ser observado na avaliação inicial dos pacientes, na indicação do procedimento clínico e na descrição da evolução do tratamento, daqueles pacientes a ele submetidos;

Art. 2º Aprovar, na forma do Anexo II, desta Portaria, a Ficha de Inclusão de Pacientes ao Tratamento da Osteogenesis Imperfecta no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

§ 1º É obrigatório o preenchimento de todas as informações contidas na Ficha de Inclusão de Pacientes ao Tratamento da Osteogenesis Imperfecta, pelas unidades que efetuem a avaliação inicial e pelos Centros de Referência que realizarem o procedimento e o acompanhamento clínico dos pacientes;

§ 2º A Ficha de Inclusão de Pacientes ao Tratamento da Osteogenesis Imperfecta deverá constar do prontuário médico do paciente, para fins de acompanhamento e auditoria.

Art. 3º Estabelecer que decorridos 06 (seis) meses do início do tratamento, o Centro de Referência deverá, obrigatoriamente, enviar a Ficha de Inclusão de Pacientes ao Tratamento da Osteogenesis Imperfecta devidamente preenchida ao Ministério da Saúde/FIOCRUZ/Instituto Fernandes Figueira, para inserção no banco de dados de acompanhamento do tratamento da Osteogenesis Imperfecta;

Parágrafo único. O não cumprimento do estabelecido no caput deste Artigo acarretará o descadastramento do Centro de Referência.

Art. 4º Aprovar, na forma do Anexo III, desta Portaria, as Normas para Cadastramento e Centros de Referência em Osteogenesis Imperfecta.

Art. 5º Relacionar, na forma do Anexo IV, desta Portaria, os hospitais já cadastrados no Sistema Único de Saúde como Centro de Referência em Osteogenesis Imperfecta.

Art. 6º Incluir na Tabela de Procedimentos do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde – SIH/SUS, o Grupo de Procedimentos e os procedimentos, abaixo descritos:

83.100.05.9 – Tratamento Clínico da Osteogenesis Imperfecta

83.300.11.2 - Internação para Administração de Medicação Específica para o tratamento da Osteogenesis Imperfecta - Pediatria

SH	SP	SADT	TOTAL	ATOMED	FAIXA ETÁRIA	PERM
472,62	21,15	15,30	509,07	048	0 a 16	03

83.500.14.6 - Internação para Administração de Medicação Específica para o tratamento da Osteogenesis Imperfecta - Clínica Médica

SH	SP	SADT	TOTAL	ATOMED	FAIXA ETÁRIA	PERM
800,40	21,15	15,30	836,85	048	16 a 21	03

Parágrafo único. No valor do procedimento estão incluídos os medicamentos, materiais, insumos e exames necessários para o tratamento.

Art. 7º Estabelecer que o procedimento constante do Artigo 6º desta Portaria, somente poderá ser realizado/cobrado por hospital que esteja previamente cadastrado como Centro de Referência em Osteogenesis Imperfecta.

Parágrafo único. As despesas decorrentes do Tratamento da Osteogenesis Imperfecta serão custeadas com recursos do

Fundo de Ações Estratégicas e Compensação – FAEC, sendo classificado como procedimento estratégico

Art. 8º Definir que a Secretaria de Assistência à Saúde poderá emitir atos normativos em complemento ao disposto nesta Portaria.

Art. 9º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação, com efeitos a partir da competência janeiro de 2002.

##ASS JOSÉ SERRA

ANEXO I

Protocolo de Indicação de Tratamento Clínico da Osteogenesis Imperfecta com pamidronato dissódico

1. Introdução:

O pamidronato dissódico é uma droga pertencente ao grupo dos bisfosfonatos de segunda geração com estrutura química básica dos pirofosfatos, único inibidor natural da reabsorção óssea. Esta medicação tem sido utilizada no tratamento de crianças com diversos tipos de síndromes osteoporóticas, sendo o maior grupo os portadores de Osteogênese Imperfeita (OI).

Na maioria das crianças tratadas, a infusão intermitente do pamidronato, seguida de monitoramento bioquímico apropriado, tem controlado a progressão da doença, bem como aumentado substancialmente a mobilidade e a qualidade de vida das crianças portadoras de OI.

2. Hipóteses :

A administração intravenosa cíclica de pamidronato em crianças portadoras de OI leva aos seguintes resultados:

1. Aumento significativo da massa óssea
2. Redução da dor crônica
3. Redução global do nível de incapacidade física
4. Redução da atividade da doença controlada bioquimicamente e histomorfometricamente.

3. Avaliação dos Resultados:

Os resultados obtidos serão analisados através dos seguintes parâmetros:

1. DMO (densidade mineral óssea), CMO (conteúdo mineral ósseo) da coluna lombar e colo femoral e a medição da área vertebral por meio de densitometria. O aumento da DMO e CMO em resposta ao tratamento é maior nas crianças portadoras de OI em relação às crianças não portadoras da doença.

2. Número de fraturas e dor

Nos portadores de OI é difícil a quantificação destes dados uma vez que fraturas e dor óssea são freqüentes e muitos

pacientes fazem uso de auto-medicação. Para facilitar a coleta destes dados deve ser pedido aos pacientes que registrem os episódios de dor óssea, auto-medicação ou contato com o médico de família. E aos pais que notifiquem qualquer suspeita de fratura, bem como cópia do Rx e relatório do tratamento realizado em outra unidade.

3. Parâmetros bioquímicos

Para mensuração da formação e reabsorção óssea serão monitoradas em série a atividade sérica da fosfatase alcalina, excreção urinária do Colágeno tipo I, N-telopeptide(NTx) e osteocalcina.

4. Efeitos Colaterais e Toxicidade

O efeito colateral mais comum observado com o uso do Pamidronato é uma reação aguda febril que ocorre somente na ocasião da primeira administração endovenosa da droga. Outros efeitos colaterais tem sido hipercalcemia e leucopenia moderadas, aumento transitório da dor óssea e diminuição transitória da mineralização óssea.

5. Metodologia:

Elegibilidade para participar

Qualquer criança portadora de fenótipo de OI tipo III ou IV. Qualquer criança com fenótipo tipo I com dor crônica e ou mais de 3 fraturas (incluindo vértebras) por ano sem trauma significativo nos últimos 2 anos, ou com deformidades dos membros com necessidade cirúrgica. Limite de idade: Do nascimento aos 21 anos, para início do tratamento.

Duração do tratamento:

Este tratamento não tem tempo de duração definida. É sugerido que os pacientes sejam tratados até que CMO/DMO alcancem, pelo menos, a taxa mínima da normalidade.

Dose do tratamento

As infusões devem ser feitas em intervalos de 4 meses. A dose padrão utilizada é de 0,5 mg/kg no primeiro dia de infusão e de 1,0 mg/kg/dia X 3 dias por ciclo de tratamento, daí em diante em intervalos de 4 meses, perfazendo um total de 3 tratamentos ao ano.

Administração do Pamidronato

O esquema padrão de infusão é delineado abaixo:

Cada infusão é administrada por aproximadamente 3 horas em 3 dias consecutivos.

Mg/pamidronato	ml/Soro	ml/h
0-5	50	15
5.1-10	100	30
10.1-17	150	50
17.1-30	250	80
30.1-60	500	150

A criança deve permanecer em jejum a partir da meia-noite podendo apenas tomar água. Uma amostra da segunda urina e 10 cc de sangue são coletados antes do início da infusão. Ao final da infusão da droga, administrar 30 ml de solução salina por 30 minutos e então coletar nova amostra (10 cc) de sangue. O sangue pode ser retirado através da cânula utilizada para a infusão. O cálcio iônico deve ser medido pré e pós infusão.

Ingestão de cálcio e vitamina D

As crianças devem ingerir mil miligramas por dia de cálcio na sua dieta alimentar, de acordo com o seu peso e avaliadas por um nutricionista. Quando a ingestão de cálcio na dieta é insuficiente deve ser prescrito um suplemento. Se não tiver acesso à serviço de nutrição, deve ser informada a quantidade de leite, queijo, iogurte e sorvete ingerida diariamente pelo paciente.

Tratando reações adversas

O uso de paracetamol e acetaminofen em doses regulares é adequado para o controle do aumento de temperatura que geralmente ocorre na noite após a segunda infusão como parte de uma fase de reação aguda.

Bioquímica Quadrimensal

Sangue : Cálcio, Fosfatos, fosfatase alcalina, creatinina, TRAP, iPTH,25 e 1,25 (OH) D3, osteocalcina

Urina: NTx, cálcio e creatinina. A urina deve ser a 2ª amostra, congelada assim que for coletada. O paciente não precisa fazer dieta livre de gelatina. O paciente pode manter a urina em casa, no freezer, lembrando de rotular a amostra com o dia e hora.

Avaliação radiológica anual:

Os Rxs necessários na visita inicial são os seguintes :

Rx dos ossos longos nas incidências AP e Perfil (podem ser aproveitados Rx dos últimos 6 meses)

RX panorâmico da coluna em AP e Perfil (podem ser utilizados Rx dos últimos 3 meses)

Rx do crânio em Perfil para demonstrar a presença do osso Wormian (pode ser utilizado qualquer Rx anterior)

Avaliação densitométrica :

A freqüência da avaliação da densitometria óssea dependerá da facilidade de acesso ao aparelho. Não é necessário repeti-la a cada ciclo de tratamento, porém deverá ser realizada, no mínimo, de uma a duas vezes ao ano. A avaliação ideal deve incluir o CMO e DMO da coluna lombar, assim como CMO de todo o esqueleto, se disponível.

Crescimento, exercícios e dieta devem ser registrados por sua relação direta com CMO e DMO.

Reações adversas

Em caso de reações adversas graves onde não se sabe exatamente se existe ou não relação com o uso da medicação, deve-se parar a administração imediatamente. Reação adversa grave é aquela que necessita hospitalização ou resulta em morte do paciente. A internação para tratamento de eventuais fraturas não é classificada como reação adversa.

ANEXO II

Ficha de Inclusão de Pacientes ao Tratamento da Osteogenesis Imperfecta

Nome do portador:

Data de nascimento:

Sexo:

Altura ao nascer:

Peso ao nascer:

Altura atual:

Peso atual:

Quando soube (ou souberam) que era portador de OI? (Descrever se foi durante a gestação, no nascimento, com qual idade e por que)

Conhece o tipo de O.I. que tem?

Alguém em sua família tem ou teve esta doença?

Em caso positivo: quem? (irmãos? pais? avós? bisavós? tios? primos?)

O médico que atendeu pela primeira vez conhecia bem a doença?

O médico prescreveu alguns exames de laboratório para realizar o diagnóstico de O.I.?

Quais?

Já realizou um exame de densitometria óssea?

Consultou um geneticista?

Já realizou alguma cirurgia ortopédica em decorrência da O.I.?

Tem hastes intramedulares (pinos de metal nos ossos)?

Quantas cirurgias já sofreu para correção de deformidades relacionadas com a O.I.?

Tem membros curvos?

Em caso positivo: seu médico já propôs corrigi-los?

Tem problemas de coluna vertebral?

Quais?

Tem Dentinogenesis Imperfecta?

Tem problemas com os dentes?

De que tipo?

Quantas fraturas já teve? (Se não souber, informar o número aproximado)

Fraturou mais os braços ou as pernas?

Com que idade sofreu mais fraturas?

Tem esclera (o branco do olho) azulada?

Tem problemas de visão?Qual?

Tem problemas de audição?

Qual?

Usa aparelho auditivo?

Tem otites (inflamações nos ouvidos) freqüentemente?

Pode andar?

Tem dificuldade para andar?

Usa cadeira de rodas, andador, muletas, órteses (marque os que você usa ou já usou)
 Tem problemas de coração?
 Quais?
 Tem problemas de pele?
 Quais?
 Tem dores nos ossos?
 Tem problemas respiratórios?
 Toma algum tipo de remédio para a O.I.?
 Qual?
 Está surtindo efeito?
 Faz fisioterapia?
 Sozinho ou com acompanhamento profissional?
 Faz hidroterapia?
 Faz exercícios ?
 Faz exercícios respiratórios?
 Pratica natação?
 Trata-se em hospital público ou privado quando tem problemas relativos a O.I.?
 Seu plano de saúde cobre as despesas com fraturas?
 Seu plano de saúde cobre as despesas com cirurgias?
 Data do início do tratamento com pamidronato dissódico injetável:
 Densidade Óssea antes do início do tratamento:
 Densidade Óssea depois de três ciclos do tratamento:
 De acordo com o que você sabe sobre O.I, como descreveria esta doença?
 Estuda ou estudou?
 Até que série?
 Houve dificuldades na escola decorrentes da O.I.?
 Quais?
 Estado em que nasceu:
 Cidade em que nasceu:
 Estado em que mora atualmente:
 Cidade em que mora atualmente:

ANEXO III

NORMAS PARA CADASTRAMENTO

CENTROS DE REFERÊNCIA EM TRATAMENTO DA OSTEÓGENESIS IMPERFECTA

1 - NORMAS GERAIS

As presentes Normas Gerais são válidas para o cadastramento de Centros de Referência em Tratamento da Osteogenesis Imperfecta.

1.1 - Processo de cadastramento

1.1.1 - A abertura de qualquer Centro de Referência em Tratamento da Osteogenesis Imperfecta deverá ser precedida de consulta ao Gestor do SUS, de nível local ou estadual, sobre as normas vigentes, a necessidade de sua criação e a possibilidade de cadastramento do mesmo, sem a qual o SUS não se obriga ao cadastramento.

1.1.2 - Uma vez confirmada a necessidade do cadastramento e conduzido o processo de seleção de prestadores de serviço pelo Gestor do SUS, o processo de cadastramento deverá ser formalizado pela Secretaria de Saúde do estado, do Distrito Federal ou do município em Gestão Plena do Sistema Municipal de Saúde, de acordo com as respectivas condições de gestão e a divisão de responsabilidades estabelecida na Norma Operacional de Assistência à Saúde – NOAS/SUS 01/2001.

1.1.3 - O Processo de Cadastramento deverá ser instruído com:

a - Documentação comprobatória do cumprimento das exigências estabelecidas por esta Portaria;

b - Relatório de Vistoria – a vistoria inicial deverá ser realizada “in loco” pela Secretaria de Saúde, que avaliará as condições gerais de funcionamento do serviço e a existência as condições para cadastramento – área física, recursos humanos, responsabilidade técnica, materiais/equipamento, recursos de diagnóstico/tratamento, rotinas escritas e o que mais for estabelecido como exigência para fins de cadastramento;

c - Parecer Conclusivo do Gestor – manifestação expressa, firmada pelo Secretário de Saúde, em relação ao cadastramento. No caso de Processo formalizado por Secretaria Municipal de Saúde de município em Gestão Plena do Sistema Municipal de Saúde, deverá constar, além do parecer do gestor local, o parecer do gestor estadual do SUS, que será responsável pela integração do novo Serviço à rede de referência estadual.

1.1.4 - Uma vez emitido o parecer a respeito do cadastramento pelo(s) Gestor(es) do SUS e se o mesmo for favorável, o Processo deverá ser encaminhado ao Ministério da Saúde/Secretaria de Assistência à Saúde/Departamento de Controle e Avaliação de Sistemas, para análise;

1.1.5 - O Ministério da Saúde avaliará o Processo de Cadastramento e, uma vez aprovado, a Secretaria de Assistência à Saúde tomará as providências necessárias à sua efetivação.

1.2 - Exigências Gerais para Cadastramento:

Além das Normas Específicas de Cadastramento, o hospital para ser cadastrado como Centro de Referência em

Tratamento da Osteogenesis Imperfecta deverá preencher os seguintes pré-requisitos básicos:

1.2.1- Tipo de Hospital

a - Ser hospital cadastrado pelo Sistema Único de Saúde

b - Contar com ambulatório para avaliação e acompanhamento do tratamento. Os Centros cadastrados deverão realizar o acompanhamento clínico dos pacientes submetidos ao tratamento bem como garantir, em caso de intercorrência, a devida assistência hospitalar.

1.2.2 – Área Física

A área física do Centro de Referência deverá se enquadrar nos critérios e normas estabelecidos pela legislação em vigor ou outros ditames legais que as venham a substituí-los ou complementá-los, a saber:

a - Portaria GM/MS nº 1884, de 11 de novembro de 1994 – Normas para Projetos Físicos de Estabelecimentos Assistenciais de Saúde;

1.2.3- Rotinas de Funcionamento e Atendimento

O Centro deve possuir Rotinas de Funcionamento escritas, atualizadas a cada quatro anos e assinadas pelo Responsável Técnico pelo Serviço de , contemplando, no mínimo, os seguintes itens:

a- Critérios de avaliação dos pacientes e de indicação do procedimento em conformidade com o Protocolo estabelecido no Anexo I desta portaria;

b- Procedimentos médicos;

d -Procedimentos de enfermagem;

e - Rotinas de suporte nutricional;

f - Rotinas de controle de Infecção;

g - Ficha própria para descrição do tratamento;

h - Rotinas de acompanhamento ambulatorial dos pacientes

1.2.4 - Registro de Pacientes

O Centro deve possuir um prontuário para cada paciente com as informações completas do quadro clínico e sua evolução, todas devidamente escritas, de forma clara e precisa, datadas e assinadas pelo profissional responsável pelo atendimento. Os prontuários deverão estar devidamente ordenados no Serviço de Arquivo Médico.

Informações Mínimas do Prontuário:

a- Identificação do paciente;

b- Histórico Clínico;

c - Avaliação Inicial – de acordo com o Protocolo estabelecido;

d - Indicação do procedimento;

e - Descrição do tratamento;

f - Condições na alta hospitalar;

g - Descrição da Evolução

1.2.5- Manutenção do Cadastramento

A manutenção do cadastramento estará vinculada :

a – ao cumprimento, pelo Centro, das Normas estabelecidas nesta Portaria;

b – ao preenchimento e envio, em tempo hábil, da Ficha de Inclusão de Pacientes ao Tratamento da Osteogenesis Imperfecta de cada paciente submetido ao tratamento, decorridos 18 meses da realização do procedimento;

c – à avaliação de funcionamento do serviço por meio da realização de auditorias periódicas pela Secretaria de Saúde sob cuja gestão esteja o Centro de Referência.

2 - NORMAS ESPECÍFICAS

As exigências específicas para cadastramento de Centro de Referência em Tratamento da Osteogenesis Imperfecta são as seguintes:

2.1- Recursos Humanos

a - Responsável Técnico

O Centro de Referência deverá ter um responsável técnico - médico com título de especialização em uma destas áreas: Ortopedia, Endocrinologia, Reumatologia, Clínica Médica, Pediatria, e/ou Genética reconhecido pela respectiva Sociedade ou com Residência Médica reconhecida pelo Ministério da Educação - MEC, com experiência profissional em tratamento de Osteogenesis Imperfecta ;

b- Possuir, além do responsável técnico, equipe formada por médicos com título de especialização em ortopedia, endocrinologia, reumatologia, pediatria, clínica médica, e genética, reconhecido pela respectiva Sociedade ou com Residência Médica reconhecida pelo Ministério da Educação - MEC, com experiência profissional em tratamento de Osteogenesis Imperfecta;

c - Equipe Multiprofissional

Disponer de equipe multiprofissional composta por: nutricionista, enfermeiro, fisioterapeuta, fisiatra, farmacêutico, psicólogo e assistente social.

2.2- Área Física

Além do cumprimento da legislação de que trata o item 1.2.2 das Normas Gerais de Cadastramento, a área física do Centro deverá contar com as seguintes instalações:

a – sala de recepção e espera;

b – secretária;

c – copa;

d – sanitários para pacientes;

e – sala para atendimento de urgência/emergência, com área mínima de 10 m², com sanitário, chuveiro, tanque de inox e lavabo para a equipe de saúde;

f – vestiário de enfermagem com sanitário e chuveiro, separados por sexo;

g – sala para conforto médico, com sanitário;

h – posto de enfermagem;

i – sala de serviço;

j – sala para guarda de material e equipamentos;

l – sala de utilidades/expurgo;

m – almoxarifado;

o – quartos preferencialmente com no máximo 04 leitos, lavabo para a equipe de saúde, sanitário e chuveiro;

p - rouparia;

q – sala para recreação, com área mínima de 15 m²;

r– quarto do médico plantonista, com sanitário e chuveiro;

s– consultório médico

Os Centros deverão contar com o seguinte:

2.3.1 – Unidades de Internação:

a – camas com grades;

b - mesas de cabeceira;
 c – mesas para refeições;
 d – arcos de proteção;
 e – mesas auxiliares com rodízios (40x60x90 cm), para procedimentos;
 f – suportes para soro;
 g – estetoscópio e esfigmomanômetro/leito;
 h- aspirador elétrico à vácuo, portátil;
 i- bandejas para passagem de catéter venoso central e cateterismo vesical;
 j- nebulizadores;
 k- conjunto de inaladores;
 l- cadeira para banho;
 n- oxímetro de pulso;
 o- capnógrafo;
 p- laringoscópio com fibra ótica;
 q- desfibrilador – cardioversor;
 r- eletrocardiógrafo;
 s- carrinho de emergência;
 t- oto-oftalmoscópio;
 u- aspirador elétrico à vácuo portátil
 v- monitor de pressão arterial não-invasivo;
 x- conjunto de inalador e nebulizadores;
 z- comadre/papagaio/leito;
 a' - bandeja inox;
 b' - cuba rim;
 c' - bacia inox;
 d' - jarra inox.

2.4- Recursos Diagnósticos

O Centro deve contar em sua própria estrutura, nas 24 horas do dia, com:

2.4.1- Laboratório de Patologia Clínica no qual se realizem exames nas áreas de:

a – bioquímica;
 b – hematologia;
 c – microbiologia;

Obs.: O laboratório deve possuir certificado de controle de qualidade.

2.4.2- Unidade de Imagenologia, equipada com:

a – Raios-X;
 b – Raios-X portátil;
 c – Ultra-sonografia;
 d – Tomografia Computadorizada;
 e – densitometria óssea

Obs.: Os exames de Tomografia Computadorizada e Densitometria Óssea poderão ser realizados em serviços de terceiros, instalados dentro ou fora da estrutura ambulatorio-hospitalar do Centro.

ANEXO IV

UF	CNPJ	Razão Social
RS	87.020.517/0001-20	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
CE	07.954.571/0038-04	Hospital Infantil Albert Sabin
SP	62.779.145/0001-90	Irmadade da Santa Casa de São Paulo
SP	60.448.040/0001-22	Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina
SP	60.453.032/0001-74	Escola Paulista de Medicina – Hospital São Paulo
RJ	33.781.055/0002-16	MS FIOCRUZ – Instituto Fernandes Figueira
ES	27.189.505/0007-98	Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória
PR	76.591.569/0001-30	Hospital P.I Dr R. C, Hospital Infantil Pequeno Príncipe HIPP
DF	00.038.174/0006-58	FUB – Fundação Universidade de Brasília - Hospital Universitário de Brasília
DF	00.054.015/0002-13	Hospital de Base do Distrito Federal

12.2 – Fichas de cadastro e acompanhamento

Centro de Genética Médica Dr. José Carlos Cabral de Almeida
 Centro de Referência para Osteogênese Imperfeita do Rio de Janeiro (CROI-RJ)
 Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ – Ministério da Saúde

FICHA DE CADASTRO – CROI-RJ

1 – IDENTIFICAÇÃO

NOME:

DATA NASC.:

SEXO:

FILIAÇÃO:

END.:

TEL.:

2 – ANTECEDENTES CLÍNICOS (HDA)

- encaminhado por:
- quando foi feito o diagnóstico:
- data da primeira fratura:
- data da última fratura:
- número total de fraturas:
- fratura no último ano? () sim () não
- fraturas ao nascimento? () sim () não
- diagnóstico pré-natal? () sim () não
- familiares afetados? () sim* () não
- dor óssea? () sim () não
- dentinogênese imp.? () sim () não
- surdez? () sim () não audiometria ()
- fragilid. vascular? () sim () não
- sudorese excessiva? () sim () não
- hérnias? () sim () não especificar:
- freqüenta escola? () sim () não atraso escolar ()
- escala motora: () I () II () III () IV () V

- tratamento prévio:
 - o cálcio e vitaminas ()
 - o calcitonina ()
 - o GH ()
 - o Pamidronato ()
 - o Alendronato ()
 - o Outros: _____
 - o Outros: _____
- Pediatra: Tel.: _____
- Ortopedista: Tel.: _____
 - o Cirurgia ortopédica? () sim () não número: _____
- Odontólogo: Tel.: _____
- Fisioterapia: () sim () não () parou - __/__/____
 - o Local: _____
 - o Frequência semanal: _____
- Outros:
 - o Hidroterapia: () sim () não
 - o Dança: () sim () não
 - o Natação: () sim () não
 - o Outros: _____
 - o Outros: _____
- Exames complementares:
 - o RX
 - Crânio: () ossos wormianos () deformidade
 - Coluna: () osteopenia () deformidade () desvio
 - Ossos longos: () osteopenia () deformidade
 - o Densitometria óssea
 - Osteopenia total () sim () não DMO: _____
 - Osteopenia lombar () sim () não DMO: _____
 - Osteopenia femoral () sim () não DMO: _____
 - o Hemograma: () sim () não data: _____
 - Anemia () plaquetopenia ()
 - o Bioquímica: () sim () não data: _____
 - Cálcio total: _____
 - Fósforo: _____
 - Fosfatase alcalina: _____ FA óssea: _____

- Creatinina:
- CTx: NTx:
- PTH: Calcitonina:
- EAS: () sim () não data:
- Normal () Anormal () – especificar:

3 – HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA

- Co-morbidades: () sim () não
 - Especificar: _____
 - Especificar: _____
 - Especificar: _____
- Internações: () sim () não
 - Especificar: _____
 - Especificar: _____
 - Especificar: _____
- Doenças relevantes: () sim () não
 - Especificar: _____
 - Especificar: _____
 - Especificar: _____
- Alergias: () sim () não
 - Especificar: _____
 - Especificar: _____
 - Especificar: _____

4 – EXAME FÍSICO INICIAL

- Peso:
- Estatura:
- Perímetro cefálico:
- Tanner:
- Escleróticas azuladas () sim () não
- Proptose: () sim () não
- Face triangular () sim () não
- Macrocefalia relativa () sim () não
- Fronte proeminente () sim () não
- Prognatismo () sim () não
- Dentinogênese imperfeita () sim () não
- Outras alt. dentárias () sim () não

- Braquicefalia () sim () não
- Cranio tabes () sim () não
- Pectus carinatum () sim () não
- Outra def. torácica () sim () não
- Desvio de coluna () sim () não
 - o Escoliose () sim () não

Local: _____

- o Lordose () sim () não

Local: _____

- o Cifose () sim () não

Local: _____

- Encurtamento de tronco () sim () não
- Deformidade MMSS () sim () não
 - () braço D () braço E () antebraço D () antebraço E
- Deformidade MMII () sim () não
 - () coxa D () coxa E () perna D () perna E
- Assimetria/desnível MMII () sim () não
- Hiperfroux/froux ligam. () sim () não
- Alterações cutâneas () sim () não

Especificar: _____

- Alterações nas mãos () sim () não

Especificar: _____

- Alterações nos pés () sim () não

Especificar: _____

- Outros () sim () não:

Especificar: _____

Especificar: _____

Especificar: _____

5 – IMPRESSÃO

- Osteogênese Imperfeita () sim () não () possível
 - o Tipo: () I () II () III () IV () outros: ____

6 – CONDUTA

- Solicitados exames () sim () não
 - o RX ()
 - o Hemograma ()

- Bioquímica ()
- EAS ()
- Densitometria ()
- encaminhado () sim () não
 - Serviço social ()
 - Ortopedia ()
 - Fisioterapia ()
 - Oftalmologia ()
 - Odontologia ()
 - Otorrinolaringologia ()
 - Pediatria ()
 - ABOI () entregue cartilha ()
 - Outros ()

Especificar: _____

Especificar: _____

Especificar: _____

- Tratamento
 - Não – não é OI ()
 - Não – acompanhamento clínico ()
 - Aguarda exames ()
 - Sim ()
 - Pamidronato ()
 - Alendronato ()
 - Vitaminas ()
 - Entregue termo de consentimento ()

Centro De Genética Médica Dr. José Carlos Cabral De Almeida
 Centro de Referência para Osteogênese Imperfeita do Rio de Janeiro (CROI-RJ)
 Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ – Ministério da Saúde

FICHA DE ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL – CROI-RJ

1 – IDENTIFICAÇÃO

Nome:

Prontuário:

Data da consulta:

Idade:

2 – CICLO NÚMERO:

- Data da internação: __ / __ / ____
- Medicação: () Pamidronato () Alendronato
- Dose recebida:
- Bioquímica inicial
 - o Cálcio total:
 - o Fósforo:
 - o Foafatase alcalina:
 - o Creatinina:
- Urina inicial
 - o Cálcio/creatinina
 - o NTx
- Cálcio iônico

	Primeiro dia:	Segundo dia:	Terceiro dia:
Antes / Depois	/	/	/

- Intercorrências () sim () não
 - o Febre ()
 - o Náusea / Vômitos ()
 - o Broncoespasmo ()
 - o Fratura ()
 - o Dor óssea ()
 - o Outros ()

Especificar: _____

Especificar: _____

Especificar: _____

3 – NOS ÚLTIMOS () MESES

- Fraturas () sim – número: () não

Especificar: _____

Especificar: _____

- Dor óssea () sim () não
- Doenças () sim () não
- Especialistas visitados: () sim () não
 - o Serviço social ()
 - o Ortopedia ()
 - o Fisioterapia ()
 - o Oftalmologia ()
 - o Odontologia ()
 - o Otorrinolaringologia ()
 - o Pediatria ()
 - o ABOI ()
 - o Outros ()

Especificar: _____

Especificar: _____

- Exames trazidos:
 - o RX () sim () não data: __/__/____
 - Crânio: () ossos wormianos () deformidade
 - () melhor () pior () inalterado
 - Coluna: () osteopenia () deformidade () desvio
 - () melhor () pior () inalterado
 - Ossos longos: () osteopenia () deformidade () linhas densas
 - () melhor () pior () inalterado
 - o Densitometria óssea () sim () não data: __/__/____
 - Osteopenia total () sim () não DMO:
 - () melhor () pior () inalterado
 - Osteopenia lombar () sim () não DMO:
 - () melhor () pior () inalterado
 - Osteopenia femoral () sim () não DMO:
 - () melhor () pior () inalterado
 - o Hemograma: () sim () não data: __/__/____
 - Anemia () plaquetopenia ()
 - o Bioquímica: () sim () não data: __/__/____
 - Cálcio total:

- Fósforo:
 - Fosfatase alcalina: FA óssea:
 - Creatinina:
 - CTx: NTx:
 - PTH: Calcitonina:
- EAS: () sim () não data: __/__/____
- Normal () Anormal () – especificar:

4 – EXAME FÍSICO

- Peso:
- Estatura:
- Perímetro cefálico:
- Tanner:
- Mobilidade
 - Escala motora: () I () II () III () IV () V
 - Anda independentemente ()
 - Anda curtas distâncias ()
 - Anda com apoio/auxílio ()
 - Cadeira de rodas ()
 - Solado especial ()
 - Restrito ao leito ()
 - Coloca-se de pé ()
 - Senta sozinho ()
 - Rola na cama ()
 - Sustenta a cabeça ()

5 – PREVISÃO / PROGRAMAÇÃO

- Protocolo: () Pamidronato __/__/____ () Alendronato – dose: _____
- Solicitados:
 - RX crânio () __/__/____
 - RX coluna () __/__/____
 - RX ossos longos () __/__/____
 - Densitometria () __/__/____
 - EAS () __/__/____
 - Hemograma () __/__/____
 - NTx ou CTx () __/__/____
 - Ca/Cr urina () __/__/____

- Prescritos:
- Carbonato de cálcio () 500mg () 1g () dose: _____
 - Vitamina D () 400UI () dose: _____
 - Sulfato ferroso () dose: _____
 - Outros: _____ Dose: _____
 - Outros: _____ Dose: _____
 - Outros: _____ Dose: _____
 - Outros: _____ Dose: _____
- Encaminhado: () sim () não
- Serviço social ()
 - Ortopedia ()
 - Fisioterapia ()
 - Oftalmologia ()
 - Odontologia ()
 - Otorrinolaringologia ()
 - Pediatria ()
 - ABOI ()
 - Outros ()

Especificar: _____

Especificar: _____

12.3 – Escalas de mobilidade

- Escala de avaliação rápida da funcionalidade (BAMF) (traduzido de Cintas e cols, 2003).

CLASSIFICAÇÃO	CRITÉRIO (OBSERVAÇÃO)
0: Eleva a cabeça em prono < 45 graus	Colocada em prono, eleva a cabeça menos que 45 graus.
1: Eleva a cabeça em prono > 45 graus	Colocada em prono, eleva a cabeça mais que 45 graus.
2: Rola	Rola pelo menos 90 graus em qualquer direção.
3: Senta	Colocada sentada, consegue manter a posição sem apoio dorsal ou nos pés por pelo menos um minuto.
4: Engatinha	Consegue transferir o peso da ou para a posição sentada ou se arrastar (engatinhar) mais que dois pés em qualquer direção quando sentada.
5: Fica em pé	Colocada em pé, consegue manter a posição por um minuto; pode usar andador, muletas, bengala ou aparelho; não é permitido aparelho que ofereça suporte passivo do tronco na posição ortostática.
6: Anda com apoio máximo	Anda pelo menos 4 passos; pode usar aparelhos, muletas, andadores ou assistência máxima de outras pessoas.
7: Anda com apoio moderado	Anda pelo menos 10 passos com um andador, pode usar aparelho. Pouca ou moderada ajuda externa.
8: Anda com mínimo apoio	Anda pelo menos 25 passos; pode usar muletas ou bengala; mínima a nenhuma ajuda externa.
9: Anda sem apoio	Anda pelo menos 25 passos sem ajuda externa de pessoas ou aparelhos; pode usar bengala.
10: Corre	Padrão de transição caminhada/corrida > 70% mais rápido que o andar ou presença de fase aérea durante a deambulação.

Pontuação: a pontuação obtida é o maior item observado entre os da escala

Exemplo A: a criança consegue sentar sem apoio mas não consegue rolar = *score* 3

Exemplo B: a criança consegue dar 4 passos com assistência máxima mas não senta sem apoio = *score* 6

– A escala adaptada utilizada neste trabalho reagrupa as categorias acima da seguinte forma:

- a. Categorias 0 e 1 = **1**;
- b. Categoria 2 = **2**;
- c. Categoria 3 = **3**;
- d. Categoria 4 = **4**;
- e. Categoria 5 = **5**;
- f. Categorias 6, 7 e 8 = **6**;
- g. Categorias 9 e 10 = **7**.

– Para simplificar a análise e tentar deixar mais evidente o efeito da medicação na capacidade de deambulação e independência motora dos pacientes (principalmente para os maiores de um ano), foi feita também uma segunda avaliação simplificando ainda mais a escala, que ficou dividida assim em 4 categorias (quadros 16 e 25):

1. Categoria A: incapaz de ficar de pé;
2. Categoria B: fica em pé;
3. Categoria C: anda com apoio/auxílio;
4. Categoria D: anda independentemente.