UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

JOÃO VICTOR VIEIRA MONTEIRO

"OSTEOGÊNESE IMPERFEITA: UM RETRATO DA QUALIDADE DE VIDA DOS PORTADORES NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE"

ARACAJU
2018

JOÃO VICTOR VIEIRA MONTEIRO

"OSTEOGÊNESE IMPERFEITA: UM RETRATO DA QUALIDADE DE VIDA DOS PORTADORES NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE"

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal de Sergipe como requisito para obtenção do título de bacharelado em Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, sob orientação do Prof. Dr. Bruno Lassmar Bueno Valadares.

ARACAJU

2018

JOÃO VICTOR VIEIRA MONTEIRO

“OSTEOGÊNESE IMPERFEITA: UM RETRATO DA QUALIDADE DE VIDA DOS PORTADORES NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE”

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal de Sergipe como requisito para obtenção do título de bacharelado em Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Autor: João Victor Vieira Monteiro

Orientador: Prof. Dr. Bruno Lassmar Bueno Valadares.

JOÃO VICTOR VIEIRA MONTEIRO

“OSTEOGÊNESE IMPERFEITA: UM RETRATO DA QUALIDADE DE VIDA DOS PORTADORES NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE”

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal de Sergipe como requisito para obtenção do título de bacharelado em Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Aprovado em: _____de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA

_____

Universidade Federal de Sergipe

_____

Universidade Federal de Sergipe

_____

Universidade Federal de Sergipe

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Radiografia da perna inferior esquerda em uma paciente de 23 anos com osteogênese imperfeita tipo III que ilustra a acentuada inclinação de ambos os membros inferiores, originando uma deformidade 19

Figura 2. As radiografias de AP e corpo inteiro do feto de 20 semanas de gestação terminaram por suspeita de displasia esquelética letal com osteogênese imperfeita tipo IIa.....20

Figura 3. Radiografia de crânio AP em criança de 9 meses de idade com osteogênese imperfeita grave, com uma mutação confirmada de COL1A2. Fontanela grande com suturas lambdoides expandidas, preenchida com um mosaico de numerosos ossos wormianos.....21

Figura 4. Radiografia AP da coluna torácica e lombar em homem de 23 meses com OI grave e mutação missense em COL1A1. Há escoliose toraco-lombar de convexidade esquerda grave, sem evidência de deformidade ou fratura do corpo vertebral.....22

Figura 5. Amostras de ossos ilíacos em paciente com OI do tipo I. À esquerda, amostra obtida aos 2 anos de idade, no momento da primeira infusão de pamidronato. À direita, após 3 anos de tratamento com pamidronato.....25

LISTA DE TABELAS

Revisão bibliográfica:

Tabela 1. Classificação orginalmente posposta por Sillence et al. em 1979.....16

Tabela 2. Classificação Sillence estendida de osteogênese imperfeita (2015).....17

Artigo original:

Tabela 1. Escores obtidos pelo AUQEI (Autoquestionnaire Qualité de Vie Enfant Imagé) aplicado a pacientes com osteogênese imperfeita no Hostpital da Universidade Federal de Sergipe.....47

Tabela 2. Escores obtidos com cuidadores de pacientes com osteogênese imperfeita no Hospital da Universidade Federal de Sergipe, avaliados pelo SF-36.....47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

OI	Osteogênese imperfeita
DI	Dentinogênese imperfeita
PTH	Paratormônio
GH	Hormônio do crescimento
SF-36	*Short-Form Health Survey*
AUQEI	*Autoquestionnaire Qualité de Vie Enfant Imagé*
ADOM	Ambulatório de doenças osteometabólicas

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 9
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 12
HISTÓRICO 12
ETIOPATOGENIA 14
CLASSIFICAÇÃO 15
QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO 18
TRATAMENTO 23
3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS 29
4. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO 34
5. ARTIGO ORIGINAL 39
INTRODUÇÃO 42
MATERIAIS E MÉTODOS 44
RESULTADOS 46
DISCUSSÃO 48
CONCLUSÃO 52
REFERÊNCIAS BIBLIOGÁFICAS 52
6. APÊNDICES 55

1. INTRODUÇÃO

Osteogênese imperfeita é uma doença rara, cuja incidência é de aproximadamente 22 por 100.000 recém-nascidos, com uma prevalência populacional de 11 a cada 100.000 indivíduos (Ashournia *et al.*, 2015), sendo caracterizada por uma desordem generalizada do tecido conjuntivo, que causa manifestações como fragilidade óssea e deficiência significativa de crescimento. Na maioria dos casos, é considerada um distúrbio autossômico dominante, entretanto, há variações a depender do tipo de OI (Assis *et al.*, 2002). É causada por mutações nos genes COL1A1 e COL1A2, que codificam o colágeno tipo I, a proteína mais abundante dos ossos e tendões (Forlino e Marini, 2015).

Em 1979, a classificação de Sillence recebeu ampla aceitação e ainda é usada atualmente como classificação da gravidade clínica da OI. No entanto, os critérios usados para a classificação original foram modificados desde então (Barbara, Paul e Klaus, 2015). Foram descritas proteínas que interagem direta ou indiretamente com a biossíntese de colágeno e a sua deficiência resulta em formas raras de OI, apesar de não apresentarem defeitos primários na colágena tipo I (Barbara, Paul e Klaus, 2015).

O diagnóstico inicial é prioritariamente baseado em achados clínicos e radiológicos. Fraturas por traumas leves, deformidades de ossos longos e deficiência no crescimento são as características mais marcantes (Christian e Oliver, 2015; Thomas e Dimeglio, 2016). Dependendo da idade e severidade, pode-se incluir macrocefalia, dentinogênese imperfeita (DI), deformidades da caixa torácica como escolioses e cifoses. A radiografia óssea revela osteopenia generalizada, com desgaste cortical e excessiva transparência óssea trabecular (Calder, 2015; Fotiadou, Calleja e Keen, 2016), curvatura de ossos longos, ápice torácico estreito e compressões vertebrais.

Os achados frequentemente se estendem a estruturas não ósseas, como escleras azuis, perda auditiva, função pulmonar diminuída e regurgitação valvar (Ashournia *et al.*, 2015; Forlino e Marini, 2015; Thomas e Dimeglio, 2016). Entretanto, são sintomas extremamente variáveis e nem sempre representam critérios de classificação confiáveis. O primeiro objetivo do tratamento do adulto consiste em preservar a densidade óssea, sendo o foco tradicional dos serviços de cuidado à saúde direcionado prioritariamente em intervenções farmacológicas e ortopédicas com o objetivo de reduzir os impactos subjacentes da fragilidade óssea e deformidades (Gil *et al.*, 2017).

Complicações cardiovasculares, disfunção pulmonar, problemas neurológicos, perda auditiva, problemas dentários, dor e fadiga podem atingir os pacientes afetados. Essas

comorbidades, ou medo delas, afetam de várias maneiras a qualidade de vida e a capacidade funcional dos portadores (Arponen et al., 2018). Muitas vezes, os pacientes experimentam dor crônica como resultado das malformações esqueléticas causadas por fraturas anteriores. Além disso, sabe-se que episódios recorrentes de dor aguda ou dor crônica podem ter grande impacto no cotidiano de crianças e adolescentes. O manejo da dor pode, portanto, afetar a qualidade de vida de indivíduos com diagnóstico de OI (Nghiem et al., 2017).

As intervenções de reabilitação eram, originalmente, destinadas a melhorar a mobilidade e o autocuidado, porém mudaram para permitir a inclusão na comunidade e melhora na qualidade de vida (Oliel *et al.*, 2015), um conceito mais amplo que engloba diversos componentes da saúde geral e bem-estar, proporcionando um ponto de vista que não é detectado por métodos tradicionais.

O termo qualidade de vida compreende diversos significados, que refletem os conhecimentos, as experiências e os valores de determinados indivíduos e sociedades, em diferentes épocas e locais, refletindo histórias de vida diferentes. O termo qualidade de vida relacionada à saúde tem um sentido mais restrito, que implica os aspectos mais diretamente associados às doenças ou intervenções em saúde (Soares *et al.*, 2011).

Mais recentemente, há um interesse crescente em captar as avaliações de qualidade de vida para crianças com OI e suas famílias. Os resultados obtidos com pais de crianças afetadas descrevem sobrecargas físicas e financeiras, além de estressores sociais e psicológicos (Wiggins e Kreikemeier, 2017). Nesses casos, a rotina e a adaptação após o estágio inicial altamente estressante do diagnóstico são interrompidas por múltiplas seqüências de fraturas, cirurgia, hospitalização e retorno a rotinas normais que demandam novos períodos de acomodação. A repetição antecipada e previsível desta sequência várias vezes durante a infância e adolescência é reconhecida com angústia por todos os membros da família (Custódio *et al.*, 2017).

A despeito do grande crescimento de produções que contemplam o conceito de qualidade de vida, aquelas ligadas à saúde da criança e do adolescente, no seu sentido ampliado, ainda são escassas no Brasil. Para desenvolver adequadamente e direcionar futuras medidas relacionadas às intervenções na OI, é essencial ter uma visão mais clara da dor relacionada à doença e sua flutuação, a relação entre dor e tratamento com bifosfonatos e seu impacto associado na qualidade de vida (Tsimicalis *et al.*, 2018).

Mais pesquisas são necessárias para avaliar as preferências das crianças e adolescentes em termos de abordagens não-farmacológicas, para testar a sua eficácia em resultados clinicamente relevantes e ser capaz de formular diretrizes de prática clínica (Tsimicalis *et al.*,

2018). Assim, faz-se necessária a criação e utilização de instrumentos de avaliação de qualidade de vida para crianças e adolescentes que valorizem a perspectiva dos mesmos sobre sua experiência de adoecimento através de instrumentos adequados a sua fase de desenvolvimento (Soares *et al.*, 2011).

Dessa forma, o presente trabalho tem por objetivo geral realizar um panorama da qualidade de vida e do atendimento aos pacientes portadores de Osteogênese Imperfeita no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, como também de seus respectivos cuidadores. Além disso, os objetivos secundários são organizar uma revisão de literatura sobre a Osteogênese Imperfeita; avaliar o ponto de vista do paciente e familiares quanto à qualidade de vida; e caracterizar descritivamente os casos de OI avaliados nesse trabalho.

Ademais, com o auxílio dessa pesquisa, os pacientes terão a oportunidade de ingressar no protocolo de abordagem multidisciplinar para OI que está sendo implementado no ambulatório de doenças osteometabólicas do Hospital Universitário pela Dr. Ângela Cristina Gomes Borges Leal, como uma forma de garantir um suporte em saúde mais diversificado e abrangente.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

HISTÓRICO

Em 1788, Olof Jakob Ekman, um cirurgião militar sueco descreveu uma família na qual quatro gerações sofriam de uma condição hereditária de fragilidade óssea que ele chamou de osteomalácia congênita. Algumas décadas depois, o patologista francês Lobstein relatou sobre três crianças de uma família afetada pela *fragilitas ossium* que ele denominou de *osteopsathyrosis idiopathica* (Barbara, Paul e Klaus, 2015).

Em 1849, o anatomista holandês Wilhem Vrolik descreveu uma criança com membros encurvados e deformados que morrera três dias após o nascimento: "No esqueleto, há uma lesão manifesta causada por uma infinidade de fraturas, que nenhuma costela nem nenhum dos ossos longos poupou. Sem dúvida, essa condição singular do esqueleto é atribuída à ossificação imperfeita" (Barbara, Paul e Klaus, 2015). Assim, em meados do século XIX, surgiu o termo osteogênese imperfeita congênita.

Por cerca de meio século, *osteopsathyrosis idiopathica* e osteogenêse imperfeita congênita permaneceram duas doenças diferentes até que o patologista suíço Emil Looser forneceu em 1906 evidências histológicas de que ambas as entidades eram manifestações do mesmo distúrbio (Barbara, Paul e Klaus, 2015). Ele reconheceu que a OI era uma condição sistêmica rara de etiologia desconhecida caracterizada pelo desenvolvimento imperfeito do osso e fez a primeira classificação em dois tipos de acordo com o momento em que ocorreu a primeira fratura: congênita, com fraturas já no período perinatal, e tardia, quando as fraturas ocorreram após o primeiro ano.

Características secundárias relacionadas a essa forma de fragilidade óssea foram gradualmente reconhecidas. Peters, um oftalmologista alemão, primeiro descreveu a esclera azul como uma "anomalia herdada devido à magreza do tecido fibroso" (Barbara, Paul e Klaus, 2015). A deficiência auditiva e a surdez, bem como a hipermobilidade e hiperlaxidez das articulações e, finalmente, as anormalidades dentárias, foram posteriormente descritas como também associadas à doença.

Os avanços nos diagnósticos moleculares e radiológicos alcançados durante as décadas seguintes permitiram uma compreensão mais profunda do caráter genético subjacente. A doença tornou-se muito semelhante ao que é hoje, um distúrbio hereditário altamente variável caracterizado por osteopenia e aumento das fraturas ósseas causadas por anormalidades moleculares no colágeno tipo I, o principal componente da matriz óssea

orgânica (Forlino e Marini, 2015). A avaliação radiológica permitiu documentar o tamanho, a forma dos ossos e o número de fraturas. Além disso, as anormalidades se manifestavam em todos os tecidos onde a principal proteína da matriz era o colágeno tipo I, como dentina, esclera e ligamentos. Com base nas observações de 180 pacientes afetados, o médico australiano David Sillence sugeriu em 1979 uma nova classificação refletindo o amplo espectro de herança genética, bem como as manifestações clínicas e radiológicas da OI (Thomas e Dimeglio, 2016).

Também conhecida como “doença dos ossos frágeis”, é uma desordem do tecido conectivo clinicamente heterogênea, cujos defeitos causadores incluem também anormalidades na estrutura primária de colágeno e quantidade insuficiente de proteínas, modificação transcricional, dobramento, transporte intracelular ou incorporação de matriz (Dwan *et al.*, 2016).

A incidência de OI é de aproximadamente 22 por 100.000 recém-nascidos, com uma prevalência populacional de 11 a cada 100.000 (Ashournia *et al.*, 2015). Afeta homens e mulheres nas mesmas proporções e ocorre em todos os grupos étnicos e raciais (Oliel *et al.*, 2015). As características clínicas da osteogênese imperfeita comumente incluem baixa massa óssea e reduzida resistência do material ósseo (Glorieux, 2008), que resultam em fragilidade e suscetibilidade a fraturas, deformidades ósseas e atraso de crescimento. Além da deficiência estrutural, a qualidade mecânica do material ósseo na OI é reduzida (Shaker *et al.*, 2016).

Na prática clínica, fraturas recorrentes durante a infância são raras e devem sempre iniciar novos procedimentos diagnósticos. Tem que ser diferenciado entre doenças que afetam a mineralização, como raquitismo, hipofosfatemia ligada ao X e hipofosfatia, e aquelas que afetam a formação óssea. A osteogênese imperfeita é a mais comum forma hereditária de osteoporose na infância (Christian e Oliver, 2015). Fraturas repetidas de ossos longos ou fraturas de compressão vertebral que ocorrem em um contexto de baixo trauma elevam a possibilidade de um distúrbio de fragilidade óssea subjacente, sendo indicação de uma investigação minuciosa (Bardai *et al.*, 2017).

O abuso de crianças é uma causa comum de fraturas, com a maior incidência no primeiro ano de vida. A diferenciação clínica de OI leve de abuso infantil pode ser difícil, especialmente se a história familiar for negativa para OI. Exames de densidade mineral óssea e análise do colágeno tipo I foram propostos para auxiliar no diagnóstico diferencial (Glorieux, 2008).

A prevalência de abuso físico é muito maior do que a prevalência de OI e foi relatado que apenas 7% das crianças com fraturas inexplicadas têm uma condição médica subjacente

(Basel e Steiner, 2009). Ao considerar a possibilidade de abuso infantil, a equipe multidisciplinar deve trabalhar em um esforço coordenado para chegar ao diagnóstico correto. Assim, na presença de fraturas inexplicáveis ou típicas de abuso infantil, a possibilidade de OI é improvável sem a presença de outras características clínicas associadas (Ablin, 1990).

ETIOPATOGENIA

Pacientes com OI têm um fenótipo muito heterogêneo que não é completamente explicado pelo *background* genético. A mutabilidade dos sintomas e variantes genéticas causadoras impõem fatores modificadores complexos: genéticos, epigenéticos e ambientais (Augusciak-duma *et al.*, 2018). A maioria dos casos, 85 a 90%, é causada por variantes patogênicas autossômicas dominantes nos genes que codificam codificam as cadeias α1 e α2 do colágeno tipo I, a proteína mais abundante na matriz extracelular óssea (Marom *et al.*, 2016). As mutações ocorrem em COL1A1 e COL1A2 por uma herança autossômica dominante, e mais de 1.500 mutações nesses genes foram identificadas (Forlino *et al.*, 2011).

Mais comumente, essas mutações causam uma substituição de um dos resíduos de glicina invariantes no domínio helicoidal triplo das cadeias α1 e α2, devido ao papel crucial da glicina na formação da hélice protéica (Kang, Aryal e Marini, 2016). Durante a última década, mutações em mais de 10 genes adicionais foram identificados em pacientes com um fenótipo OI. Algumas formas de OI recessivas são causadas por mutações que afetam a modificação pós-traducional do colágeno (Thomas e Dimeglio, 2016).

Existem essencialmente dois mecanismos moleculares patogênicos resultando em OI causada por mutações de colágeno, que causam fenótipos distintos. A exclusão de cadeia (mutações quantitativas), na qual a cadeia mutante não é incorporada na hélice tripla do colágeno, resulta no OI tipo I mais suave (Marini *et al.*, 2017). O segundo mecanismo é através da não exclusão da cadeia, a qual resulta em uma hélice tripla de colágeno defeituosa (mutações qualitativas). Nesse, caso, o resultante manifesta-se como tipos mais graves de OI, que são II, III e IV (Basel e Steiner, 2009). É importante ressaltar que a correlação genótipo-fenótipo não é suficientemente clara para ser usada no cenário clínico para fins de aconselhamento genético, como no cenário pré-natal (Marom *et al.*, 2016).

No osso saudável, a reabsorção e a formação são equilibradas para manter a massa óssea total; no entanto, nas desordens ósseas, uma reabsorção relativamente maior ou formação reduzida pode levar a uma perda óssea líquida. Pacientes com formas mais graves de OI geralmente exibem um aumento na taxa de remodelação óssea, ou *turnover*, com

aumento do número de osteoclastos e osteoblastos, levando a uma perda óssea global (Marom *et al.*, 2016). Essas características histomorfométricas foram confirmadas pela detecção de um aumento nos marcadores de remodelação óssea, como osteocalcina sérica, ligações cruzadas de peptídeo de colágeno (N-telopeptídeo) e excreção urinária de cálcio (Idolazzi, Orsolini e Adami, 2017).

Há evidências de que pacientes com mutações de perda de função no gene SERPINF1 (Kang, Aryal e Marini, 2016) têm uma diferenciação e ativação aumentada de osteoclastos e um aumento da reabsorção óssea devido à diminuição da produção de PEDF (fator derivado do epitélio pigmentar). Este aumento da reabsorção óssea poderia explicar que o paciente com OI tipo VI apresenta redução da massa óssea e fragilidade do esqueleto sem quaisquer outros sinais típicos de OI, como esclera azul e DI. Portanto, o fenótipo do OI tipo VI pode não ser causado por uma formação óssea prejudicada, mas por um aumento da reabsorção óssea (Christian e Oliver, 2015).

Foram identificadas variantes patogênicas em vários genes adicionais que podem causar formas autossômicas recessivas e ligadas ao X da OI (Tabela 1). Esses genes não colagenosos estão envolvidos na modificação pós-traducional do colágeno tipo I, atuam como chaperonas do colágeno tipo I, são membros das vias de sinalização intra e extracelular que regulam a homeostase óssea, ou ainda possuem funções desconhecidas (Thomas e Dimeglio, 2016).

CLASSIFICAÇÃO

O amplo espectro clínico da doença foi rapidamente reconhecido e sistemas abrangentes de classificação foram propostos. O de uso comum hoje foi apresentado por Sillence, em 1979 (Tabela 1), e subdivide os pacientes em quatro tipos com base na gravidade e progressão da doença (Shaker *et al.*, 2016), usando critérios clínicos, radiográficos e genéticos. Embora proposto antes que defeitos de colágeno fossem identificados na osteogênese imperfeita, ela permanece útil na sua forma atualizada.

O fato de a classificação de Sillence não cobrir a amplitude completa da doença foi confirmado em 2000-2002 pelo grupo de Francis H. Glorieux e colegas do hospital Shriner, em Montreal, Canadá (Barbara, Paul e Klaus, 2015). A histologia óssea revelou que mesmo indivíduos com uma apresentação clínica semelhante podem, em alguns casos, apresentar mudanças muito diferentes na organização do tecido ósseo. Isso levou a subdivisões adicionais do distúrbio, com sete subtipos definidos (Glorieux, 2008).

Tabela 1. Classificação orginalmente proposta por Sillence et al. em 1979.

Tipos	Severidade Clínica	Fraturas Típicas	Mutações Associadas	Herança
I	Ameno	Altura normal ou baixa estatura leve; esclera azul; sem DI	COL1A1	Dominante
II	Letal	Múltiplas fraturas de costelas e ossos longos no nascimento; deformidades marcadas; ossos longos e largos; baixa densidade de ossos do crânio; esclera escura	COL1A1 ou COL1A2	Dominante
III	Severo	Muito baixo; face triangular; escoliose grave; esclera acinzentada; DI	COL1A1 ou COL1A2	Dominante
IV	Moderado	Moderadamente baixo; escoliose leve a moderada; esclera acinzentada ou branca; DI	COL1A1 ou COL1A2	Dominante

DI = Dentinogênese imperfeita

Mais recentemente, foram descritas proteínas que interagem direta ou indiretamente com a biossíntese de colágeno e sua deficiência resulta em formas raras de OI recessiva, na maioria das vezes autossômicas, compartilhando características fenotípicas de tipos clássicos, mas sem defeitos primários em colágeno tipo I (Barbara, Paul e Klaus, 2015). Consequentemente, a classificação de Sillence foi gradualmente expandida para incluir novas formas baseadas nas mutações subjacentes (Barbara, Paul e Klaus, 2015). Os avanços nos testes genéticos ajudaram na descoberta de novos tipos de OI e, em muitos casos, resultaram na reclassificação da doença nos pacientes. Atualmente, 15 tipos exclusivos de OI foram descritos (Roberts, Cepela e Uhl, 2016). Essa classificação atribui os originais quatro tipos de Sillence inteiramente a mutações em COL1A1 ou COL1A2 (Dijk e Sillence, 2014).

Os demais tipos (Tabela 2) são resultantes de outros distúrbios, como alteração ou deficiência de CRTAP, P3H1 e PPIB, os componentes do complexo de 3-hidroxilação de prolil de colágeno; ausência ou disfunção dos acompanhantes de colágeno SERPINH1 e FKBP10; deficiência de BMP1/mTLD que altera o processamento C-terminal de ambas as cadeias pró-colágeno I; deficiência de SERPINF1 (PEDF), que mantem da homeostase óssea. O defeito do SP7, um fator de transcrição do dedo de zinco, desempenha um papel na formação óssea, regulando a diferenciação de pré-osteoblastos para osteoblastos (Rohrbach e Giunta, 2012).

Essa classificação comunica sucintamente o defeito genético e a gravidade fenotípica geral, ao mesmo tempo em que gera agrupamentos homogêneos para abordagens terapêuticas

e investigações básicas do mecanismo da doença. Várias versões de uma classificação alternativa foram propostas, nas quais os tipos recessivos são incorporados à numeração original de Sillence baseada no fenótipo clínico (Barbara, Paul e Klaus, 2015).

Tabela 2. Classificação Sillence estendida de osteogênese imperfeita (2015).

Tipos	Severidade Clínica	Fraturas Típicas	Mutações Associadas	Herança
V	Moderado	Leve a moderada baixa estatura; luxação da cabeça radial; membrana interóssea mineralizada; calo hiperplásico; esclera branca; sem DI	IFITM5	Dominante
VI	Moderado a severo	Moderadamente baixo; escoliose; acúmulo de osteóide no tecido ósseo, padrão de escamação óssea da laminação óssea; esclera branca; sem DI	SERPINF1	Recessiva
VII	Severo a letal	Baixa estatura leve; úmero curto e fêmur; coxa vara; esclera branca; sem DI	CRTAP	Recessiva
VIII	Serero a letal	Osteopenia grave; fraturas presentes no nascimento; metáfises bulbosas; esclera branca; sem DI	LEPRE1	Recessiva
IX	Moderado a letal	Ossos longos curtos e curvados; costelas finas e frisadas, sem DI	PPIB	Recessiva
X	Severo	Baixo, ossos longos curvados; fraturas no nascimento; esclera azul; DI	SERPINH1	Recessiva
XI	Moderado a severo	Envolvimento vertebral grave. Protrusão acetabular grave na vida posterior; esclera branca a azul; DI	FKB10	Recessiva
XII	Moderado	Hipoplasia da face média e micrognatia; escleras brancas; sem DI	SP7	Recessiva
XIII	Severo	Fraturas ao nascimento; hérnia umbilical; sem DI	BMP1	Recessiva
XIV	Ameno a severo	Fraturas no nascimento; esclera branca; sem DI	TMEM38B	Recessiva
XV	Ameno a severo	Baixa estatura; atraso no desenvolvimento; esclera azul; sem DI	WNT1	Recessiva

DI = Dentinogênese imperfeita.

OI Tipo IV é o grupo clínico mais diversificado. Existem três características distintas: o desenvolvimento frequente de calosidades hipertróficas em locais de fratura; a calcificação das membranas interósseas entre os ossos do antebraço; e a presença de uma banda metafisária radio-opaca imediatamente adjacente às placas de crescimento em radiografias (Glorieux, 2008).

A membrana interóssea calcificada freqüentemente limita severamente a pronação/supinação da mão e pode levar à luxação secundária da cabeça do rádio. É importante ressaltar que o calo hiperplásico que pode se desenvolver após fraturas ou intervenções cirúrgicas pode mimetizar o osteossarcoma. A ressonância magnética e a tomografia computadorizada podem ser úteis para fazer a distinção em casos pouco claros (Glorieux, 2008).

Estas classificações variam dependendo se os tipos histologicamente definidos V e VI são também graduados clinicamente. Nesses casos, o resultado são crianças com defeitos no mesmo gene, sendo classificadas como tendo diferentes tipos de osteogênese imperfeita devido à variabilidade nas características clínicas. Isto é, indivíduos com mutações LEPRE1 letais seriam designados como tendo osteogênese imperfeita do tipo II, enquanto sobreviventes com doença grave seriam classificados como portadores do tipo III. Esta definição pode confundir aconselhamento genético e, portanto, não é recomendável (Forlino *et al.*, 2011).

Na verdade, existe uma coexistência confusa entre a classificação de Sillence em quatro grupos baseada em características clínicas e padrão de herança versus uma classificação em expansão contínua baseada na adição de muitos genes causadores com importante sobreposição clínica com as formas "clássicas" de Sillence (Barbara, Paul e Klaus, 2015). Diferentes abordagens estão atualmente em discussão.

QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

O fenótipo dos pacientes difere substancialmente, começando com pacientes que sofrem apenas algumas fraturas até a puberdade e aqueles que morrem durante os primeiros dias e semanas de vida devido a fraturas de costelas e hipoplasia pulmonar (Christian e Oliver, 2015). Além do aumento do risco de fratura, os pacientes são afetados por um nanismo desproporcionado, e alguns desenvolvem uma cifoescoliose severa durante a segunda década. Esta deformação da coluna vertebral e tórax pode causar insuficiência pulmonar e compressão de órgãos.

Uma quantidade reduzida de massa óssea com fraturas recorrentes devido a traumas inadequados é o sintoma mais comum de OI. Fraturas e deformidades (Figura 1) dos ossos longos podem ser diagnosticadas por ultrassonografia pré-natal em casos graves durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez (Christian e Oliver, 2015). Em casos moderados, as deformidades se desenvolvem durante os primeiros 2 anos de vida e as fraturas ocorrem assim que os pacientes apicam o próprio peso nos membros inferiores. Nos casos levemente afetados, os pacientes sofrem fraturas apenas em períodos de crescimento rápido, antes da puberdade.

Figura 1. Radiografia da perna inferior esquerda em uma paciente de 23 anos com osteogênese imperfeita tipo III que ilustra a acentuada inclinação de ambos os membros inferiores, originando uma deformidade (*Calder, 2015).*

As fraturas ocorrem mais comumente nas diáfises dos ossos longos (onde podem estar completas ou incompletas), na coluna vertebral e nas apófises. Eles geralmente se consolidam nos tempos normalmente esperados. As fraturas por avulsão apofisárias envolvem tipicamente o olécrano ou o tubérculo tibial e geralmente requerem fixação interna (Fotiadou, Calleja e Keen, 2016).

Gestantes com OI não têm incidência de fraturas aumentada. Entretanto, devido a deformidades pélvicas, casos de desproporção cefalopélvica e anormalidades comuns na apresentação fetal são mais propensas a ocorrer e o parto ocorre mais tipicamente por cesariana (Spence, Tulandi e Abenhaim, 2016). É de suma importância buscar a avaliação anestesiológica no início da gravidez. De fato, a anestesia geral poderia ser complicada por dificuldades de intubação devido a pescoço curto, projeções temporais e occipitais e mandíbula proeminente, enquanto a raquianestesia poderia ser mais desafiadora devido às deformidades da coluna vertebral (Cozzolino *et al.*, 2016).

Baixa estatura é uma característica das formas moderada a grave de OI. Estudos anteriores demonstraram que a média do comprimento e peso ao nascer em indivíduos com OI estão abaixo dos dados normativos da população saudável (Jain *et al.*, 2018). Enquanto a estatura final é significativamente restrita naqueles com OI tipos III e IV, mesmo aqueles com

formas mais leves de doença, têm reduções na altura total em comparação com a população geral (Jain *et al.*, 2018).

O padrão mais comum de OI letal, OI tipo IIa (Figura 2), é caracterizado por severa deformidade esquelética com fraturas contíguas das costelas e ossos longos, resultando no espessamento e rebordo das costelas, no espessamento e encurtamento dos ossos longos e na curvatura das deformidades. O crânio é mal ossificado e se deforma facilmente (Calder, 2015). A OI IIb possui um fenótipo mais leve, mas ainda letal, caracterizado por deformações de arqueamento e fraturas discretas e não contínuas, e se sobrepõe fenotipicamente a uma OI grave (tipo III).

Figura 2. As radiografias de AP e corpo inteiro do feto de 20 semanas de gestação terminaram por suspeita de displasia esquelética letal com osteogênese imperfeita tipo IIa (Calder, 2015).

Além dos sintomas esqueléticos, os pacientes podem ser afetado pela hiperfrouxidão das articulações devido à instabilidade dos ligamentos causando luxações de ombros e joelhos. Uma descoloração azulada/acinzentada da esclera é um sinal altamente sugestivo, mas não patognomônico, e ocorre apenas em 50% dos pacientes (Glorieux, 2008).

A dentinogênese imperfeita (DI), com fragilidade dos dentes e um risco aumentado de cárie, é prevalente em alguns pacientes. DI resulta em descoloração com formação anormal dos dentes, como coroas bulbosas e raízes curtas Clinicamente, os dentes são caracterizados por uma mudança de cor que varia de cinza a marrom até azul opalescente (Majorana *et al.*, 2010). O esmalte é normal na estrutura, embora haja um risco aumentado de fissuras e perda de dentes. DI tende a ser pior nos dentes decíduos que na dentição secundária. Além disso, outros distúrbios dentais podem ocorrer, como má oclusão e erupção dentária anormal (Thomas e Dimeglio, 2016).

Durante os últimos anos, mais relatórios sobre um envolvimento dos vasos se tornaram disponíveis. Alguns pacientes sofrem de hematoma após trauma mínimo, e alguns também são afetados por insuficiência valvar e aneurisma (Marom *et al.*, 2016). As fibras de colágeno no miocárdio ventricular contribuem para a rigidez à tração e mantêm a arquitetura

dos miócitos. A aorta e a maioria das artérias são ricas em colágeno tipo III e tipo I (Ashournia *et al.*, 2015). Muitos distúrbios cardíacos estão associados a uma acumulação, depleção ou reestruturação da matriz de colágeno (Rush *et al.*, 2016).

A insuficiência pulmonar é a causa mais comum de morte na OI tipo II e afeta vários indivíduos com OI mais grave tipo III. Tanto a patologia da parede torácica quanto a citoescoliose grave associada à compressão vertebral podem contribuir para a doença pulmonar restritiva. Isso pode evoluir para hipertensão pulmonar e subseqüente *cor pulmonale*, necessitando de suporte de oxigênio (Basel e Steiner, 2009).

A partir do resultado de um estudo (Arponen *et al.*, 2018), foi possível concluir que os distúrbios do sono são sintomas relativamente comuns em adultos com OI e mais prevalentes do que na população geral. A sensação subjetiva de fadiga foi igualmente sentida entre os grupos controle saudáveis e em pacientes com OI. Em outro trabalho (Antoine *et al.*, 2018), entre as 188 crianças com OI acompanhadas no período do estudo, 12 (6,4%) tinham distúrbios respiratórios do sono.

Os ossos wormianos são ossículos dentro das suturas cranianas (Figura 3). Eles são uma característica da OI, assim como de vários outros distúrbios. Alguns ossos wormianos podem ser encontrados nos crânios de indivíduos normais, particularmente nas suturas lambdoides (Calder, 2015). Portanto, é importante estabelecer se os mesmos estão presentes em um padrão anormal. Foi definido um padrão anormal como aquele que consiste em dez ou mais ossos wormianos maiores que 6 × 4 mm em medições ortogonais máximas arranjadas em um padrão geral de mosaico (Calder, 2015).

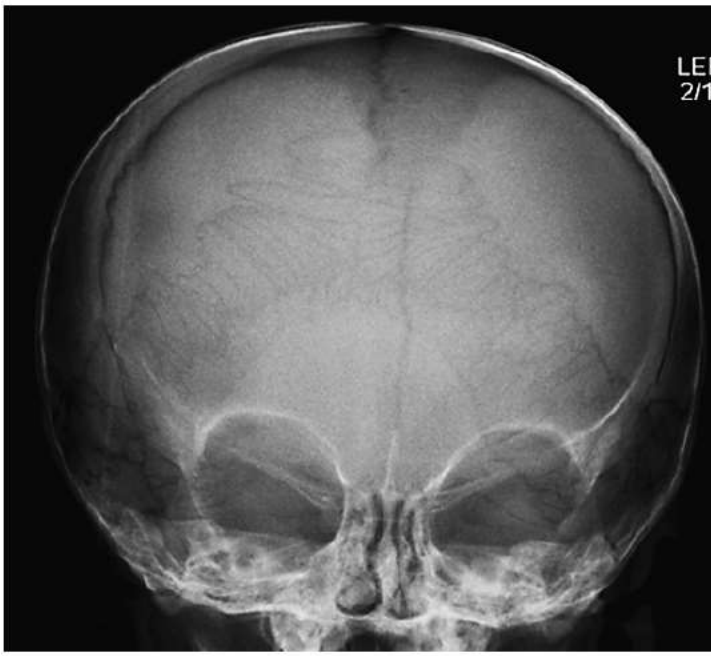

Figura 3. Radiografia de crânio AP em criança de 9 meses de idade com osteogênese imperfeita grave, com uma mutação confirmada de COL1A2. Fontanela grande com suturas lambdoides expandidas, preenchida com um mosaico de numerosos ossos wormianos (Calder, 2015).

Macrocefalia e hidrocefalia estão associadas à OI (Harrington e Sochett, 2014). A invaginação basilar (um enrolamento do crânio que leva à distorção do tronco encefálico) é uma complicação rara,

mas potencialmente fatal. Os sintomas incluem cefaleia, paralisia do nervo craniano inferior, disfagia, quadriparesia, ataxia e nistagmo.

A escoliose afeta aproximadamente 20% dos pacientes com OI leve, porém mais de 70% daqueles com a forma grave da doença (Figura 4). É indicado por um ângulo de Cobb de 10 graus ou mais na radiografia frontal. A cifose, que tipicamente afeta a coluna torácica, é vista em 10 a 20% das crianças com doença grave e é definida por um ângulo de Cobb na projeção lateral maior que 40 graus (Calder, 2015). A etiologia da baixa estatura na OI é multifatorial. Escoliose, cifose, fraturas vertebrais, fraturas recorrentes de ossos longos e deformidades ósseas são importantes fatores contribuintes (Jain *et al.*, 2018).

Deve ser enfatizado que os pacientes com OI não têm déficits mentais e que eles devem ser tratados intelectualmente de acordo com a idade e não com a altura (Christian e Oliver, 2015). Aproximadamente metade dos pacientes acima de 50 anos relatam perda auditiva, e uma porcentagem ainda maior de adultos tem achados audiométricos claramente patológicos (Glorieux, 2008). Essa hipoacusia é de caráter misto, com perdas tanto condutiva como neurossensorial (Basel e Steiner, 2009).

Figura 4. Radiografia AP da coluna torácica e lombar em homem de 23 meses com OI grave e mutação missense em COL1A1. Há escoliose toraco-lombar de convexidade esquerda grave, sem evidência de deformidade ou fratura do corpo vertebral (Calder, 2015).

A ultrassonografia (US) é reconhecida como uma modalidade diagnóstica fidedigna para o diagnóstico pré-natal de OI, especialmente na doença do tipo II (Fotiadou, Calleja e Keen, 2016). Sinais inespecíficos, como retardo do crescimento intrauterino podem ser observados. Caso contrário, o exame pode mostrar anormalidades do crânio, da caixa torácica, da coluna vertebral ou dos membros. As características observadas incluem ecogenicidade reduzida devido à mineralização insuficiente, deformidades relacionadas a fraturas, formação de calos e aumento da plasticidade óssea, bem como micromelia, especialmente do fêmur (Fotiadou, Calleja e Keen, 2016).

Análise molecular de colágeno tipo I e seus genes codificadores (COL1A1 e COL1A2) fornece informações úteis e ajuda no aconselhamento genético. Isso é feito examinando-se a quantidade e a estrutura das moléculas de procolágeno tipo I derivadas de fibroblastos de pele cultivados. No entanto, um resultado negativo deixa em aberto as possibilidades de que uma mutação de colágeno tipo I esteja presente, mas não detectada, ou que o paciente tenha uma forma de OI que não esteja associada a esse tipo mutação. Portanto, um estudo negativo de colágeno tipo I não descarta OI (Glorieux, 2008). Como a tecnologia de sequenciamento de próxima geração (NGS) se tornou disponível, os painéis de genes foram projetados para facilitar o sequenciamento de múltiplos genes OI de maneira econômica e rápida (Marom *et al.*, 2016).

O diagnóstico diferencial varia com a gravidade do OI e a idade do paciente (Palomo e Vilac, 2017). Na ultrassonografia pré-natal, IO grave pode ser confundida com displasia tanatofórica, acondrogenesia tipo I ou displasia camptomélica, que demonstram cabeças relativamente grandes e membros curtos (Fotiadou, Calleja e Keen, 2016). Ao comparar os tipos de fratura, encontrou-se taxas mais altas de fraturas transversas e oblíquas em pacientes com OI em comparação com grupos controle. Fraturas transversas comumente ocorrem devido à falha em suportar um estresse de tração, geralmente gerado por trauma que causa um momento de flexão no osso (Peddada *et al.*, 2018).

OI Tipo III pode precisar ser diferenciada da hipofosfatasia infantil, que se apresenta com osteoporose severa e micromelia. O tipo IV e o tipo I mais grave podem ser confundidos com osteoporose juvenil primária ou outras causas secundárias de osteoporose na infância, como o hipogonadismo da malignidade. O principal diagnóstico diferencial para OI tipo I é o abuso infantil (Fotiadou, Calleja e Keen, 2016). Ocasionalmente, outras colagenopatias, como a síndrome de Ehlers-Danlos, também podem ser semelhantes à OI com flacidez articular e facilidade de contusão (Thomas e Dimeglio, 2016).

TRATAMENTO

O tratamento médico é baseado em três partes (Christian e Oliver, 2015): tratamento medicamentoso para aumentar a massa óssea e reduzir a taxa de fratura e dor óssea; procedimentos ortopédicos/cirúrgicos para tratar fraturas e deformidades para dar ao paciente a possibilidade de verticalizar; e fisioterapia para ensinar aos pacientes como realizar atividades diarias com menor risco de acidentes.

É senso comum tratar crianças e adolescentes com formas moderadas ou graves de OI com terapia antirreabsortiva. Isso deve ser feito em pacientes que sofrem duas ou mais fraturas de baixo impacto por ano dos ossos longos ou em pacientes com múltiplas fraturas vertebrais. Atualmente, os bisfosfonatos são a terapia antirreabsortiva mais utilizada (Christian e Oliver, 2015). Os bifosfonatos se ligam aos cristais de hidroxiapatita do osso e inativam os osteoclastos, quando está ocorrendo processos de remodelação fisiológica, portanto inibindo a reabsorção óssea (Dwan *et al.*, 2016).

Com esse tratamento, a massa óssea dos pacientes aumenta e, consequentemente, o esqueleto se torna mais estável e a taxa de fratura diminui (Assis *et al.*, 2002). Durante a infância, esse tratamento é muito mais eficiente do que após o término do crescimento. Enquanto o esqueleto se desenvolve, existe o maior potencial para influenciar os ossos. Após a puberdade, a renovação óssea diminui e o tratamento pode ser interrompido na maioria dos pacientes. Alguns pacientes relatam ter dor crônica nas costas mais tarde na vida e, nesses adultos, um reinício do tratamento com bisfosfonatos tem que ser discutido (Christian e Oliver, 2015). No entanto, dois estudos sugeriram que adultos com OI também podem obter algum benefício do tratamento com bisfosfonatos (Glorieux, 2008).

Medicamentos comumente usados incluem os bifosfonatos de segunda geração, alendronato e pamidronato, que possuem grupos amino-terminais. Bifosfonatos de terceira geração, a saber, risedronato e zoledronato, possuem uma cadeia lateral cíclica que resulta em propriedades anti-reabsortivas melhoradas (Biggin e Munns, 2017).

Os melhores resultados foram alcançados usando uma terapia intravenosa cíclica, administradas a cada 1-4 meses. O tratamento pioneiro foi realizado com pamidronato dissódico por via intravenosa em crianças com OI, tendo sido usado desde 1991, e o primeiro caso foi apresentado na Quinta Conferência Internacional sobre OI em 1993 (Åström *et al.*, 2010). Após a primeira administração de bisfosfonatos, 50% dos pacientes sofrem de sintomas semelhantes aos da gripe com aumento da temperatura corporal e dores musculares e esqueléticas por 2 a 3 dias. Esta reação é relatada somente após a primeira administração e não voltou após novos ciclos de tratamento. Nenhum efeito colateral a longo prazo foi relatado até agora (Christian e Oliver, 2015), mas apenas um número relativamente pequeno de pacientes foi tratado na última década e não se sabe se o esqueleto será influenciado negativamente mais tarde na vida.

O tratamento levou a uma diminuição acentuada e rápida da dor óssea crônica, uma maior sensação de bem-estar e um rápido aumento da massa mineral óssea vertebral (Assis *et al.*, 2002). Observou-se também que os corpos vertebrais colapsados recuperam um tamanho

e forma mais adequados. Os dois maiores estudos na área relataram melhora na mobilidade em mais da metade dos pacientes (Glorieux, 2008).

Estudos histomorfométricos ósseos (Figura 5) mostraram que o principal efeito do pamidronato foi aumentar a espessura cortical. O volume ósseo trabecular também aumentou devido a um maior número de trabéculas (Mang e Mozos, 2017). Felizmente, nenhum efeito negativo do pamidronato sobre o crescimento foi detectado em crianças com OI moderada a grave. Recentemente, vários relatos de casos levantaram a possibilidade de que a osteonecrose da mandíbula possa ser uma complicação inesperada da terapia com bisfosfonatos. Entretanto, até o momento, nenhum caso foi relatado em crianças e adolescentes em uso da medicação (Glorieux, 2008).

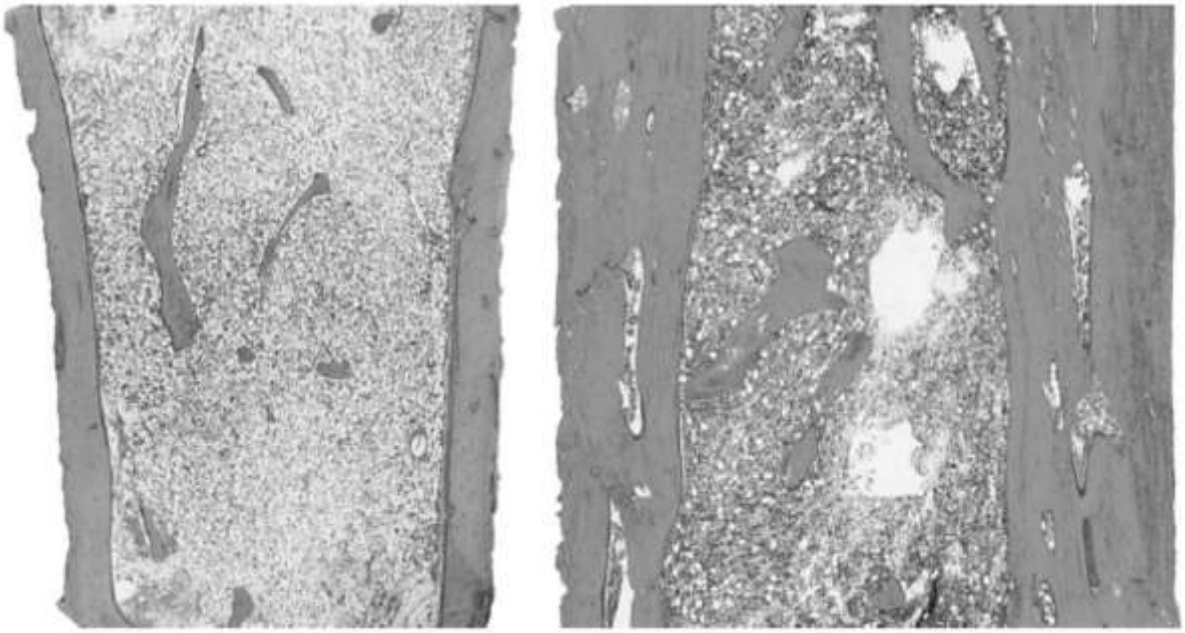

Figura 5. Amostras de ossos ilíacos em paciente com OI do tipo I. À esquerda, amostra obtida aos 2 anos de idade, no momento da primeira infusão de pamidronato. À direita, após 3 anos de tratamento com pamidronato (Mang e Mozos, 2017).

Em uma doença congênita como OI, parece lógico iniciar o tratamento o mais cedo possível. De fato, resultados promissores foram relatados em um pequeno grupo de pacientes que receberam pamidronato nos primeiros 2 anos de vida (Glorieux, 2008). Como o efeito clínico do pamidronato, especialmente na dor óssea, é mais curto em crianças pequenas, os ciclos de pamidronato devem ser repetidos mais freqüentemente. A dose ideal, a frequência e a duração do tratamento dos bifosfonatos na OI ainda precisam ser elucidadas. A abordagem do tratamento varia de centro para centro, dependendo da disponibilidade de medicação e da experiência do médico assistente (Biggin e Munns, 2017).

Recentemente, novas drogas anti-reabsortivas, como o denosumabe, um inibidor do receptor ativador do fator nuclear kappa-B ligante (RANKL), tornaram-se disponíveis e emergiram como uma nova terapia importante para osteoporose, neoplasias malignas e outras desordens esqueléticas (Boyce, 2017). Este anticorpo reduz a diferenciação e a atividade dos osteoclastos diretamente e será reabsorvido após alguns meses. Portanto, os riscos desconhecidos a longo prazo podem ser menores do que os dos bisfosfonatos que se ligam ao osso por muitos anos (Christian e Oliver, 2015). Além disso, o denosumabe pode ser injetado por via subcutânea. Entretanto, foi relatado que existe aumento do risco de hipofosfatemia, hipocalcemia e hiperparatireoidismo secundário (Shaker *et al.*, 2016).

Agentes farmacológicos, incluindo hormônio do crescimento, calcitonina, paratormônio, fluoreto de sódio e vitaminas, têm sido administrados na tentativa de reduzir fraturas e deformidades em OI (Dwan *et al.*, 2016). Meta-análises de ensaios clínicos randomizados que estudam o efeito da suplementação de cálcio e vitamina D na prevenção de fraturas em osteoporose apóia seu uso combinado para reduzir o risco de fraturas (Marom *et al.*, 2016).

O hormônio de crescimento (GH) tem sido proposto há muito tempo como um possível tratamento para OI. Pequenos estudos sugeriram que o tratamento com GH pode acelerar a velocidade de ganho de altura a curto prazo em alguns pacientes. Entretanto, também aumentou a taxa de renovação óssea, que já é anormalmente alta em crianças não tratadas com OI. Portanto, a estimulação adicional não parece ser uma meta desejável (Glorieux, 2008).

O hormônio paratireóideo (PTH) é um potente agente anabólico ósseo e tem demonstrado reduzir a incidência de fraturas na osteoporose pós-menopausa. Assim, o PTH parece ser um candidato para o tratamento de crianças com OI. Uma meta-análise dos efeitos na osteoporose concluiu que há um efeito positivo na formação óssea, um aumento na massa e força óssea e uma diminuição no risco de fratura, com uma redução relativa do risco de até 85% para fraturas vertebrais e 40 a 60% para fraturas não vertebrais, sem aumento do risco de osteossarcoma (Marom *et al.*, 2016). Foi demonstrado que PTH possui melhor impacto na qualidade de vida que os bisfosfonatos, supondo-se que o aumento da função dos osteoblastos e a inibição da atividade dos osteoclastos associada a uma absorção aumentada de cálcio podem levar a uma maior deposição de osso novo e bem mineralizado (Leali *et al.*, 2017). O tratamento com PTH foi investigado em adultos com OI, demonstrando um aumento da densidade mineral óssea em adultos com tipos mais moderados de OI, com diminuição nos marcadores bioquímicos da reabsorção óssea (Marom *et al.*, 2016).

No caso de fraturas sem luxação, na maioria dos pacientes um tratamento conservador com gesso é suficiente. O objetivo é limitar a dor e garantir a cicatrização da fratura sem aumentar as deformidades pré-existentes. A consolidação da fratura em pacientes com OI é normal e a imobilização deve ser tão curta quanto necessário para reduzir a perda secundária da função muscular e prevenir uma osteoporose secundária por desuso dos ossos; o que, por sua vez, pode levar a mais fraturas (Harrington e Sochett, 2014). A situação cirúrgica mais exigente é a correção de deformidades na primeira infância. Especialmente em pacientes gravemente afetados, os ossos longos podem ser deformados de forma que a verticalização das crianças não seja possível sem fraturas. Nessas crianças, uma cirurgia é essencial para oferecer-lhes a chance de suportar o próprio peso.

Durante a infância, enquanto o esqueleto ainda está se desenvolvendo e o paciente está crescendo, é de extrema importância usar hastes telescópicas (Christian e Oliver, 2015). Essas hastes consistem em duas partes que podem diminuir durante o crescimento. Hastes telescópicas podem ser usadas não apenas no fêmur e na tíbia, mas também no úmero. Como essas cirurgias são raras e difíceis, elas devem ser realizadas em centros especializados, onde cirurgiões, enfermeiros e anestesistas são treinados para lidar com crianças com OI (Marini *et al.*, 2017). Embora o realinhamento cirúrgico e a estabilização intramedular melhorem a mobilidade em pacientes pediátricos com osteogênese imperfeita, ele não elimina o risco de fraturas subsequentes em pacientes adultos, especialmente naqueles com fenótipos mais graves (Gil *et al.*, 2017).

Quando a intervenção cirúrgica é considerada, tanto o médico quanto o paciente devem estar cientes da probabilidade de lesão iatrogênica, não união e da necessidade de procedimentos de revisão subsequentes (Roberts, Cepela e Uhl, 2016). Não união foi relatada em até 24% das fraturas e 52% das osteotomias. A união atrasada ou não consolidação pode resultar em nova fratura e deformidade angular (Gil *et al.*, 2017).

Provavelmente, a parte mais importante em uma abordagem de tratamento interdisciplinar é a fisioterapia contínua e o treinamento muscular. Os pacientes têm que aprender a se movimentar durante a infância. Para aumentar sua independência, as crianças precisam aumentar a força muscular e adaptar-se à sua deficiência (Christian e Oliver, 2015). Eles têm que experimentar novos padrões de movimento em um ambiente seguro com a ajuda de fisioterapeutas especializados. Cada novo movimento tem o risco de novas fraturas, assim sendo, o treinamento físico e, às vezes, o apoio psicológico são necessários, pois as crianças temem novas dores e precisam se sentir motivadas para aprender novos movimentos e aumentar sua mobilidade (Nghiem *et al.*, 2017).

Além do aprimoramento muscular, o uso de equipamentos adequados precisa ser treinado. As crianças têm que aprender a usar um andador ou uma cadeira de rodas e especialmente a transferência da cadeira de rodas em um andador ou em uma cadeira normal. Durante a infância, as fraturas recorrentes causam muitos contratempos e é difícil motivar os pacientes e as famílias a continuarem treinando e não desistirem do tratamento (Christian e Oliver, 2015). Pessoas com dentinogênese imperfeita necessitarão da assistência de um dentista experiente. Este cuidado inclui escovação regular e uso do fio dental, evitando procedimentos dentários que aumentem o risco de fraturas e fissuras de dentes (Thomas e Dimeglio, 2016).

É importante esclarecer que o objetivo principal de todas as abordagens de tratamento interdisciplinar tem que ser a independência máxima para o paciente, independentemente do genótipo subjacente ou da situação socioeconômica do portador e das famílias. Dessa forma, é possível ampliar o impacto positivo da terapia na qualidade de vida desses indivíduos.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

ABLIN, S. Review Article Differentiation Imperfecta of Child Abuse from Osteogenesis. **American Roentgen Aay Society**, p. 1035–1046, 1990.

ANTOINE, Q.; TAYTARD, J.; AOUATE, M.; FORIN, V.; LALLEMANT-DUDEK, P. ScienceDirect Diagnosis , follow-up and management of sleep-disordered breathing in children with osteogenesis imperfecta. **Ann Phys Rehabil Med**, p. 1–5, 2018.

ARPONEN, H.; WALTIMO-SIRÉN, J.; VALTA, H.; MÄKITIE, O. Fatigue and disturbances of sleep in patients with osteogenesis imperfecta – a cross-sectional questionnaire study. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 19, n. 1, p. 3, 2018.

ASHOURNIA, H.; TED, F.; FOLKESTAD, L.; DIEDERICHSEN, A. C. P.; BRIXEN, K. Heart disease in patients with osteogenesis imperfecta — A systematic review. **International Journal of Cardiology**, v. 196, p. 149–157, 2015.

ASSIS, M. C.; PLOTKIN, H.; GLORIEUX, F. H.; SANTILI, C. Osteogenesis inperfecta: novos conceitos. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 37, n. 8, p. 323–327, 2002.

ASSUMPÇÃO, F. B.; KUCZYNSKI, E.; SPROVIERI, M. H.; ARANHA, E. M. Quality of life evaluation scale (AUQEI--Autoquestionnaire Qualité de Vie Enfant Imagé). Validity and reliability of a quality of life scale for children 4 to 12 years-old. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 58, n. 1, p. 119–127, 2000.

ÅSTRÖM, E.; MAGNUSSON, P.; EKSBORG, S.; SÖDERHÄLL, S. Biochemical bone markers in the assessment and pamidronate treatment of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. **Acta Pædiatrica**, n. 3, p. 1834–1840, 2010.

AUGUSCIAK-DUMA, A.; WITECKA, J.; SIERON, A. L.; JANECZKO, M.; PIETRZYK, J. J.; OCHMAN, K.; GALICKA, A.; BORSZEWSKA-KORNACKA, M. K.; PILCH, J.; JAKUBOWSKA-PIETKIEWICZ, E. Mutations in the COL1A1 and COL1A2 genes associated with osteogenesis imperfecta (OI) types I or III. v. 65, n. 1, p. 79–86, 2018.

BARBARA, N. F.; PAUL, M. M.; KLAUS, R. Classification of osteogenesis imperfecta. **Wien Med Wochenschr**, p. 264–270, 2015.

BARDAI, G.; WARD, L. M.; TREJO, P.; MOFFATT, P.; GLORIEUX, F. H.; RAUCH, F. Molecular diagnosis in children with fractures but no extraskeletal signs of osteogenesis imperfecta. **Osteoporos Int**, 2017.

BARREIRE, S. G.; OLIVEIRA, O. A; KAZAMA, W.; KIMURA, M.; SANTOS, V. L. C. G. Qualidade de vida de crianças ostomizadas na ótica das crianças e das mães Quality of life of children with stomas: the children and mothers' point of view. **Jornal de Pediatria**,

v. 79, n. 1, p. 55–62, 2003.

BASEL, D.; STEINER, R. D. Osteogenesis imperfecta : Recent findings shed new light on this once well-understood condition. **Genetics IN Medicine**, v. 11, n. 6, 2009.

BENDIXEN, K. H.; GJØRUP, H.; HALD, J. D.; HARSLØF, T.; SCHMIDT, M. H.; LANGDAHL, B. L. Temporomandibular disorders and psychosocial status in osteogenesis imperfecta - a cross-sectional study. **BMC Oral Health**, p. 6–13, 2018.

BIGGIN, A.; MUNNS, C. F. Long-Term Bisphosphonate Therapy in Osteogenesis Imperfecta. **Curr Osteoporos Rep**, 2017.

BOYCE, A. M. Denosumab : an Emerging Therapy in Pediatric Bone Disorders. **Curr Osteoporos Rep**, p. 283–292, 2017.

CALDER, A. D. Radiology of Osteogenesis Imperfecta , Rickets and Other Bony Fragility States. **Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents. 2nd, revised edition.**, v. 28, p. 56–71, 2015.

CHRISTIAN, H. H.; OLIVER, N. Osteogenesis imperfecta : pathophysiology and treatment. **Wien Med Wochenschr**, p. 278–284, 2015.

CICONELLI, R. M.; FERRAZ, M. B.; SANTOS, W.; MEINÃO, I. **Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). Revista Brasileira De Reumatologia**, 1999.

COZZOLINO, M.; PERELLI, F.; MAGGIO, L.; ELISABETTA, M. Management of osteogenesis imperfecta type I in pregnancy ; a review of literature applied to clinical practice. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, 2016.

CUSTÓDIO, M.; PIRES, A. F.; SOARES, K.; BARROS, L. Family experience with osteogenesis imperfecta type 1 : the most distressing situations. **Disability and Rehabilitation**, v. 0, n. 0, p. 1–7, 2017.

DIJK, F. S. VAN; SILLENCE, D. O. Osteogenesis Imperfecta : Clinical Diagnosis , Nomenclature and Severity Assessment. **Am J Med Genet Part A**, p. 1470–1481, 2014.

DWAN, K.; CA, P.; RD, S.; BASEL, D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta (Review). **Cochrane Database ofSystematic Reviews**, n. 10, 2016.

FORLINO, A.; CABRAL, W. A.; BARNES, A. M.; MARINI, J. C. New perspectives on osteogenesis imperfecta. **Nature Publishing Group**, v. 7, n. 9, p. 540–557, 2011.

FORLINO, A.; MARINI, J. C. Osteogenesis imperfecta. **The Lancet**, v. 6736, n. 15, 2015.

FOTIADOU, A. N.; CALLEJA, M.; KEEN, R. Skeletal Manifestations of Osteogenesis Imperfecta. **Semin Musculoskelet Radiol**, p. 279–286, 2016.

GIL, J. A.; DEFRODA, S. F.; SINDHU, K.; CRUZ, A. I.; DANIELS, A. H. Challenges of Fracture Management for Adults With Osteogenesis Imperfecta. **Orthopedics**, v. 40, n. 1, p. e17–e22, 2017.

GLORIEUX, F. H. Osteogenesis imperfecta. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 22, n. 1, p. 85–100, 2008.

HARRINGTON, J.; SOCHETT, E. Update on the Evaluation and Treatment of Osteogenesis Imperfecta. **Pediatr Clin N Am**, v. 61, p. 1243–1257, 2014.

IDOLAZZI, O. V. L.; ORSOLINI, A. F. G.; ADAMI, M. R. G. Long-term Effects of Neridronate in Adults with Osteogenesis Imperfecta : An Observational Three-Year Italian Study. **Calcified Tissue International**, v. 0, n. 0, p. 0, 2017.

JAIN, M. *et al.* Growth characteristics in individuals with osteogenesis imperfecta in North America : results from a multicenter study. **GENETICS in MEDICINE**, v. 0, n. 0, 2018.

KANG, H.; ARYAL, A. C. S.; MARINI, J. C. Osteogenesis imperfecta: new genes reveal novel mechanisms in bone dysplasia. **Translational Research**, n. November, 2016.

LEALI, P. T.; BALSANO, M.; MAESTRETTI, G.; BRUSONI, M.; AMORESE, V.; CIURLIA, E.; ANDREOZZI, M.; CAGGIARI, G.; DORIA, C.; DORIA, C. Efficacy of teriparatide vs neridronate in adults with osteogenesis imperfecta type I : a prospective randomized international clinical study. **Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism**, v. 14, n. 2, p. 153–156, 2017.

MAJORANA, A.; BARDELLINI, E.; BRUNELLI, P. C.; LACAITA, M.; CAZZOLLA, A. P. I. A.; FAVIA, G. Dentinogenesis imperfecta in children with osteogenesis imperfecta : a clinical and ultrastructural study. **International Journal of Paediatric Dentistry**, p. 112–118, 2010.

MANG, N.; MOZOS, I. Therapy with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. **Drug Design, Development and Therapy**, p. 2507–2515, 2017.

MARINI, J. C. *et al.* Osteogenesis imperfecta. **Nature Publishing Group**, v. 3, p. 1–19, 2017.

MAROM, R.; LEE, Y.; GRAFE, I.; LEE, B. Pharmacological and Biological Therapeutic Strategies for Osteogenesis Imperfecta. **Am J Med Genet Part C**, p. 1–17, 2016.

MARR, C.; SEASMAN, A.; BISHOP, N. Managing the patient with osteogenesis imperfecta: a multidisciplinary approach. **Journal of multidisciplinary healthcare**, v. 10, p. 145–155, 2017.

NGHIEM, T.; LOULI, J.; TREHERNE, S. C.; ANDERSON, C. E.; TSIMICALIS, A.;

LALLOO, C.; STINSON, J. N.; THORSTAD, K. Pain Experiences of Children and Adolescents With Osteogenesis Imperfecta Over a Bisphosphonate Treatment Cycle. **Clin J Pain**, v. 33, n. 3, p. 271–280, 2017.

OLIEL, S.; TSIMICALIS, A.; MONTPETIT, K.; RAUCH, F.; DOGBA, M. J. Quality of Life in Osteogenesis Imperfecta : A Mixed-Methods Systematic Review. n. September, p. 62–76, 2015.

PALOMO, T.; VILAC, T. Osteogenesis imperfecta : diagnosis and treatment. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**, v. 24, p. 381–388, 2017.

PEDDADA, K. V; SULLIVAN, B. T.; MARGALIT, A.; SPONSELLER, P. D. Fracture Patterns Differ Between Osteogenesis Imperfecta and Routine Pediatric Fractures. **J Pediatr Orthop**, v. 00, n. 00, p. 1–6, 2018.

ROBERTS, T. T.; CEPELA, D. J.; UHL, R. L. Orthopaedic Considerations for the Adult With Osteogenesis. **American Academy of Orthopaedic Surgeons**, p. 298–308, 2016.

ROHRBACH, M.; GIUNTA, C. Recessive Osteogenesis Imperfecta : Clinical , Radiological , and Molecular Findings. **Am J Med Genet Part C**, v. 189, n. July, p. 175–189, 2012.

RUSH, E. T.; LI, L.; GOODWIN, J. L.; KREIKEMEIER, R. M.; CRAFT, M.; DANFORD, D. A.; KUTTY, S. Echocardiographic phenotype in osteogenesis imperfecta varies with disease severity. **Heart Published Online**, p. 1–6, 2016.

SHAKER, J. L.; ALBERT, C.; FRITZ, J.; HARRIS, G. Recent developments in osteogenesis imperfecta [version 1 ; referees : 3 approved] Referee Status : **F1000Research 2015**, v. 4, p. 1–10, 2016.

SOARES, A. H. R.; MARTINS, A. J.; LOPES, M. D. C. B.; BRITTO, J. A. A.; OLIVEIRA, C. Q.; MOREIRA, M. C. N. Qualidade de vida de crianças e adolescentes : uma revisão bibliográfica. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, p. 3197–3206, 2011.

SPENCE, A. R.; TULANDI, T.; ABENHAIM, H. A. Pregnancy outcomes in women with osteogenesis imperfecta : a retrospective cohort study. **Journal of Perinatology**, n. June, p. 1–4, 2016.

SZCZEPANIAK-KUBAT, A. Assessment of Quality of Life of Parents of Children with Osteogenesis Imperfecta. **Adv Clin Exp Med**, n. December 2012, p. 99–104, 2012.

THOMAS, I. H.; DIMEGLIO, L. A. Advances in the Classification and Treatment of Osteogenesis Imperfecta. **Curr Osteoporos Rep**, 2016.

TSIMICALIS, A.; BOITOR, M.; FERLAND, C. E.; RAUCH, F.; MAY, S. LE; CARRIER, J. I.; NGHEIM, T.; BILODEAU, C.; RAUCH, F.; CARRIER, J. I. Pain and

quality of life of children and adolescents with osteogenesis imperfecta over a bisphosphonate treatment cycle International Association for the Study of Pain. **European Journal of Pediatrics**, 2018.

TSIMICALIS, A.; MICHALOVIC, G. D. A. The psychosocial experience of individuals living with osteogenesis imperfecta : a mixed-methods systematic review. **Quality of Life Research**, 2016.

WIGGINS, S.; KREIKEMEIER, R. Bisphosphonate therapy and osteogenesis imperfecta : The lived experience of children and their mothers. **J Spec Pediatr Nurs**, n. June, p. 1–7, 2017.

ZANI, A. *et al.* Weight loss surgery improves quality of life in pediatric patients with osteogenesis imperfecta. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, p. 1–4, 2016.

4. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

CIÊNCIA & SAÚDE COLETIVA

Recomendações para a submissão de artigos

Recomenda-se que os artigos submetidos não tratem apenas de questões de interesse local, ou se situe apenas no plano descritivo. As discussões devem apresentar uma análise ampliada que situe a especificidade dos achados de pesquisa ou revisão no cenário da literatura nacional e internacional acerca do assunto, deixando claro o caráter inédito da contribuição que o artigo traz.

A revista *C&SC* adota as "Normas para apresentação de artigos propostos para publicação em revistas médicas", da Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas, cuja versão para o português encontra-se publicada na *Rev Port Clin Geral* 1997; 14:159-174. O documento está disponível em vários sítios na World Wide Web, como por exemplo, www.icmje.org ou www.apmcg.pt/document/71479/450062.pdf. Recomenda-se aos autores a sua leitura atenta.

Seções da publicação

Editorial: de responsabilidade dos editores chefes ou dos editores convidados, deve ter no máximo 4.000 caracteres com espaço.

Artigos Temáticos: devem trazer resultados de pesquisas de natureza empírica, experimental, conceitual e de revisões sobre o assunto em pauta. Os textos de pesquisa não deverão ultrapassar os 40.000 caracteres.

Artigos de Temas Livres: devem ser de interesse para a saúde coletiva por livre apresentação dos autores através da página da revista. Devem ter as mesmas características dos artigos temáticos: máximo de 40.000 caracteres com espaço, resultarem de pesquisa e apresentarem análises e avaliações de tendências teórico-metodológicas e conceituais da área.

Artigos de Revisão: Devem ser textos baseados exclusivamente em fontes secundárias, submetidas a métodos de análises já teoricamente consagrados, temáticos ou de livre demanda, podendo alcançar até o máximo de 45.000 caracteres com espaço.

Opinião: texto que expresse posição qualificada de um ou vários autores ou entrevistas realizadas com especialistas no assunto em debate na revista; deve ter, no máximo, 20.000 caracteres com espaço.

Resenhas: análise crítica de livros relacionados ao campo temático da saúde coletiva, publicados nos últimos dois anos, cujo texto não deve ultrapassar 10.000 caracteres com espaço. Os autores da resenha devem incluir no início do texto a referência completa do livro. As referências citadas ao longo do texto devem seguir as mesmas regras dos artigos. No momento da submissão da resenha os autores devem inserir em anexo no sistema uma reprodução, em alta definição da capa do livro em formato jpeg.

Cartas: com apreciações e sugestões a respeito do que é publicado em números anteriores da revista (máximo de 4.000 caracteres com espaço). Observação: O limite máximo de caracteres leva em conta os espaços e inclui da palavra introdução e vai até a última referência bibliográfica.

O resumo/abstract e as ilustrações (figuras/ tabelas e quadros) são considerados à parte.

Apresentação de manuscritos

Não há taxas e encargos da submissão

1. Os originais podem ser escritos em português, espanhol, francês e inglês. Os textos em português e espanhol devem ter título, resumo e palavras-chave na língua original e em inglês. Os textos em francês e inglês devem ter título, resumo e palavras-chave na língua original e em português. Não serão aceitas notas de pé-de-página ou no final dos artigos.

2. Os textos têm de ser digitados em espaço duplo, na fonte Times New Roman, no corpo 12, margens de 2,5 cm, formato Word (de preferência na extensão .doc) e encaminhados apenas pelo endereço eletrônico (http://mc04.manuscriptcentral.com/csc-scielo) segundo as orientações do site.

3. Os artigos publicados serão de propriedade da revista *C&SC*, ficando proibida a reprodução total ou parcial em qualquer meio de divulgação, impressa ou eletrônica, sem a prévia autorização dos editores-chefes da Revista. A publicação secundária deve indicar a fonte da publicação original.

4. Os artigos submetidos à C&SC não podem ser propostos simultaneamente para outros periódicos.

5. As questões éticas referentes às publicações de pesquisa com seres humanos são de inteira responsabilidade dos autores e devem estar em conformidade com os princípios contidos na Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial (1964, reformulada em 1975,1983, 1989, 1989, 1996 e 2000).

6. Os artigos devem ser encaminhados com as autorizações para reproduzir material publicado anteriormente, para usar ilustrações que possam identificar pessoas e para transferir direitos de autor e outros documentos.

7. Os conceitos e opiniões expressos nos artigos, bem como a exatidão e a procedência das citações são de exclusiva responsabilidade dos autores.

8. Os textos são em geral (mas não necessariamente) divididos em seções com os títulos Introdução, Métodos, Resultados e Discussão, às vezes, sendo necessária a inclusão de subtítulos em algumas seções. Os títulos e subtítulos das seções não devem estar organizados com numeração progressiva, mas com recursos gráficos (caixa alta, recuo na margem etc.).

9. O título deve ter 120 caracteres com espaço e o resumo/abstract, com no máximo 1.400 caracteres com espaço (incluindo a palavra resumo até a última palavra-chave), deve explicitar o objeto, os objetivos, a metodologia, a abordagem teórica e os resultados do estudo ou investigação. Logo abaixo do resumo os autores devem indicar até no máximo, cinco palavras-chave. palavras-chave/key words. Chamamos a atenção para a importância da objetividade na redação do resumo, que certamente contribuirá no interesse do leitor pelo artigo, e das palavras-chave, que auxiliarão a indexação múltipla do artigo. As palavras-chave na língua original e em inglês devem constar obrigatoriamente no DeCS/MeSH (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/e http://decs.bvs.br/).

Autoria

1. As pessoas designadas como autores devem ter participado na elaboração dos artigos de modo que possam assumir publicamente a responsabilidade pelo seu conteúdo. A qualificação como autor deve pressupor: a) a concepção e o delineamento ou a análise e interpretação dos dados, b) redação do artigo ou a sua revisão crítica, e c) aprovação da versão a ser publicada.

2. O limite de autores no início do artigo deve ser no máximo de oito. Os demais autores serão incluídos no final do artigo.

3. Em nenhum arquivo inserido, deverá constar identificação de autores do manuscrito.

Nomenclaturas

1. Devem ser observadas rigidamente as regras de nomenclatura de saúde pública/saúde coletiva, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas. Devem ser evitadas abreviaturas no título e no resumo.

2. A designação completa à qual se refere uma abreviatura deve preceder a primeira ocorrência desta no texto, a menos que se trate de uma unidade de medida padrão.

Ilustrações e Escalas

1. O material ilustrativo da revista *C&SC* compreende tabela (elementos demonstrativos como números, medidas, percentagens, etc.), quadro (elementos demonstrativos com informações textuais), gráficos (demonstração esquemática de um fato e suas variações), figura (demonstração esquemática de informações por meio de mapas, diagramas, fluxogramas, como também por meio de desenhos ou fotografias). Vale lembrar que a revista é impressa em apenas uma cor, o preto, e caso o material ilustrativo seja colorido, será convertido para tons de cinza.

2. O número de material ilustrativo deve ser de, **no máximo, cinco por artigo,** salvo exceções referentes a artigos de sistematização de áreas específicas do campo temático. Nesse caso os autores devem negociar com os editores-chefes.

3. Todo o material ilustrativo deve ser numerado consecutivamente em algarismos arábicos, com suas respectivas legendas e fontes, e a cada um deve ser atribuído um breve título. Todas as ilustrações devem ser citadas no texto.

4. Tabelas e quadros devem ser confeccionados no programa Word ou Excell e enviados com título e fonte. OBS: No link do IBGE (http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv23907pdf) estão as orientações para confeccionar as tabelas. Devem estar configurados em linhas e colunas, sem espaços extras, e sem recursos de "quebra de página". Cada dado deve ser inserido em uma célula separada. Importante: tabelas e quadros devem apresentar informações sucintas. As tabelas e quadros podem ter no máximo 15 cm de largura X 18 cm de altura e não devem ultrapassar duas páginas (no formato A4, com espaço simples e letra em tamanho 9).

5. Gráficos e figuras podem ser confeccionados no programa Excel, Word ou PPT. O autor deve enviar o arquivo no programa original, separado do texto, em formato editável (que permite o recurso "copiar e colar") e também em pdf ou jpeg, TONS DE CINZA. Gráficos gerados em programas de imagem devem ser enviados em jpeg, TONS DE CINZA, resolução mínima de 200 dpi e tamanho máximo de 20cm de altura x 15 cm de largura. É importante que a imagem original esteja com boa qualidade, pois não adianta aumentar a resolução se o original estiver comprometido. Gráficos e figuras também devem ser enviados com título e fonte. As figuras e gráficos têm que estar no máximo em uma página (no formato A4, com 15 cm de largura x 20cm de altura, letra no tamanho 9).

6. Arquivos de figuras como mapas ou fotos devem ser salvos no (ou exportados para o) formato JPEG, TIF ou PDF. Em qualquer dos casos, deve-se gerar e salvar o material na maior resolução (300 ou mais DPI) e maior tamanho possíveis (dentro do limite de 21cm de altura x 15 cm de largura). Se houver texto no interior da figura, deve ser formatado em fonte Times New Roman, corpo 9. Fonte e legenda devem ser enviadas também em formato editável que permita o recurso "copiar/colar". Esse tipo de figura também deve ser enviado com título e fonte.

7. Os autores que utilizam escalas em seus trabalhos devem informar explicitamente na carta de submissão de seus artigos, se elas são de domínio público ou se têm permissão para o uso.

Agradecimentos

1. Quando existirem, devem ser colocados antes das referências bibliográficas.

2. Os autores são responsáveis pela obtenção de autorização escrita das pessoas nomeadas nos agradecimentos, dado que os leitores podem inferir que tais pessoas subscrevem os dados e as conclusões.

3. O agradecimento ao apoio técnico deve estar em parágrafo diferente dos outros tipos de contribuição.

Referências

1. As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. No caso de as referências serem de mais de dois autores, no corpo do texto deve ser citado apenas o nome do primeiro autor seguido da expressão *et al*.

2. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos, conforme exemplos abaixo:

ex. 1: "Outro indicador analisado foi o de maturidade do PSF" 11 ...

ex. 2: "Como alerta Maria Adélia de Souza 4, a cidade..."

As referências citadas somente nos quadros e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto.

3. As referências citadas devem ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos *Requisitos uniformes para manuscritos apresentados a periódicos biomédicos* (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

4. O nome de pessoa, cidades e países devem ser citados na língua original da publicação.

5. ARTIGO ORIGINAL

OSTEOGÊNESE IMPERFEITA: UM RETRATO DA QUALIDADE DE VIDA DOS PORTADORES NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

OSTEOGENESIS IMPERFECTA: A PORTRAIT OF THE QUALITY OF LIFE OF CARRIERS IN THE TEACHING HOSPITAL OF THE FEDERAL UNIVERSITY OF SERGIPE

João Victor Vieira Monteiro, Ângela Cristina Gomes Borges Leal, Elder Cerqueira Santos, Bruno Lassmar Bueno Valadares

Correspondência para:

João Victor Vieria Monteiro

Av. Dr. Francisco Moreira, 1600

49047-335 – Aracaju, SE, Brasil

joaovictor.monteiro@outlook.com

(79) 99100-9645

Palavras-chave: Doenças raras; Ossos de vidro; Genética na atenção à saúde; Bisfosfonato.

Numero de palavras: 4136

Tipo de artigo: Artigo original

RESUMO

Objetivos: analisar a qualidade de vida de crianças portadoras de Osteogênese Imperfeita em sua ótica e na de seus cuidadores; comparar os escores de qualidade de vida (QV) obtidos em ambos grupos (crianças e cuidadores), e verificar as associações entre os escores de qualidade de vida e as características sociodemográficas e clínicas das crianças. **Materiais e métodos:** após a aprovação do comitê de ética, sob o número 85521718.2.0000.5546, os dados sobre a qualidade de vida foram obtidos através do Autoquestionnaire Qualité de Vie Enfant Imagé (AUQEI), em sua versão traduzida para a língua portuguesa, adaptada por Assumpção et al. e validada para este estudo. O questionário é composto por quatro dimensões (função, família, lazer e autonomia), usando 70% como nota de corte para cada dimensão, e foi respondido por sete crianças afetadas, oriundas do serviço público do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. **Resultados:** Dos sete pacientes entrevistados, quatro apresentaram qualidade de vida negativa, sendo "autonomia" a dimensão mais comprometida nesses indivíduos, referente a questões relacionadas à independência e relação com os companheiros. Para os três pacientes com qualidade de vida positiva, houve ainda comprometimento na dimensão "função", que diz respeito às atividades rotineiras, e "lazer", relativa a férias e aniversários. Os parâmetros mais afetados dos cuidadores, por sua vez, foram "estado geral de saúde" e "limitação por aspectos emocionais". **Conclusões:** apesar dos resultados positivos, todas as crianças afetadas apresentam deficiência em alguma dimensão considerada. Fato refletido na qualidade de vida dos respectivos cuidadores.

Palavras-chave: Doenças raras; ossos de vidro; Genética na atenção à saúde; Bisfosfonato.

ABSTRACT

Objectives: to analyze the quality of life of children with Osteogenesis imperfecta in their optics and that of their caregivers; to compare the quality of life (QOL) scores obtained in both groups (children and caregivers), and to verify the associations between the quality of life scores and the sociodemographic and clinical characteristics of the children. **Materials and methods:** After the approval of the ethics committee, under the number 85521718.2.0000.5546, data on the quality of life were obtained through the Autoquest Qualité de Vie Enfant Imagé (AUQEI), in its version translated into Portuguese, adapted by Assumpção et al. and validated for this study. The questionnaire consists of four dimensions (function, family, leisure and autonomy), using 70% as a cut-off for each dimension, and was answered by seven affected children, from the public service of the Teaching Hospital of the Federal University of Sergipe. **Results:** Of the seven patients interviewed, four presented negative quality of life, being "autonomy" the most affected dimension in these individuals, related to issues associated with independence and relationship with partners. For the three patients with positive quality of life, there was also impairment in the "function" dimension, which refers to routine activities, and "leisure", related to vacations and birthdays. The most affected parameters of the caregivers, in turn, were the "general health status" and the "emotional health limitation". **Conclusions:** despite the positive results, all affected children presented disability in some dimension considered. A fact reflected in the quality of life of the respective caregivers.

Keywords: Rare diseases; Glass bones; Genetics in health care; Bisphosphonate.

INTRODUÇÃO

A osteogênese imperfeita (OI), também conhecida como doença dos ossos frágeis, é um grupo fenotípico e genético heterogêneo de displasias ósseas hereditárias, caracterizada por uma desordem global do tecido conjuntivo (1). Este distúrbio manifesta-se principalmente como fragilidade óssea, embora outros órgãos possam estar envolvidos (2). A OI é comumente causada por mutações em COL1A1 ou COL1A2 em mais de 90% dos casos, causando defeitos nos domínios helicoidais da proteína de colágeno tipo I (3).

Originalmente, foi classificada por Sillence em 4 tipos: OI do tipo I é o tipo mais frequente, com cerca de 50% da incidência da doença, caracterizado por uma forma suave. Os pacientes não apresentam deformidades ósseas, estatura normal ou quase normal. OI tipo II é forma extremamente grave e letal no período perinatal. OI tipo III é a forma mais grave em crianças que sobrevivem ao tempo neonatal, apresentam deformação severa, estatura baixa e extrema. OI tipo IV é forma intermediária entre tipo I e tipo III: deformidades ósseas moderadas a moderadas e baixa estatura variável (4).

Até o momento, mais de 1.500 mutações dominantes nos genes COL1A1 e COL2A2 foram identificadas e publicadas, causando vários fenótipos esqueléticos que variam de formas subclínicas a letais. Mais recentemente, formas recessivas de OI também foram definidas, causadas por mutações em uma variedade de genes cujos produtos interferem principalmente na quantidade, estrutura, síntese ou função do colágeno tipo I (5). Por consequência, a classificação de Sillence foi gradualmente expandida para incluir novas formas baseadas nas mutações subjacentes.

Tradicionalmente, a reabilitação e os medicamentos começam cedo na vida de indivíduos com OI, com perspectivas a longo prazo de melhora da saúde, apesar dos sintomas. O tratamento médico é baseado em três partes: aumentar a massa óssea e reduzir a taxa de fratura e dor, no qual bisfosfonatos são usados na tentativa de elevar a densidade

mineral óssea e reduzir o risco de fraturas (6,7); procedimentos ortopédicos e cirúrgicos para tratar traumas e deformidades, oferecendo ao paciente a possibilidade de verticalizar; e fisioterapia para ensinar aos portadores como eles podem evitar novos acidentes e melhorar a mobilidade (8).

Recentemente, houve um interesse crescente em avaliar as condições de qualidade de vida para crianças com OI e suas famílias. Os resultados obtidos com pais de crianças afetadas descrevem sobrecargas físicas e financeiras, além de fatores sociais e psicológicos agravantes (9). Apesar do crescimento de trabalhos que contemplam o conceito de qualidade de vida, aquelas estudos ligados à saúde da criança e do adolescente ainda são escassas no meio científico.

Na historia da pesquisa médica, a expressão “qualidade de vida” adquiriu muitos significados e pode ser definida de diferentes maneiras. A associação do termo ao processo saúde-doença, por sua vez, é mais específica ao relacionar a percepção da piora da qualidade de vida com as debilidades decorrentes da história natural das doenças. A Organização Mundial da Saúde sugeriu uma definição abrangente, na qual “qualidade de vida é a percepção que os indivíduos têm de sua posição na vida no contexto da cultura e dos sistemas de valores em que vivem e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações” (10).

Para desenvolver adequadamente e direcionar futuras medidas relacionadas às intervenções na OI, é essencial ter uma visão mais clara da dor relacionada à doença e sua flutuação, a relação entre dor e tratamento com bifosfonatos e seu impacto associado na qualidade de vida (11). Assim sendo, o presente trabalho tem por objetivo geral realizar um panorama da qualidade de vida e do atendimento aos pacientes portadores de Osteogênese Imperfeita no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, como também de seus respectivos cuidadores.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho trata-se de um estudo de caráter descritivo, exploratório, transversal e com abordagem qualitativa que foi realizado com base na análise de pacientes portadores de Osteogênese Imperfeita (OI) em atendimento no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, em Aracaju/SE, assim como seus respectivos cuidadores. A pesquisa foi aplicada no ambulatório de doenças osteometabólicas (ADOM) do referido hospital.

O número (N=7) de participantes foi definido pela quantidade de pacientes e cuidadores que aceitaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e termo de assentimento, por parte dos aplicadores da pesquisa, respeitando o item III.2 da resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde. A pesquisa foi previamente aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob o número de protocolo 85521718.2.0000.5546.

Para caracterização da amostra, dados foram coletados dos prontuários dos pacientes e de informações fornecidas por eles próprios e pelos seus responsáveis legais mediante entrevista norteada por perguntas que abordaram a história clínica e informações familiares dos portadores.

Em seguida, para aqueles pacientes situados no intervalo de idade entre 4 a 12 anos, foi aplicado um questionário AEQVC ou *Autoquestionnaire Qualité de Vie Enfant Imagé* (AUQEI), desenvolvida por Manificat e Dazord (1997). A escala de qualidade de vida, adequada à especificidade e ao contexto em pediatria, incluindo a dimensão subjetiva, visa a avaliar a sensação de bem-estar, ou satisfação das crianças em relação a alguns aspectos da vida, no momento atual, sem partir de inferências realizadas sobre o seu desempenho e produtividade.

No Brasil, o instrumento foi validado (12) e utilizaram-se os mesmos procedimentos adotados por Barreire *et al.* (13). O questionário é composto por quatro dimensões: “função”,

relativas às atividades na escola, às refeições, e ida ao médico; “família”, referente à opinião quanto às figuras parentais e delas, quanto a si mesmo; “lazer”, relativas a férias e aniversário; e “autonomia”, relacionadas à independência e companheiros. Os escores podem variar de 0 a 3 correspondentes, respectivamente, a muito infeliz, infeliz, feliz, muito feliz, e a escala possibilita a obtenção de uma pontuação única, resultante da somatória dos escores atribuídos aos itens.

A versão avaliada mostrou-se adequada em termos de validade interna, com coeficiente alfa de Cronbach de 0,71 (var = 20,5797 e cov = 44.2497788). Esse resultado indica que apresenta características satisfatórias quanto a confiabilidade. Foi usado 70% como nota de corte para cada dimensão e de 48 pontos para as pontuações globais. Para os domínios individuais, “função”, “família” e “autonomia” receberam nota de corte de 10 pontos, enquanto “lazer” teve nota de corte de 6 pontos. Os dados foram posteriormente analisados de forma a obter um panorama da assistência médica, familiar e social que esses indivíduos dispõem ao longo da vida.

Para todos os todos os cuidadores foi empregado o questionário *Short-Form Health Survey* (SF-36), que consiste em um método multidimensional formado por 36 itens, englobados em 8 escalas ou domínios, que são: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Apresenta um escore final de 0 (zero) a 100 (obtido por meio de cálculo do Raw Scale), onde o zero corresponde ao pior estado geral de saúde e o 100 corresponde ao melhor estado de saúde.

Este instrumento foi traduzido e validado no Brasil para avaliar a qualidade de vida em pacientes com artrite reumatoide e mostrou-se adequado às condições socioeconômicas e culturais da população brasileira (14). Por este motivo, o SF-36 foi o instrumento escolhido para estimar a qualidade de vida dos participantes avaliados neste estudo.

RESULTADOS

Neste estudo, foram colhidas informações de sete pacientes, através de entrevista e análise de prontuário. Destes, todos os sete eram do sexo feminino (100%). A idade média foi de 7,14 anos. Cinco pacientes perteciam ao grupo de OI do tipo I (71%) e dois ao tipo III (29%). Durante a fase de investigação, o diagnóstico foi realizado atreavés de fraturas e outros sinais clínicos em seis crianças (86%), enquanto apenas uma (14%) recebeu avaliação de um geneticista. Todos os pacientes (100%) fazem uso de infusões cíclicas com pamidronato. Em dois casos (29%), foi relatado pelos cuidadores situações de preconceito ou discriminação, seja no meio escolar ou domiciliar.

Em relação ao contexto familiar, a renda média dos pacientes variaram entre dois e cinco salários mínimos, aproximadamente; sendo que um paciente relatou renda de um salário (14%), três referiam três salários (43%), dois informaram quatro salários (29%) e apenas um alegou cinco salários (14%). Todos os portadores são cuidados quase exclusivamente pelos genitores, com raras exceções. Apenas em um caso (14%) houve relato de parentesco familar entre os pais do paciente. Dentre os sete casos, quatro deles (57%) descreveram como satisfatório o auxílio fornecido pelo serviço de saúde pública do Hospital Universitário. Dentre o demais, as principais queixas se referiam à dificuldade na marcação de exames e consultas, além da falta de informação e conscientização fornecida.

Para os pacientes avaliados pelo *Autoquestionnaire Qualité de Vie Enfant Imagé* (AUQEI), os escores de qualidade de vida registrados variaram entre 35 a 65 pontos, com um valor médio de 50 pontos. Os dados estão descritos na Tabela 1. Para os cuidadores que receberam o questionário SF-36, as informações obtidas foram submetidos ao cálculo de Raw Scale. Os domínios específicos foram avaliados separadamente, para melhor entendimento dos diferentes apectos da qualidade de vida desses participantes. Os dados estão detalhados na Tabela 2.

Tabela 1. Escores obtidos pelo AUQEI (*Autoquestionnaire Qualité de Vie Enfant Imagé*) aplicado a pacientes com osteogênese imperfeita no Hospital da Universidade Federal de Sergipe.

Escores	Criança 1	Criança 2	Criança 3	Criança 4	Criança 5	Criança 6	Criança 7
Função	9	12	11	14	8	8	10
Famlília	13	14	10	13	7	9	9
Lazer	7	5	6	7	7	6	6
Autonomia	11	6	6	10	5	2	6
Total	61	52	46*	65	35*	46*	45*

* Escores abaixo do valor de corte (48) para qualidade de vida determinado por Barreire *et al.* (13).

Tabela 2. Escores obtidos com cuidadores de pacientes com osteogênese imperfeita no Hospital da Universidade Federal de Sergipe, avaliados pelo SF-36*.

Escores	Cuidador 1	Cuidador 2	Cuidador 3	Cuidador 4
Capacidade funcional	75	90	90	80
Limitação por aspectos físicos	50	75	75	75
Dor	80	31	51	50
Estado geral de saúde	67	37	27	52
Vitalidade	65	85	75	75
Aspectos sociais	62,5	87,5	87,5	10
Limitação por aspectos emocionais	33,3	66,6	10	66,6
Saúde mental	44	84	84	92

* Escore final de 0 (zero) a 100 (obtido por meio de cálculo do Raw Scale), onde o zero corresponde ao pior estado geral de saúde e o 100 corresponde ao melhor estado de saúde (14).

DISCUSSÃO

Ao serem examinados os fatores componentes do questionário, observou-se que quatro pacientes (57%) apresentaram uma qualidade de vida abaixo do ponto de corte estabelecido, sendo “autonomia” a dimensão específica mais comprometida, estando prejudicada em cinco (71%) dos portadores avaliados, com uma pontuação média de 6,67. Fato correlacionado com a própria natureza da doença, intimamente ligada a um prejuízo da independência pessoal e das relações sociais, seja pelos obstáculos motores ou situações de preconceito sofridas.

O domínio “lazer” obteve o maior escore na ótica das crianças, relacionado principalmente a aniversário, avós e férias, que também alcançaram os maiores índices por item, revelando a relevância desses aspectos para a percepção subjetiva de bem-estar, não só para as crianças saudáveis, como também para crianças hospitalizadas ou com alterações crônicas (13).

Além do “lazer”, a “família” foi percebida como fonte de bem-estar para a qualidade de vida das crianças, ao ser considerada componente fundamental para a construção de um autoconceito positivo e um nível satisfatório de auto-estima. Todas as crianças, sem exceções, apresentaram comprometimento de alguma dimensão avaliada, o que pode ser um reflexo da heterogeneidade e abrangência do espectro clínico.

Analisando o estudo epidemiológico, foi possível observar que as crianças portadoras de OI tipo III apresentaram menores escores globais que aquelas portadoras de OI tipo I, sendo as médias 40 pontos e 54 pontos, respectivamente. Além disso, esse grupo de pacientes foi o único que referiu sofrer algum tipo de preconceito no âmbito social. Não houve correlação entre a qualidade de vida dos pacientes entrevistados e as rendas familiares e/ou ocupação dos cuidadores.

Para os questionamentos sobre a qualidade dos serviços pelo Sistema Único de Saúde (SUS), uma porcentagem signficativa dos pacientes e cuidadores (43%) referiu insatisfação com serviço prestado, sendo as principais queixas relacionadas à dificuldade no agendamento de consultas, assim como a falta de informação fornecida. De todos os indivíduos analisados, apenas um (14%) recebeu diagnóstico apropriado através de testes genéticos, o que pode revelar uma deficiência do sistema público no acesso a esse tipo de exame.

Em relação aos cuidadores, os parâmetros mais afetados nesse estudo foram o "estado geral de saúde", com uma pontuação média de 45,75 e "limitação por aspectos emocionais", com escore médio de 44,12. Isso se deve, provavelmente, ao impacto emocional que os estressores relacionados à doença ocasionam, assim como o receio do prognóstico. "Capacidade funcional" foi o item mais bem avaliado, com pontuação média de 83,75.

A ocorrência de fraturas e a consequente experiência de dor surgiram como tema dominante para todos os participantes. No entanto, algumas diferenças foram encontradas sobre como os vários membros da família vivenciaram essas situações. Os pais perceberem as fraturas não apenas como angustiantes e muito dolorosas para o filho, mas também como um sinal do agravamento do prognóstico (15). Eles referem-se à dor como uma situação altamente estressante e relatam que se sentiam tristes, ansiosos ou incompetentes, porque a dor é uma ameaça permanente ao bem-estar do filho e eles se sentem incapazes de evitá-la (15). Pesquisas demonstraram que há variabilidade no alívio da dor relatado por crianças relacionado a uma resposta individualizada à terapia com bisfosfato; entretanto, o alívio da dor tem sido descrito e é um resultado importante dessa terapia (10).

À medida que as crianças crescem, elas se deparam não apenas com demandas físicas, mas também sociais e emocionais. O bem-estar psicológico pode ser afetado quando os portadores se encontram em situações desconhecidas e indesejadas, resultando em angústia, raiva, tristeza e ansiedade (16). Jovens adultos com OI sugerem que o medo de fraturas

persistem até a idade adulta, o que influencia sua escolha de emprego e atividades de lazer (17). Os resultados também sugerem que as crianças com OI estão assumindo um papel para proteger seus pais de suas experiências de doença, por exemplo, suprimindo suas expressões de dor.

Em contraste, alguns autores concluíram que, no grupo de famílias testadas, a doença da criança não afetou significativamente a avaliação global da qualidade de vida ou a saúde dos entrevistados, ou sua qualidade de vida em termos de status físico e psicológico e relações sociais (9). Em outro estudo, o estado psicossocial dos pacientes com OI foi notavelmente bom, considerando a gravidade desse distúrbio sistêmico incapacitante (18).

Algumas crianças e adultos com OI podem experimentar a obesidade como resultado da falta de atividade física, tamanho corporal pequeno e dieta de alto teor calórico. Nesses pacientes, a obesidade impede a mobilidade, aumenta o estresse sobre os ossos fracos e pode levar a outras complicações de saúde, como aumento do risco de diabetes e hipertensão (19). Nesse cenário, a cirurgia bariátrica tem sido considerada como uma opção viável para tratamento de obsidade nesses pacientes.

Entretanto, este procedimento pode, na verdade, ser prejudicial em pacientes com OI, pois está associado a um risco maior de má absorção de micronutrientes, devido à exclusão do duodeno e do jejuno proximal da corrente alimentar. O cálcio é normalmente absorvido pelo transporte ativo principalmente no duodeno e pelo transporte paracelular passivo no jejuno e no íleo. Qualquer procedimento que possa resultar em efeitos deletérios na absorção de cálcio pode ser mais desvantajoso para pacientes que já têm ossos frágeis com baixa densidade mineral óssea (19).

A escala apresentada mostra-se de fácil utilização na população infantil e, embora necessite de supervisão quando aplicada a crianças menores, ainda assim dispensa pouco tempo para aplicação. O número baixo de entrevistados foi uma limitação do estudo que

resulta do fato de que a osteogênese imperfeita é uma doença relativamente rara. Outra limitação foi a dificuldade cognitiva apresentada por alguns cuidadores durante a compreensão do questionário.

No entanto, uma abordagem mais rigorosa para entender as experiências de portadores de OI é justificada, destacando a necessidade de pesquisas futuras. Abordar essas lacunas de pesquisa contribuirá para uma melhor compreensão de suas necessidades psicossociais, melhorando, em última análise, a qualidade dos encontros clínicos.

A necessidade de oferecer um apoio efetivo aos pais na época do diagnóstico é comum a todas as outras doenças crônicas pediátricas. Treinar médicos e pediatras da família de cuidados primários para estarem mais atentos à possibilidade de um diagnóstico de OI ao enfrentar fraturas inexplicadas pode ser um passo importante para minimizar o sofrimento dessas famílias. O aconselhamento dos pais sobre como cuidar de um recém-diagnosticado bebê ou criança pode ser uma ferramenta importante para promover o senso de competência e equilíbrio emocional desses pais (15).

Múltiplos fatores podem influenciar a percepção da dor, que não foram totalmente explorados no presente estudo, ou na literatura de dor existente em OI. Esses fatores podem incluir fatores clínicos, como depressão, distúrbios do sono, tipo de trauma, bem como fatores não clínicos, incluindo cultura, conhecimento da doença e supressão das experiências de dor (11). Na avaliação psiquiátrica de pacientes crônicos, instrumentos de avaliação validados em populações saudáveis não são adequados, devido a sobreposição entre sintomas físicos e, por exemplo, sintomas depressivos.

Com relação à ainda incipiente participação e consideração das crianças e adolescentes como sujeitos de pesquisas no campo da qualidade de vida e saúde, pode-se apontar três possíveis fatores: a interferência dos desafios éticos à inclusão dessa população; a mudança cultural no processo de diagnóstico e tratamento da saúde de crianças e

adolescentes, que os incluam e valorizem suas participações; e a criatividade do pesquisador na adaptação de instrumentos promotores da participação do segmento infanto-juvenil (20).

CONCLUSÃO

No geral, os achados clínicos demonstram melhora da densidade óssea relacionada à administração da terapia com bisfosfonatos com infusões intravenosas cíclicas. Existe uma demanda contínua para examinar o impacto dos bisfosfonatos relacionados aos melhores esquemas de dosagem de infusão, incidência de fraturas, escoliose, dor, crescimento, funcionamento e qualidade de vida. Dos pacientes entrevistados, quatro apresentaram qualidade de vida negativa, sendo "autonomia" a dimensão mais comprometida nesses indivíduos. Para os três pacientes com qualidade de vida positiva, houve ainda comprometimento na dimensão "função" e "lazer". Como resultado, o trabalho demonstrou que, apesar da melhora da assistência nas últimas décadas, ainda existem fatores a serem aperfeiçoados na terapia dos portadores. Uma compreensão mais profunda das experiências psicossociais de crianças e adultos com OI aumentará a qualidade da relação entre pacientes, suas famílias e os profissionais de saúde, assim como a eficácia do tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGÁFICAS

1. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, Bishop NJ, Byers PH, Paepe A De, et al. Osteogenesis imperfecta. Nat Publ Gr [Internet]. 2017;3:1–19. Available at: http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.52
2. Palomo T, Vilac T. Osteogenesis imperfecta : diagnosis and treatment. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2017;24:381–8.
3. Biggin A, Munns CF. Long-Term Bisphosphonate Therapy in Osteogenesis Imperfecta. Curr Osteoporos Rep. 2017;
4. Barbara NF, Paul MM, Klaus R. Classification of osteogenesis imperfecta. Wien Med Wochenschr. 2015;264–70.

5. Mang N, Mozos I. Therapy with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. Drug Des Devel Ther. 2017;2507–15.

6. Oliel S, Tsimicalis A, Montpetit K, Rauch F, Dogba MJ. Quality of Life in Osteogenesis Imperfecta : A Mixed-Methods Systematic Review. 2015;(September):62–76.

7. Dwan K, Ca P, Rd S, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta (Review). Cochrane Database ofSystematic Rev. 2016;(10).

8. Christian HH, Oliver N. Osteogenesis imperfecta : pathophysiology and treatment. Wien Med Wochenschr. 2015;278–84.

9. Wiggins S, Kreikemeier R. Bisphosphonate therapy and osteogenesis imperfecta : The lived experience of children and their mothers. J Spec Pediatr Nurs. 2017;(June):1–7.

10. Szczepaniak-Kubat A. Assessment of Quality of Life of Parents of Parents of Children with Osteogenesis Imperfecta. Adv Clin Exp Med. 2012;(December 2012):99–104.

11. Tsimicalis A, Boitor M, Ferland CE, Rauch F, May S Le, Carrier JI, et al. Pain and quality of life of children and adolescents with osteogenesis imperfecta over a bisphosphonate treatment cycle International Association for the Study of Pain. Eur J Pediatr. 2018.

12. Assumpção FB, Kuczynski E, Sprovieri MH, Aranha EM. Quality of life evaluation scale (AUQEI--Autoquestionnaire Qualité de Vie Enfant Imagé). Validity and reliability of a quality of life scale for children 4 to 12 years-old. Arq Neuropsiquiatr [Internet]. 2000;58(1):119–27.

13. Barreire SG, Oliveira O a, Kazama W, Kimura M, Santos VLCG. Qualidade de vida de crianças ostomizadas na ótica das crianças e das mães Quality of life of children with stomas: the children and mothers' point of view. J Pediatr (Rio J). 2003;79(1):55–62.

14. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36) [Internet]. Vol. 39, Revista Brasileira De Reumatologia. 1999. p. 143–50. Available at: http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0032808921&partnerID=40&md5=8e372f8e7feece5ae4fc33228a55d3a8

15. Custódio M, Pires AF, Soares K, Barros L. Family experience with osteogenesis imperfecta type 1 : the most distressing situations. Disabil Rehabil [Internet]. 2017;0(0):1–7. Available at: https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1334236

16. Marr C, Seasman A, Bishop N. Managing the patient with osteogenesis imperfecta: a multidisciplinary approach. J Multidiscip Healthc. 2017;10:145–55.

17. Tsimicalis A, Michalovic GDA. The psychosocial experience of individuals living with osteogenesis imperfecta : a mixed-methods systematic review. Qual Life Res. 2016;

18. Bendixen KH, Gjørup H, Hald JD, Harsløf T, Schmidt MH, Langdahl BL. Temporomandibular disorders and psychosocial status in osteogenesis imperfecta - a cross-sectional study. BMC Oral Health. 2018;6–13.

19. Zani A, Ph D, Ford-adams M, Ch FRCP, Ratcliff M, Ph D, et al. Weight loss surgery improves quality of life in pediatric patients with osteogenesis imperfecta. Surg Obes Relat Dis [Internet]. 2016;1–4. Available at: http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2015.11.029

20. Soares AHR, Martins AJ, Lopes MDCB, Britto JAA, Oliveira CQ, Moreira MCN. Qualidade de vida de crianças e adolescentes : uma revisão bibliográfica. Cien Saude Colet. 2011;16:3197–206.

6. APÊNDICES

APÊNDICE 1. Questionário de qualidade de vida AUQEI

Autoquestionnaire Qualité de Vie Enfant Imagé (AUQEI)

1. Algumas vezes você está muito muito infeliz? Diga por quê.
2. Algumas vezes você está infeliz? Diga por quê.
3. Algumas vezes você está feliz? Diga por quê.
4. Algumas vezes você está muito feliz? Diga por quê.
5. Diga como você se sente:

À mesa, junto com sua família:	Muito infeliz ( ) Infeliz ( ) Feliz ( ) Muito infeliz ( )
À noite, quando você se deita:	Muito infeliz ( ) Infeliz ( ) Feliz ( ) Muito infeliz ( )
Se você tem irmãos, quando brinca com eles:	Muito infeliz ( ) Infeliz ( ) Feliz ( ) Muito infeliz ( )
À noite, ao dormir:	Muito infeliz ( ) Infeliz ( ) Feliz ( ) Muito infeliz ( )
Na sala de aula:	Muito infeliz ( ) Infeliz ( ) Feliz ( ) Muito infeliz ( )
Quando você vê uma fotografia sua:	Muito infeliz ( ) Infeliz ( ) Feliz ( ) Muito infeliz ( )
Em momentos de brincadeira, durante o recreio escolar:	Muito infeliz ( ) Infeliz ( ) Feliz ( ) Muito infeliz ( )
Quando você vai a uma consulta médica:	Muito infeliz ( ) Infeliz ( ) Feliz ( ) Muito infeliz ( )
Quando você pratica um esporte:	Muito infeliz ( ) Infeliz ( ) Feliz ( ) Muito infeliz ( )

Quando você pensa em seu pai:	Muito infeliz ( ) Infeliz ( ) Feliz ( ) Muito infeliz ( )
No dia do seu aniversário:	Muito infeliz ( ) Infeliz ( ) Feliz ( ) Muito infeliz ( )
Quando você faz as lições de casa:	Muito infeliz ( ) Infeliz ( ) Feliz ( ) Muito infeliz ( )
Quando você pensa em sua mãe:	Muito infeliz ( ) Infeliz ( ) Feliz ( ) Muito infeliz ( )
Quando você fica internado no hospital:	Muito infeliz ( ) Infeliz ( ) Feliz ( ) Muito infeliz ( )
Quando você brinca sozinho(a):	Muito infeliz ( ) Infeliz ( ) Feliz ( ) Muito infeliz ( )
Quando seu pai ou sua mãe falam de você:	Muito infeliz ( ) Infeliz ( ) Feliz ( ) Muito infeliz ( )
Quando você dorme fora de casa:	Muito infeliz ( ) Infeliz ( ) Feliz ( ) Muito infeliz ( )
Quando alguém te pede que mostre alguma coisa que você sabe fazer:	Muito infeliz ( ) Infeliz ( ) Feliz ( ) Muito infeliz ( )
Quando os amigos falam de você:	Muito infeliz ( ) Infeliz ( ) Feliz ( ) Muito infeliz ( )
Quando você toma os remédios:	Muito infeliz ( ) Infeliz ( ) Feliz ( ) Muito infeliz ( )
Durante as férias:	Muito infeliz ( ) Infeliz ( ) Feliz ( ) Muito infeliz ( )
Quando você pensa em quando tiver crescido:	Muito infeliz ( ) Infeliz ( )

	Feliz ( )
	Muito infeliz ( )
Quando você está longe de sua família	Muito infeliz ( )
	Infeliz ( )
	Feliz ( )
	Muito infeliz ( )
Quando você recebe as notas da escola:	Muito infeliz ( )
	Infeliz ( )
	Feliz ( )
	Muito infeliz ( )
Quando você está com seus avós:	Muito infeliz ( )
	Infeliz ( )
	Feliz ( )
	Muito infeliz ( )
Quando você assiste televisão:	Muito infeliz ( )
	Infeliz ( )
	Feliz ( )
	Muito infeliz ( )

APÊNDICE 2. Questionário de qualidade de vida SF-36

Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3

g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como conseqüência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como conseqüência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do	Nunca

					tempo	
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitiva-mente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5