

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE

**AVALIAÇÃO DA FUNCIONALIDADE DE
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
OSTEOGÊNESE IMPERFEITA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
ARTHUR CHEREM NETTO FERNANDES

Porto Alegre, Brasil 2021

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE

AVALIAÇÃO DA FUNCIONALIDADE DE CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

ARTHUR CHEREM NETTO FERNANDES

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre

Orientadora: Têmis Maria Félix

Porto Alegre, Brasil 2021

CIP - Catalogação na Publicação

Fernandes, Arthur Cherem Netto
Avaliação da funcionalidade de crianças e
adolescentes com Osteogênese Imperfeita / Arthur
Cherem Netto Fernandes. -- 2021.
105 f.
Orientadora: Têmis Maria Félix.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Funcionalidade. 2. Osteogênese Imperfeita. 3.
Fisioterapia. I. Félix, Têmis Maria, orient. II.
Título.

ATA AUTENTICADA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente
Saúde da Criança e do Adolescente - Mestrado Acadêmico
Ata de defesa de Dissertação

Aluno: Arthur Cherem Netto Fernandes, com ingresso em 01/03/2019

Título: Avaliação da funcionalidade em crianças e adolescentes com osteogênese imperfeita

Data: 06/05/2021

Horário: 08:30

Local: Online

Banca Examinadora	Avaliação	Origem
Alessandra Bombarda Müller	Aprovado	UNISINOS
Evelise da Silva Brizola	Aprovado	IRCCS IOR
Lavinia Schuler Faccini	Aprovado	UFRGS

Avaliação Geral da Banca: Aprovado

Data da homologação:

Porto Alegre, 14 de maio de 2021

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente
Rua Ramiro Barcelos, 2400 sala 220 - Bairro Santa Cecília - Telefone 33085601
Porto Alegre - RS

Documento gerado sob autenticação nº RKN.726.571.54U
Pode ser autenticado, na Internet, pela URL <http://www.ufrgs.br/autenticacao>,
tendo validade sem carimbo e assinatura.

RESUMO

Introdução: A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma doença genética rara caracterizada pela fragilidade óssea, fraturas aos mínimos traumas e deformidades. Essas alterações podem levar a perda da capacidade funcional e independência. **Objetivo:** Avaliar a funcionalidade de crianças e adolescentes com OI. Como objetivo secundário foi proposto realizar uma revisão sistemática sobre funcionalidade e OI. **Métodos:** Foi realizado um estudo observacional analítico transversal com coleta de dados clínicos de crianças e adolescentes (6-19 anos) através de dados de prontuários (peso, altura, tipo de OI e densidade mineral óssea). Também foram avaliados: nível de deambulação pela escala de Land, força muscular através da dinamometria de preensão palmar, presença de hiper mobilidade pela escala de Beighton, equilíbrio através da escala Pediatric Balance Scale, e funcionalidade pelo Pediatric Evaluation of Disability Inventory-Computer Adaptive Test (PEDI-CAT). A revisão sistemática foi realizada de acordo com os critérios do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). **Resultados:** Crianças e adolescentes foram divididos em dois grupos, OI forma leve (OI tipo I) e OI forma moderada a grave (OI tipo III, IV e V). Na comparação dos dois grupos, o moderado/grave apresentou maior comprometimento da estatura e peso, densidade mineral óssea menor ($p < 0,001$) e força muscular medida pela dinamometria de preensão palmar menor ($p < 0,05$). A avaliação do PEDI-CAT não apresentou diferenças significativas entre os grupos. A ausência de diferenças pode se dever a amostra ser homogênea em relação número de fraturas, uso de bisfosfonatos, prática de atividade física e fisioterapia e nível de deambulação ou pequeno tamanho amostral. Observamos melhor classificação socioeconômica nos casos de OI Moderada/Grave em relação à OI Leve. Na revisão sistemática foram aceitos para a análise qualitativa 18 artigos após a

exclusão por duplicação, idioma e metodologia. Foi observado que a escala de Bleck foi o instrumento mais utilizado para avaliar a mobilidade. Quanto a funcionalidade, o PEDI foi o instrumento mais utilizado por abranger diversos aspectos da funcionalidade humana. Conclusões: Apesar de clinicamente os tipos III, IV e V serem mais graves que o tipo I não observamos diferenças significativas na funcionalidade entre os grupos. Porém deve-se levar em consideração que o Grupo Moderada/Grave era formado em sua maioria (80%) de crianças do tipo IV com apresentação moderada. Estudos com maior tamanho amostral e estratificação da amostra são necessários. No estudo de revisão sistemática se concluiu que os profissionais utilizam com maior frequência os instrumentos genéricos que avaliam as habilidades da criança frente a situação de vida real como o PEDI e escala de Bleck. Entretanto, instrumentos específicos para OI ainda se fazem necessários.

Palavras-Chave: Osteogênese Imperfeita, Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde, Desenvolvimento Humano

ABSTRACT

Introduction: Osteogenesis Imperfecta (OI) is a rare genetic disorder characterized by bone fragility, bone fractures and deformities. These findings can lead to loss of functional capacity and independence. **Objective:** Evaluate the functioning in children and adolescents with OI. A secondary aim was to perform a systematic review of functionality and OI. **Methods:** A cross-sectional observational study with data collection of children and adolescents (6-19 years) was carried out. Medical records (weight, height and bone mineral density) was collected. Level of ambulation using Land scale, muscular strength by hand-grip dynamometry, balance using Pediatric Balance Scale, presence of hypermobility and functionality with Pediatric Evaluation of Disability Inventory-Computer Adaptive Test (PEDI-CAT). The systematic literature review was carried out according to the criteria of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), and 18 articles were accepted for the qualitative analysis of the results after exclusion by duplication, language and methodology. **Results:** Children and adolescents were divided in two groups according to severity: mild form of OI (Type I) and moderate/severe OI (OI tipo III, IV e V). Comparing both groups, the moderate/severe group showed less height, weight, and bone mineral density ($p < 0.001$) and handgrip dynamometry ($p < 0.05$). PEDI-CAT assessment showed no significant differences between groups. The absence of differences may be due to homogeneity of the sample according to the number of fractures, use of bisphosphonates, physical activity and physical therapy and level of ambulation. There was a trend towards socioeconomic data that indicate that children with moderate/severe cases had a better socioeconomic classification compared to mild cases. Regarding the systematic review, it was found that the Bleck scale was the most used instrument for mobility evaluation, in relation to instruments that assess functionality, considering the interaction of biological and

contextual factors, PEDI was the most used instrument because it covers several aspects of human functionality. Conclusions: Although clinically types III, IV and V are more severe than type I, no significant difference of functionality was observed between groups. However moderate/severe group was composed mostly by OI type IV (80%) with moderate severity. A larger sample size with severity stratification is required. In the systematic review, professionals make greater use of instruments that represent the child's abilities in the real-life situation, such as the PEDI and Bleck scale. There is still a need an instrument specific for the population with OI,

Keywords: Osteogenesis Imperfecta, International Classification of Functioning, Disability and Health, Development Indicators

LISTA DE ABREVIATURAS

OI – Osteogênese Imperfeita DMO – Densidade Mineral Óssea

PCDT - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas AVD – Atividade de Vida Diária

CIF - Classificação Internacional de Funcionalidade e Incapacidade e Saúde OMS –
Organização Mundial da Saúde

EVA - Escala Visual Analógica

ABEP -Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa para o Brasil PBS – Pediatric
Balance Scale

PBS - Pediatric Evaluation of Disability Inventory-Computer Adaptive Test (PEDI-
CAT)

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

LISTA DE FIGURAS

Revisão de Literatura

Figura 1 Fluxograma da classificação da CIF

Figura 2. Fluxograma de interação dos componentes da CIF Figura 3. Escala Visual Analógica da Dor

Figura 4. Escala de Beighton de Hiper mobilidade

Figura 5. Exemplo de respostas das questões do PEDI-CAT Fonte: Hayley et al. (2019)

Artigo de Revisão Sistemática

Figura 1. Fluxogram of the process of review.

Figure 2. PRISMA checklist.

Figure 3. Joanna Briggs Institute appraisal tool for cross-sectional studies

Figure 4. Joanna Briggs Institute appraisal tool for case-control studies

LISTA DE TABELAS

Revisão de Literatura

Tabela 1. Classificação Molecular da OI

Artigo 1

Tabela 1. Caracterização da Amostra

Tabela 2. Diferenças entre as dinamometrias e densitometrias na amostra Tabela 3.

Resultados do PEDI-CAT na amostra e de acordo com a gravidade

Artigo de Revisão Sistemática

Tabela 1. Database-specific search terms Tabela 2. Cross-Sectional Studies

Tabela 3. Case-Control Studies

Sumário

1. Introdução.....	13
2. Revisão de literatura.....	14
3. Justificativa.....	29
4. Objetivos.....	30
4.2. Objetivos específicos:.....	30
5. Metodologia.....	30
5.1 Delineamento.....	30
5.2 Amostra	30
5.3 Critérios de inclusão	31
5.4 Critérios de exclusão	31
5.5 Triagem.....	31
5.5.1 Triagem dos participantes de pesquisa	31
5.5.2 Avaliação da Dor	31
5.5.3. Inclusão no estudo	32
5.6. Instrumentos de coletas de dados	32
5.6.1. Dados clínicos e socioeconômicos	32
5.6.2 Força Muscular	33
5.6.3 Avaliação do Equilíbrio	33
5.6.4 Avaliação da presença de hiper mobilidade articular	33
5.6.5 PEDI-CAT	34
5.7 Análise Estatística	36
5.8 Revisão Sistemática da literatura.....	37
6. Aspectos éticos	37
7. Referências	37
ARTIGO ORIGINAL.....	43
ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA	63
8. Considerações Finais	97
Anexo 1. Termo De Consentimento Livre e Esclarecido para Responsáveis (TCLE)...	98
Anexo 2. Termo De Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	101
Anexo 3. Questionário de dados de identificação e fatores biopsicossociais.....	104
Anexo 4. Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa	105

Introdução

A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma patologia genética que apresenta como principal característica a baixa densidade e alteração na estrutura óssea. A maioria dos casos ocorre por alteração nos genes ligados à produção de colágeno tipo I, principalmente o COL1A1 e COL1A2 (HALD et al., 2015). Essas alterações resultam em uma menor quantidade de tecido ósseo, bem como uma maior porosidade do tecido existente, justificando a fragilidade óssea característica da doença (SHAKER et al., 2015).

A OI pode levar a alterações funcionais, seja de geração de força em diversos músculos, alterações na marcha, função física e atlética. Esses déficits podem repercutir de forma negativa nas atividades diárias e autonomia, bem como na qualidade de vida dos indivíduos (CAUDILL et al. 2010; BADHYAL et al. 2019).

O fenótipo da doença pode variar amplamente desde uma mínima sintomatologia com poucas fraturas ao longo da vida até casos mais graves com alta mortalidade. As deformidades nas extremidades e na coluna juntamente com a baixa estatura e alterações extra-esqueléticas podem estar entre os sintomas apresentados (MUELLER et al., 2018).

Os casos mais graves da doença apresentam uma maior quantidade de deformidades e menor capacidade de gerar força muscular, dificultando assim a deambulação dos indivíduos com OI, principalmente no tipo III (BRIZOLA et al., 2014). O tratamento medicamentoso da OI tem como objetivo principal diminuir a reabsorção óssea, visando a prevenção das fraturas. Entre os tratamentos medicamentosos apresentados encontram-se a utilização de bisfosfonatos, fármacos que previnem a reabsorção óssea. O uso dessa medicação já se provou segura no manejo da OI, incluindo crianças (HOYER-KHUN et al., 2016).

Em paralelo com a medicação existe a necessidade da reabilitação física para esses indivíduos, com a intenção de realizar a manutenção da sua funcionalidade (FORLINO; MARINI, 2016).

1. Revisão de literatura

Foi realizada uma revisão de literatura no período de novembro de 2020 até janeiro de 2021, sendo organizados tópicos relevantes na discussão deste trabalho. Entre os tópicos estão a definição, epidemiologia, incluindo a classificação da doença, características clínicas e tratamento de pacientes com OI.

Foram abordadas as repercussões relacionadas com a funcionalidade, incluindo a definição desta, alterações musculares e esqueléticas, como alteração na composição da fibra muscular, deformidades ósseas e geração de força e de caráter psicossocial e relacionado a independência funcional.

2.1 Definição

A OI é descrita como uma patologia do tecido conectivo caracterizada por fragilidade óssea que pode levar a quadros de dor, fraturas de repetição, fraturas de compressão vertebral, deformidades ósseas e mobilidade reduzida. Outros achados comuns em pessoas com OI são a esclera azulada, perda auditiva, fraqueza muscular e complicações cardiopulmonares, sendo a última a principal causa de morte em OI (ROSSI et al. 2019; SANDHAUS; 2014).

O diagnóstico pode ser realizado durante o período pré-natal ou imediatamente após o nascimento devido a presença de fraturas e deformidades ósseas (GREELEY et al., 2013).

2.1.1 Epidemiologia

A OI apresenta uma incidência de 1:20.000 nascidos, sendo considerada uma doença rara e suas manifestações clínicas podem variar amplamente entre os afetados. Em um estudo realizado na América do Sul com dados ao nascimento, foi observado que a OI estava entre as três displasias ósseas mais frequentemente diagnosticadas, juntamente com Displasia

Tanatófórica e a Acondroplasia. Os casos de OI representavam 23,4% dos diagnósticos de displasias esqueléticas diagnosticadas, tendo uma prevalência de 0,74 casos a cada 10.000 nascidos vivos (BARBOSA-BUCK et al. 2012).

2.1.2 Classificação

A classificação clínica da doença é descrita de acordo com a gravidade dos sintomas, sendo a mais comum a classificação de Sillence (RAISTON, GASTON, 2019).

Esta classificação foi concebida de acordo com critérios clínicos e radiológicos, sendo o tipo I forma leve, II forma letal perinatal, III forma grave progressivamente deformante e IV forma moderada (Quadro 1). O grau de gravidade apresentado tem, evidentemente, repercussão nas implicações clínicas e na vida diária dos indivíduos (BONGERS et al., 2016). Em 2000 foi descrita uma nova forma de OI sendo classificada como tipo V. Posteriormente, a cada gene novo descrito, um novo tipo de OI foi acrescentado, porém clinicamente a classificação expandida de Sillence (I-V) ainda é a mais utilizada (MORTIER et al. 2019)

As quatro manifestações clássicas descritas por Sillence et al. (1979) estão todas relacionados a mutações com padrão de herança autossômico dominante nos genes *COL1A1* ou *COL1A2*, relacionados a síntese ou a estrutura do colágeno, enquanto o tipo V está relacionado a mineralização óssea, decorrente de uma variante única no gene *IFTM5*, sendo também de herança autossômica dominante (RAISTON, GASTON, 2019).

A OI tipo I é a forma mais branda da doença e frequente da doença, os indivíduos geralmente apresentam o colágeno de qualidade normal porém em quantidade significativamente diminuída. Entre as características presentes nesses pacientes encontram-se a esclera azulada, uma menor estatura, fraqueza muscular, frouxidão ligamentar e alterações cardíacas e pulmonares. Essas alterações somadas as fraturas repetitivas podem repercutir de forma negativa na independência funcional e capacidade de deambulação desses indivíduos (TOURNIS, DEDE, 2018; SANTOS et al. 2018).

Brizola et al. (2017) reportaram que crianças com OI tipo I apresentaram tanto um menor número de fraturas quanto uma ocorrência tardia da primeira fratura quando comparadas com crianças com o tipo III e IV. Cerca de 60% das crianças com o tipo I não apresentam fraturas durante primeiro ano de vida, pois as fraturas tendem a começar quando as crianças começam o processo de aquisição da marcha devido a descarga de peso em membros inferiores.

O tipo II é a manifestação letal perinatal da doença, sendo comum a morte antes do nascimento ou nos primeiros dias de vida e tem uma incidência de 1:60.000 (SINGH et al. 2020). Entre as características do tipo II estão as costelas alongadas com fraturas e fissuras, hipomineralização esquelética e fraturas de ossos longos com deformidades graves e encurvamento ossos longos, principalmente o fêmur (AYADI et al. 2015).

Quadro 1. Classificação clínica da OI e principais sinais e sintomas

Classificação da OI	Sintomatologia
Tipo I	Estatura normal ou pouco diminuída Poucas fraturas

	<p>Esclera azulada</p> <p>Perda auditiva</p> <p>Fraqueza muscular</p> <p>Frouidão ligamentar</p>
Tipo II	<p>Múltiplas fraturas</p> <p>Hipoplasia pulmonar</p> <p>Osteopenia</p> <p>Morte perinatal</p>
Tipo III	<p>Tipo mais grave compatível com sobrevivida</p> <p>Baixa estatura grave</p> <p>Deformidades ósseas graves</p> <p>Diminuição da expectativa de vida</p>
Tipo IV	<p>Deformidades moderadas</p> <p>Baixa estatura moderada</p>
Tipo V	<p>Calcificação da membrana interóssea entre tíbia e fíbula ou rádio e ulna</p> <p>Formação de calos hiperplásicos</p> <p>Ausência de dentinogênese imperfeita</p>

A OI tipo III é uma forma grave, apresentando diversas fraturas no período pré-natal. As fraturas se tornam mais frequentes conforme se alcança a idade escolar, assim como outros sintomas como hipermobilidade, alterações musculares e alterações no desenvolvimento motor. As fraturas podem levar a deformidades ósseas e musculares, levando a mais alterações na função física, desenvolvimento e participação social desses

indivíduos (SINIKUMPU et al. 2015). Crianças com os tipos mais graves de OI também apresentam uma maior recorrência de fraturas bem como apresentam fraturas durante o período intrauterino (BRIZOLA et al. 2017).

O tipo IV é uma forma intermediária, com características como baixa estatura e fenótipo moderado/grave (VEILLEUX et al. 2017). Há uma variabilidade em relação a gravidade e número de fraturas, também apresentando esclera normal e menos frequentemente perda auditiva (PALOMO et al. 2017).

A OI tipo V é uma manifestação moderada da doença, causada por uma única variante no gene *IFITM5*. Entre as características estão a presença de calcificação de membrana interóssea entre rádio/ulna e tibia/fíbula, deslocamento da cabeça do rádio e formação de calos hiperplásicos nos locais das fraturas e ausência de dentinogênese imperfeita (LIU et al. 2016).

A OI tipo V corresponde a 4% dos casos de OI e apresentam uma maior frequência de fraturas que leva a deformidades anatômicas como alterações nas vertebras e ossos longos, escoliose e hiper mobilidade óssea (BRIZOLA et al. 2015).

Quanto a classificação molecular existe cerca de 20 genes relacionados a OI. As quatro manifestações descritas por Silence et al. (1979), Tipos I, II, III e IV estão relacionadas a alterações nos genes *COL1A1* e *COL1A2*, enquanto o tipo V é causado por alteração no gene *IFITM5*. (STUBBE et al., 2020). As demais manifestações e os respectivos genes estão descritos na tabela 1

Tabela 1. Classificação molecular da OI

Tipo de OI	Gene	Herança	Mecanismo de ação
I	<i>COL1A1/COL1A2</i>	AD	Redução da quantidade de colágeno tipo I

II	<i>COL1A1/COL1A2</i>	AD	Dobramento, secreção e mineralização do colágeno tipo I
III	<i>COL1A1/COL1A2</i>	AD	Dobramento, secreção e mineralização do colágeno tipo I
IV	<i>COL1A1/COL1A2</i>	AD	Dobramento, secreção e mineralização do colágeno tipo I
V	<i>IFITM5</i>	AD	Mineralização da Matriz Extracelular
VI	<i>SERPINF1</i>	AR	Mineralização da Matriz Extracelular
VII	<i>CRTAP</i>	AR	MPT e dobramento do colágeno fibrilar
VIII	<i>P3H1</i>	AR	MPT e dobramento do colágeno fibrilar
IX	<i>PPIB</i>	AR	MPT e dobramento do colágeno fibrilar
X	<i>SERPINH1</i>	AR	Dobramento e transporte intracelular do colágeno
XI	<i>FKBP10</i>	AR	Dobramento e transporte intracelular do colágeno
XII	<i>SP7</i>	AR	Diferenciação anormal dos osteoblastos
XIII	<i>BMP1</i>	AR	Processamento do colágeno
XIV	<i>TMEM38B</i>	AR	Homeostase do Ca ⁺² no RE
XV	<i>WNT1</i>	AR	Sinalização anabólica do WNT
XVI	<i>CREB3L1</i>	AR	Controle qualidade proteica e reposta ao estresse do RE
XVII	<i>SPARC</i>	AR	Mineralização da Matriz Extracelular
XVIII	<i>TENT5A</i>	AR	Desconhecido
XIX	<i>MBTPS2</i>	XLR	Controle qualidade proteica e reposta ao estresse do RE
XX	<i>MESD</i>	AR	Sinalização anabólica do WNT
XXI	<i>KDELR2</i>	AR	Produção do procolágeno tipo I

AD, Autossômica Dominante; AR, Autossômica Recessiva; XLR, Recessivo Ligado ao X; MPT, Modificação pós-traducional de proteínas; RE, Reticulo Endoplasmático

Adaptado de Marom, Rabenhorst, Morello, 2020 e Van Dijk et al. 2020

2.2 Tratamento

O tratamento da OI visa reduzir o número de fraturas através da melhora da massa óssea e incremento da força muscular. Deve-se considerar o tipo de OI, a presença e frequência de fraturas, presença de deformidades e idade. Em formas mais leves de OI o tratamento pode consistir em reabilitação para fraturas e prática de exercícios físicos. Em

manifestações mais graves da doença, a reabilitação pode ser necessária tanto para fraturas quanto para deformidades de coluna, ossos longos e déficits funcionais e posturais, podendo ser necessárias cirurgias corretivas.

2.2.1 Tratamento farmacológico

O tratamento da OI é amplamente realizado com o uso de bisfosfonatos, uma vez que apresentam um efeito anti-reabsortivo, que provoca um aumento da densidade óssea e da melhora da arquitetura óssea. Os bisfosfonatos podem ser administrados tanto por via oral quanto endovenosa e estão associadas a melhoras em quadros de dor crônica, aumento da massa óssea e recorrência de fraturas (ROSSI, LEE, MAROM; 2019).

Glorieux et al. 1998 realizaram o primeiro estudo acerca do uso de bisfosfonatos em crianças com OI forma grave, administrando o medicamento durante quatro horas por três dias. Inicialmente todas as crianças apresentavam osteoporose e baixa densidade mineral óssea. Os principais achados após 2 anos de tratamento foram diminuição da dor óssea, uma expressiva mudança na densitometria óssea de -5.3 ± 1.2 para -3.4 ± 1.5 ($P < 0.001$), na espessura e altura vertebral e a redução do número de fraturas por ano.

Os bisfosfonatos tem sido usado extensivamente em crianças com OI e tem sua segurança e eficácia comprovadas por diversos estudo clínicos randomizados. Entre os fatores decisivos para o início da medicação estão a Densidade Mineral Óssea (DMO), presença de fraturas vertebrais e deformidades de ossos longos. O uso de bisfosfonatos também foi associado a uma progressão mais lenta de escoliose em casos graves, entretanto o desfecho não se repetiu em crianças com OI tipo I e IV (TOURNIS, DEDE; 2018). Também foi relatado que a administração intravenosa de bisfosfonatos pode melhorar a mobilidade dos pacientes, entretanto a maior parte dos pacientes com OI tipo III não conseguem desenvolver a habilidade de deambular independentemente (TAUER et al. 2019).

No Brasil, o tratamento para OI com bisfosfonatos é garantido pelo Sistema Único de Saúde de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicado em 2013. Para a indicação de alendronato o paciente deve ter mais de 18 anos, apresentar uma forma grave de Osteogênese Imperfeita (tipo III ou tipo IV) ou tipo I com dor crônica, apresentarem mais de três fraturas por ano, fraturas de vértebra, membros com necessidade de correção cirúrgica ou exame de imagem apresentando fraturas de ossos wormianos ou escoliose.

O Pamidronato de uso endovenoso segue as mesmas indicações do Alendronato, entretanto pode ser utilizado em crianças e adolescentes menores de 18 anos. Para maiores de dezoito anos está indicado em caso de intolerância ao alendronato.

Um dos efeitos adversos comumente citados pelos estudos acerca do uso de bisfosfonatos é o atraso na cicatrização óssea depois de procedimento cirúrgicos (osteotomia). Outro efeito adverso também citado é a possibilidade da osteonecrose da mandíbula, apesar de não haver confirmação de casos em OI (TAUER, ROBINSON, RAUCH; 2019).

O ácido zoledrônico, outra forma de bisfosfonato, é uma alternativa ao tratamento com pamidronato. O ácido zoledrônico apresentou ser superior ao alendronato quando comparados o número de fraturas e igualmente eficaz em relação ao aumento da densidade mineral óssea (LV et al. 2018). Outro aspecto positivo em relação ao ácido zoledrônico é o tempo de aplicação, sendo possível uma aplicação de 30 minutos a cada 6 meses, sendo consideravelmente menor que o pamidronato, que tem aplicação de 4 horas a cada 3-4 meses (BRIZOLA et al. 2016).

O denosumabe é uma opção de tratamento que atua sobre a ação dos osteoclastos, reduzindo a reabsorção óssea, não apresentando o acúmulo a longo prazo dos

bisfosfonatos e, também, não apresenta efeitos colaterais graves, sendo o mais notável a discreta hipocalcemia, sugerindo a necessidade de reposição de cálcio (BOURGEOIS et al. 2016). Apesar de não apresentar efeitos adversos graves e, em crianças, apresentar uma melhora da densidade mineral óssea, ainda são necessários estudos com populações maiores e durante mais tempo de uso da medicação (BOYCE, 2017).

Outras alternativas incluem o uso de teriparatida, uma recombinante do hormônio paratireóideo, que induz o anabolismo do osso, acabando por aumentar a massa óssea. A teriparatida já foi utilizada em adultos com OI tipo I, porém seu tratamento não se mostrou eficaz em formas mais graves e é limitado a 24 meses de uso devido ao risco de osteosarcoma. Duas outras abordagens, o uso de anticorpo inibidor de esclerostina e inibição do fator de crescimento transformante beta (TGF β) ainda estão em fases de testes, sendo que o primeiro está sendo testado em uma coorte de pacientes com OI tipo I, III e IV. (MAROM et al. 2020). Uma síntese dos tratamentos farmacológicos utilizados encontra-se no Quadro 2.

Quadro 2. Opções terapêutica em OI

Agente farmacológico	Modo de administração	Mecanismo de ação
Bisfosfonatos	Endovenoso ou via oral	Anti reabsortivo, Inibição da ação dos osteoclastos
Denosumabe	Injeção subcutânea	Anti reabsortivo, anticorpo anti RANKL Inibição da ação dos osteoclastos
Teriparatida	Injeção subcutânea	Anabólico, recombinante do hormônio paratireóideo
Anticorpo inibidor de esclerostina	Injeção subcutânea ou endovenoso	Anabólico, anti-esclerostina

Inibidor do TGF β	Endovenoso	Atua na sinalização excessiva do TGF β no OSSO
-------------------------	------------	------------------------------------------------------

2.2.2 Tratamento cirúrgico

O principal objetivo do tratamento conservador das fraturas é a diminuição da dor e prevenção de deformidades e surgimento de novas fraturas. Considerando que indivíduos com OI já possuem uma menor possibilidade de geração de força e trabalho muscular, a imobilização pós-fratura deve ser o mais breve possível.

O tratamento cirúrgico da OI é realizado com objetivo de correção de fraturas ou deformidades, sendo realizado somente quando o tratamento conservador não é o suficiente (HOYER-KUHN et al. 2015).

Crianças com OI são submetidas a diversos procedimentos corretivos, entre eles colocação de hastes intramedulares de membros superiores e inferiores e fusão vertebral.¹¹ Um exemplo das correções pode ser encontrado no estudo de Ruck et al. (2011), onde 60 crianças com OI, com curvaturas de fêmur acima de 20°, foram submetidas a colocação de hastes femorais pelo método de Fassier-Duval e após o procedimento apresentaram melhora nos testes de performance e desempenho.

Correções cirúrgicas da coluna vertebral são recomendadas quando crianças apresentam uma curvatura maior que 35° ou 45°. Deve-se considerar a idade e a altura do tronco e observar o risco de síndrome de insuficiência torácica. Apesar dos cuidados, ainda é preferível evitar a fusão da coluna vertebral em crianças mais novas, considerando que técnicas mais modernas

podem permitir a correção da curvatura em estágios mais tardios, bem como possibilitar a melhora dos volumes pulmonares (FRANZONE et al. 2019).

2.2.3 Reabilitação e exercício físico

A reabilitação de indivíduos com OI deve ser focada na aquisição de habilidades e compensação de possíveis atrasos no desenvolvimento considerando as particularidades de cada caso. A manutenção e, se necessário, recuperação da força muscular e da Amplitude de Movimento (ADM) é um dos objetivos comuns em todos os tipos de OI, principalmente crianças com formas moderadas e graves. Em crianças com OI a aquisição de habilidades que permitam melhor participação social e execução de atividades de vida diária (AVD) deve ser uma prioridade (MUELLER et al. 2018).

O tratamento de bebês com OI deve ser focado na aquisição de marcos do desenvolvimento normal, como se sentar e se levantar e na orientação dos pais e cuidadores. A criança pode ser estimulada através de atividades específicas dentro do tratamento, seja realizado por terapeuta ocupacional ou fisioterapeuta, como pelos pais enquanto brincam e interagem com a criança. Durante o crescimento podem ser necessários o uso de dispositivos de auxílio de atividades e marcha, como cadeiras de rodas, órteses, muletas e bengalas, que devem ser indicados conforme a avaliação da equipe (MARR et al. 2017).

Conforme o crescimento das crianças existe a necessidade de explorar e desenvolver novas habilidades dentro de ambientes seguros e controlados. O treino físico deve ser dirigido não apenas ao uso de dispositivos auxiliares e habilidades compensatórias, mas também estimular as AVDs, como a transferências de posturas e superfícies e uso de ambientes domésticos e sociais. O treino da musculatura e, se necessário recuperação de fraturas, deve ser um meio para atingir a maior independência funcional (HOYER-KUHN et al. 2015).

Os programas de reabilitação e tratamento devem contemplar as alterações pulmonares dos pacientes com OI. Pacientes com OI apresentam complicações de origem

pulmonar, sendo essas alterações relacionadas as deformidades esqueléticas da caixa torácica, que acarretam em disfunções de complacência, resistência e volume pulmonar. A qualidade de vida é impactada pela função pulmonar principalmente em pacientes com doenças cardíacas, pulmonares e que fazem uso de dispositivos auxiliares para marcha e AVDs (YONKO et al. 2020).

A reabilitação deve prever a quebra do processo de saúde-doença, focando no ganho de independência e autonomia dos pacientes com OI. Doenças crônicas, como no caso da OI, afetam o desenvolvimento da criança e impactam negativamente na qualidade de vida, podendo ser agravada pelo tipo da OI e pela mobilidade que a criança apresenta durante o crescimento 18.

Em 2018 foi publicado por Mueller et al. o consenso de reabilitação física em crianças e adolescentes com OI. Um framework Classificação Internacional de Funcionalidade e Incapacidade e Saúde (CIF) (WHO, 2001) foi utilizado para organizar as estratégias de mensuração e reabilitação. Exercícios com carga ou resistência elástica, exercícios isométricos trazem benefícios para a força muscular de indivíduos com OI. O treinamento em ambiente aquático também pode ser uma opção devido as propriedades físicas da água durante a reabilitação.

Durante períodos de recuperação de fraturas e recuperação de procedimentos cirúrgicos a fisioterapia pode ser necessária para a diminuição do tempo de imobilização e recuperação adequada. O tratamento deve ser realizado através de diversas modalidades, sendo elas tanto no solo quanto na água, considerando as necessidades de cada momento da recuperação. A adaptação de atividades através de terapia ocupacional pode ser necessária principalmente em casos de deformidades em membros superiores (THOMAS, DIMEGLIO, 2016).

A atividade e o exercício físico são estratégias de baixo custo e que se mostram positivas nas populações com OI. Estudos com crianças com OI tipo I demonstram que são tão ativas quando crianças com desenvolvimento típico, entretanto a média de tempo ainda está abaixo dos 60 minutos diários recomendados pelo The American College of Sports Medicine (POULIOT-LAFORTE et al., 2015).

Apesar disso, a maior parte dos indivíduos com OI adquire algum grau de deambulação, entretanto já foram encontradas relações entre o tipo de OI e performance em atividades físicas, sendo que indivíduos com o tipo III apresentam menor performance que os tipos I e IV. Adultos com OI também se mantêm menos ativos que a população adulta saudável, mesmo tendo conhecimento da necessidade de exercício para manutenção do estado funcional (AUBRY- ROZIER et al. 2020).

A baixa tolerância ao exercício físico interfere negativamente na qualidade de vida e na participação social de crianças com OI. Essa limitação pode surgir pela presença de comorbidades biológicas, como fraqueza muscular e baixo condicionamento físico, como por fatores psicológicos e ambientais como medo de novas fraturas, superproteção dos pais e dificuldade de integração social (LAI et al. 2020).

A reabilitação e o exercício físico devem contemplar correções de diversas alterações na marcha que indivíduos com OI possam apresentar. Apesar de crianças com OI adquirirem marcha independente, com ou sem dispositivos auxiliares, existem alterações relacionadas ao pico de força, cadência e tamanho de passo e passada (FRANZONE et al. 2019; GARMAN et al. 2019, BADHYAL et al. 2019).

A utilização de um tratamento multidisciplinar com duração de 6 meses, incluindo vibração de corpo-todo, treino de marcha, descarga de peso e treinamento resistido

mostrou benefícios em crianças com OI grave, associadas ao uso de bisfosfonatos (HOYER-KHUN et al. 2016).

Um protocolo de exercícios de 45 minutos durante 12 semanas mostrou mudanças significativas na melhora da força muscular, capacidades pulmonares e fadiga. O treinamento era composto por 10 minutos de aquecimento, 10 minutos de exercício aeróbico (intensidade entre 60% e 80% da frequência cardíaca máxima), 15 minutos de treinamento muscular e, novamente, 10 minutos de treinamento aeróbico. Ao final de cada treinamento eram realizados 10 minutos de exercícios de relaxamento. Após a sexta semana de tratamento eram realizados exercícios domiciliares uma vez na semana. Apesar dos resultados positivos as mudanças não permaneceram após a interrupção do treinamento (VAN BRUSSEL et al. 2008).

2.3 Funcionalidade

Funcionalidade, definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) por meio da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF), é um termo que engloba as estruturas e funções do corpo e atividades e participação social considerando que existe influência dos fatores contextuais, sendo esses os fatores ambientais e sociais. A definição de deficiência também é apresentada como uma junção das dificuldades, restrições e limitações das participações sociais, sendo que também é afetada pela presença de fatores ambientais e sociais (WHO, 2001).

A CIF foi desenvolvida para orientar a organização de serviços de saúde dentro um mesmo sistema, podendo ser utilizada dentro de uma equipe multidisciplinar e incorporando o modelo biopsicossocial e um acompanhamento longitudinal da recuperação dos pacientes. A utilização da CIF permite não apenas o diagnóstico funcional, mas também pode ser usada como uma ferramenta de avaliação de habilidade

e deficiências individuais para definição de condutas voltadas a compensar ou reabilitar essas deficiências (BIZ, CHUN; 2019).

A CIF é dividida primeiramente em duas partes, Componentes Funcionalidade e Incapacidade e Componentes dos Fatores Contextuais (Figura 1). A primeira é composta pelos constructos Corpo e Atividade e Participação. O constructo Corpo também dividido em duas classificações, sendo Funções dos Sistemas Orgânicos e Estruturas do Corpo. Os Fatores Contextuais também são compostos por duas categorias, sendo os Fatores Ambientais e os Fatores Pessoais. Os Fatores Ambientais abrangem a forma que o ambiente impacta, positivamente ou negativamente, a funcionalidade de cada indivíduo. Os Fatores Pessoais fazem parte, porém não categorizados dentro da CIF pela grande variabilidade entre indivíduos (WHO, 2001).

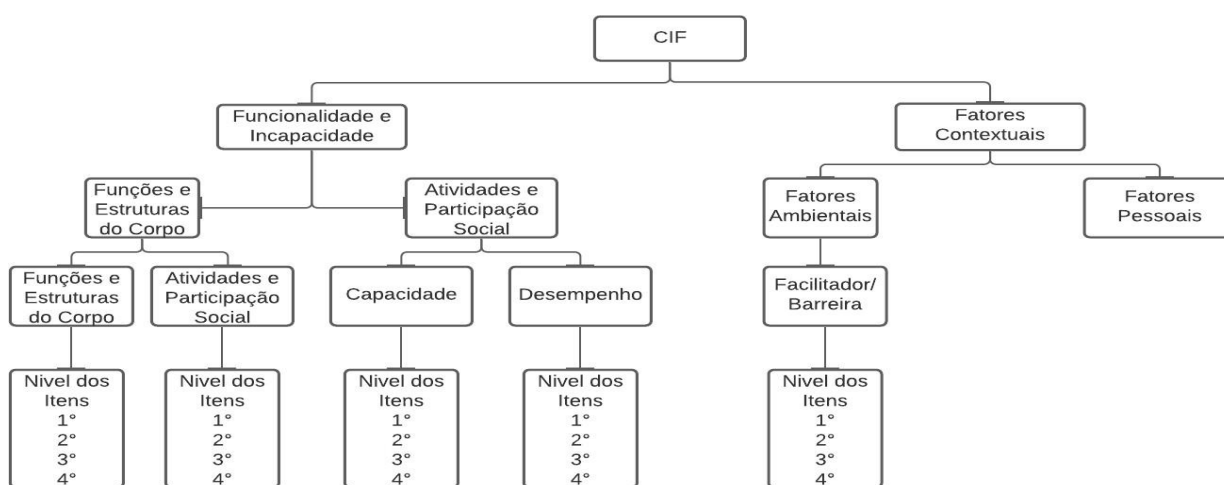


Figura 1. Fluxograma da classificação da CIF. Adaptado de WHO (2001)

A utilização da CIF permite a visualização das interações entre os fatores que determinam a saúde do indivíduo com o ambiente, uma vez que problemas nessas interações vão resultar alterações no processo de saúde-doença (Figura 2). Devido à complexidade da CIF, devido ao número de fatores a ser avaliado, a OMS aconselha a

criação e utilização de Core- sets, uma vez que esses utilizam apenas a codificação relevante para aquela doença. O uso da

CIF também é incentivado por autoridades e órgãos regulamentadores no Brasil através de leis e resoluções oficiais. (BIZ, CHUN; 2020).

Já foi realizado um estudo no Brasil, por Santos et al. (2014), usando um core-set da CIF em crianças com OI, entretanto o estudo enfatizou apenas os aspectos relacionados a Estruturas e Funções do Corpo, dando pouco destaque as Atividades e Participação Social e aos Fatores Contextuais. O estudo reforça a concepção que o estado de saúde-doença é um processo que decorre não apenas da condição biológica do indivíduo, mas também dos fatores contextuais e que estes, em conjunto, repercutem nas atividades e participação social. (SANTOS et al. 2014)

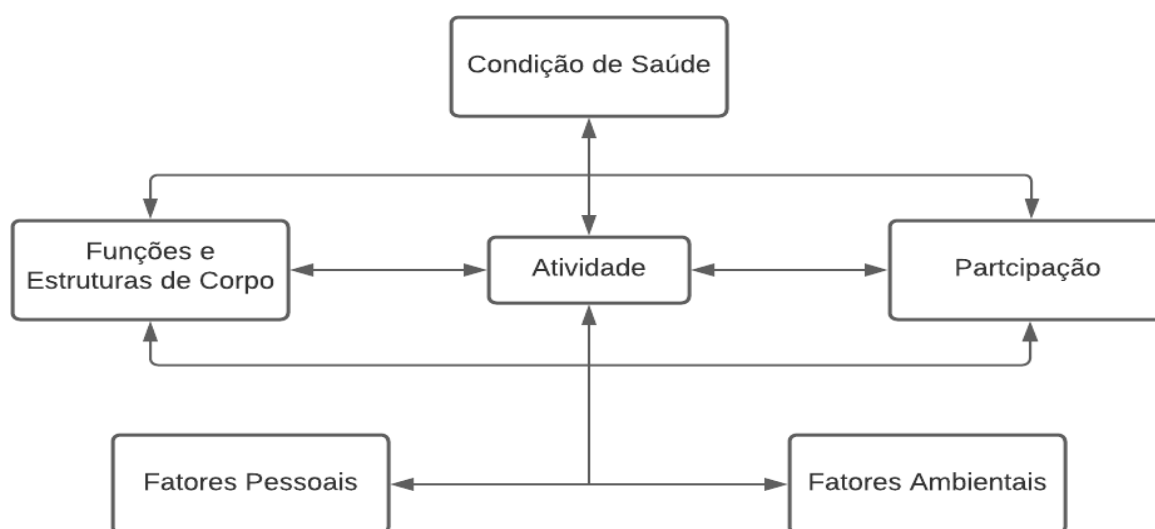


Figura 2. Fluxograma de interação dos componentes da CIF. Adaptado de WHO (2001)

2. Justificativa

A OI é uma doença rara que atinge cerca de 1 a cada 10.000 a 20.000 recém-nascidos. A diminuição da densidade e fraturas de repetição leva a deformidades e diminuição da mobilidade, requerendo um tratamento complexo, onde é necessária uma

ação multidisciplinar para atender as repercussões que afetam a funcionalidade desses indivíduos.

Sabe-se que além da fragilidade óssea indivíduos com OI apresentam também fraqueza muscular. Entretanto há escassos estudos na literatura sobre a funcionalidade dos indivíduos com OI, sendo necessários estudos adicionais.

4. Objetivos

4.1 Objetivo geral:

Avaliar a funcionalidade de crianças e adolescentes com osteogênese imperfeita.

4.2. Objetivos específicos:

1. Avaliar a força muscular, equilíbrio, hipermobilidade, independência funcional e atividades de participação social em crianças e adolescentes com OI
2. Comparar a funcionalidade com o número de fraturas apresentadas
3. Comparar a funcionalidade com o tipo de OI
4. Comparar a funcionalidade com o tratamento com bisfosfonatos
5. Identificar fatores de melhor funcionalidade
6. Realizar uma revisão sistemática sobre avaliação da funcionalidade na OI

5. Metodologia

5.1 Delineamento

Esta pesquisa se caracteriza como um estudo transversal.

5.2 Amostra

A população compreendida nesta pesquisa foi formada por crianças e adolescentes com osteogênese imperfeita atendidos no Centro de Referência em Osteogênese Imperfeita do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CROI-HCPA). O número de

indivíduos do estudo foi determinado com base nos dados do estudo de L.N. Veilleux et al (2014). Uma estimativa, por meio do cálculo no programa WinPepi, indicou que seria necessário um tamanho de amostra total de 44 indivíduos para estimar a média do Score PEDI, com um poder de 80% e com um nível de significância (α) de 0.05. O tamanho da amostra estimado foi definido assumindo um desvio padrão de 14 pontos, sobre uma média estimada em 86 pontos, e um erro aceitável de 5,8 pontos para identificar a verdadeira média do score.

5.3 Critérios de inclusão

-Possuir diagnóstico clínico de OI e estar em atendimento no Centro de Referência para Tratamento de OI no HCPA

-Ter entre 6 e 19 anos.

-Autorização para a pesquisa por parte do responsável para menores de 18 anos.

5.4 Critérios de exclusão

-História de fratura nos últimos 4 meses

-Pacientes não colaborativos

-Apresentar avaliação maior que 5 na Escala Visual Analógica de dor

5.5 Triagem

5.5.1 Triagem dos participantes de pesquisa

O participante de pesquisa e seu responsável foram convidados para participar da pesquisa. O participante foi indagado sobre dor no momento da triagem e solicitado a quantificar esta dor através da Escala Visual Analógica (EVA) da Dor.

5.5.2 Avaliação da Dor

A Escala Visual Analógica (EVA) é considerada uma das formas mais comuns de avaliação e graduação da dor devido a sua fácil aplicabilidade (CELIM et al. 2020).

Consiste em uma escala que classifica em 11 pontos a dor de forma declarada, partindo de 0 (sem dor) até 10 (pior dor imaginável) (Figura 3).



Figura 3. Escala Visual Analógica da Dor

5.5.3. Inclusão no estudo

O participante foi incluído no estudo caso relatasse dor menor ou igual de 5 na EVA. Foi realizada leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O TCLE foi assinado pelo responsável (Anexo 1) ou pelo próprio participante caso fosse maior de idade (Anexo 2).

5.6. Instrumentos de coletas de dados

5.6.1. Dados clínicos e socioeconômicos

A coleta de dados consistiu nos dados de identificação e clínicos através de um questionário formulado pelos pesquisadores. Em relação aos dados clínicos, foram coletadas a idade, sexo, tipo de OI, escolaridade, data e local da primeira e última fratura, uso de bisfosfonatos, prática de exercício físico e fisioterapia e nível de deambulação na escala de Bleck, modificada por Land. (Anexo 3). Do prontuário do paciente foram coletados a altura, peso e valores da Densitometria Mineral Óssea.

Os dados socioeconômicos foram obtidos utilizando o questionário socioeconômico da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa para o Brasil (ABEP). Esta escala classifica em categorias A, B1, B2, C1, C2, D e E de acordo com o poder de compra, posses e escolaridade. A classificação A corresponde a melhor categoria enquanto a classificação E corresponde a pior categoria (PEREIRA et al. 2017).

5.6.2 Força Muscular

A força muscular foi avaliada por meio da dinamometria da pressão palmar utilizando um dinamômetro manual. A preensão palmar foi escolhida uma vez que apresenta grande relação com a mobilidade funcional, sarcopenia e velocidade de marcha, além da ampla e fácil utilização clínica incluindo força muscular de crianças e adolescentes (HOGREL, 2015).

O Dinamômetro utilizado foi o JAMAR Hydraulic Hand Dynamometer modelo 5030J1 (Chicago, IL). Foram realizadas três mensurações da força muscular no membro dominante, com intervalo mínimo de um minuto entre cada tentativa. Foi considerado o maior valor entre as 3 mensurações.

Os valores de referência utilizados seguiram os dados da população brasileira descritos por Ferreira et al. (2011) Esses valores foram estratificados de acordo com a idade e sexo em grupos em 5 categorias, sendo elas 6-7 anos, 8-10 anos, 11-13 anos, 14-16 anos e 17-19 anos (FERREIRA et al. 2011).

5.6.3 Avaliação do Equilíbrio

Na avaliação do equilíbrio foi utilizada a Pediatric Balance Scale (PBS), uma reestruturação e adaptação da Escala de Equilíbrio de Berg para a população pediátrica e validada na população brasileira. A escala é composta 14 tarefas com dificuldade progressiva, pontuados de 0 a 4, e quanto mais alta a pontuação, melhor o resultado, sendo 56 é o melhor resultado possível (RIES et al. 2012).

5.6.4 Avaliação da presença de hiper mobilidade articular

A presença de hiper mobilidade articular foi avaliada através da escala de Beighton, considerando o resultado positivo em pelo menos quatro dos nove testes realizados. A escala de Beighton avalia a amplitude de movimento do quinto metacarpo e do polegar bilateralmente, a capacidade de hiperestender o joelho e cotovelo

bilateralmente e o movimento anormal da coluna lombo-sacra (Figura 4) (NAAL et al., 2014).

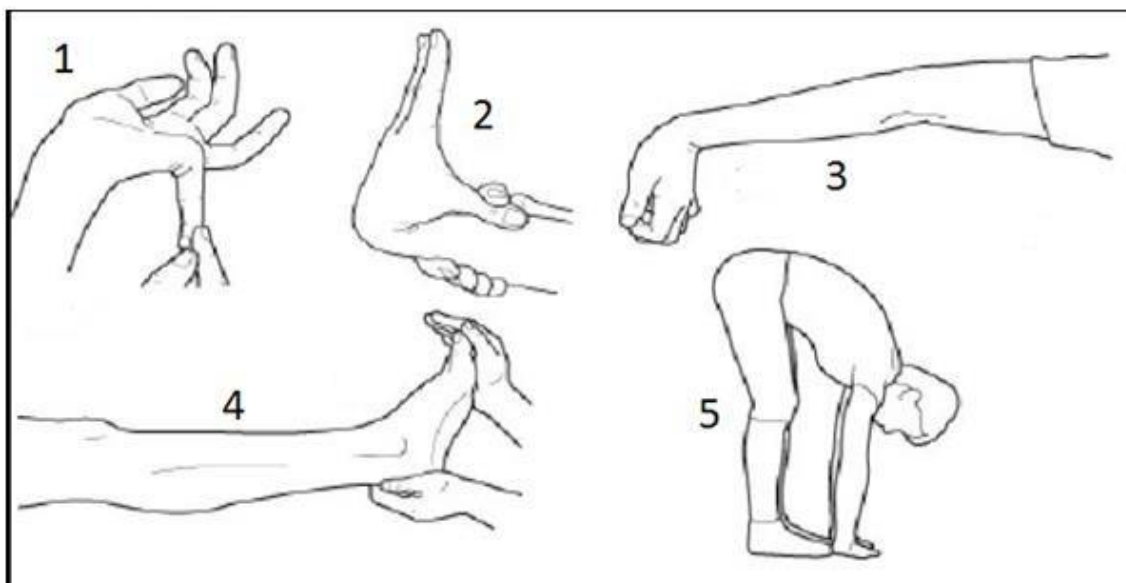


Figura 4. Escala de Beighton de hipermobilidade

5.6.5 PEDI-CAT

O Pediatric Evaluation of Disability Inventory-Computer Adaptive Test (PEDI-CAT) é um instrumento validado para a população brasileira por Mancini et al. (2016), que avalia o desenvolvimento biopsicossocial de crianças e adolescentes (0-21 anos).

A ferramenta analisa 4 domínios, sendo elas Atividades Diárias, Mobilidade, Social/Cognitivo e Responsabilidade. Existem duas formas de aplicar o instrumento, sendo ambas igualmente confiáveis, uma delas com cerca de 15 itens (speedy CAT) outra com cerca de 30 itens (Content-Balanced CAT) em cada um dos domínios, sendo a segunda aplicação a utilizada nesse estudo. Os itens, tanto da aplicação rápida quanto da aplicação completa, são obtidos de um banco de 276 questões do próprio software (DUMAS et al. 2012; MANCINI et al. 2016). Existem cinco possibilidades de resposta para cada pergunta, que variam desde “Fácil” quando a criança/adolescente realiza a

atividade sem dificuldade até “Incapaz” quando por algum motivo a criança/adolescente é incapaz de realizar a atividade como observado na Figura 5 (HAYLEY et al. 2019).

<input type="checkbox"/> Incapaz: Não consegue, não sabe ou é muito novo.
<input type="checkbox"/> Difícil: Faz com muita ajuda, tempo extra ou esforço.
<input type="checkbox"/> Um pouco difícil: Faz com um pouco de ajuda, tempo extra ou esforço.
<input type="checkbox"/> Fácil: Faz com nenhuma ajuda, tempo extra ou esforço, ou as habilidades da criança estão além desse nível.
<input type="checkbox"/> Eu não sei

Figura 5. Exemplo de respostas das questões do PEDI-CAT Fonte: Hayley et al. (2019)

Os quatro domínios do PEDI-CAT podem ser avaliados em conjunto ou separadamente, tanto na versão completa quanto na versão rápida. O domínio Atividades Diárias se refere a ações de autocuidado, uso e manutenção de utensílios eletrônicos e atividades domésticas. O domínio Mobilidade se refere a capacidade de deslocamento em variados ambientes, incluindo habilidades motoras básicas como rolar e sentar e habilidades motoras complexas como saltar e correr. O uso de dispositivos auxiliares para deslocamento também é considerado durante a aplicação do teste (HAYLEY et al. 2019).

O domínio Social/Cognitivo indica a capacidade de manter relações sociais e afetivas e interação com outros indivíduos dentro e fora do ambiente familiar. O último domínio se refere a Responsabilidade e demonstra o quanto de autonomia em relação ao responsável a criança possui, sendo também o único domínio que apresenta seis respostas diferentes, variando de “O adulto/cuidador assume completa responsabilidade; a criança não assume responsabilidade” até “A criança assume completa responsabilidade sem qualquer instrução, supervisão ou orientação de um adulto/cuidador” (HAYLEY et al. 2019).

Os resultados são dispostos através de escores numéricos, através de Percentil de Idade, Escores T e Escores Contínuos. No escore numérico é apresentado um resultado entre 0-100, sendo que resultados entre 30 e 70 indicam normalidade e quanto mais baixo pior o indicativo. Os percentis de idade apresentam o desempenho da criança em relação a crianças da mesma faixa etária, sendo recomendado a escolha de apenas um deles para a avaliação das crianças (DUMAS et al. 2016, HAYLEY et al. 2019).

O sufixo CAT representa o uso do algoritmo do software para decidir qual item será apresentado em seguida durante o processo de avaliação, tentando mimetizar o que um profissional experiente faria. Os instrumentos que utilizam essa metodologia apresentam mais precisão e menor número de itens, uma vez que perguntas que não seriam relevantes para aquela criança são automaticamente retiradas (HAYLEY et al. 2019).

5.7 Análise Estatística

Os resultados foram organizados sob a forma de estatística descritiva através das distribuições absoluta e relativa, para as variáveis categóricas; e medidas de tendência central e de variabilidade para as variáveis contínuas, com estudo da distribuição de dados pelo teste de Shappiro Wilk. A comparação das variáveis categóricas entre grupos ocorreu pelos testes Exato de Fisher (em função do reduzido tamanho de amostra considerando o número de categorias comparadas). Quando a análise comparativa ocorreu sobre as variáveis contínuas, foram utilizados os testes t-Student, para grupos independentes, e o teste de Mann Whitney U. Sobre as análises intragrupo, para as variáveis contínuas, entre as avaliações inicial e final, foi utilizado o teste de Wilcoxon. Os dados foram analisados no programa Statistical Package for Social Sciences versão 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA, 2018) para Windows, sendo que, para critérios de decisão estatística adotou-se o nível de significância de 5%.

5.8 Revisão Sistemática da literatura

A revisão sistemática foi realizada de acordo com os guidelines do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA). Inicialmente foi realizada uma busca nas plataformas de busca de dados PubMed, Embase, Medline, Web of Science e Scopus. Após a catalogação dos artigos encontrados, foram excluídos os artigos duplicados, após isso foi realizada a exclusão seguindo os critérios do estudo, sendo elas o desenho do estudo, excluindo outras revisões sistemáticas, relatos de caso e cartas ao editor, seguido da exclusão por idiomas, onde foram excluídos artigos em outros idiomas fora português ou inglês e após excluídos pela metodologia do estudo. A estratégia de busca utilizou as palavras-chave encontradas no Medical Subject Headings (MeSH) e no Descriptors in Health Science (DeCS).

6. Aspectos éticos

Este projeto foi submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, e a coleta dos dados ocorreu somente após a autorização e aprovação do mesmo (CAAE 15257519.0.0000.5327) (Anexo 4). Todos envolvidos foram informados e esclarecidos sobre a realização da pesquisa, para assinatura do termo de consentimento e autorização de sua participação. Os participantes estavam livres para retirar seu consentimento, a qualquer momento, e deixar de participar do estudo sem nenhum prejuízo. Os dados foram tratados em conjunto somente para fins da pesquisa científica, conforme Resolução CNS nº. 466, de 12 de dezembro de 2012.

7. Referências

- AUBRY-ROZIER, Bérengère, RICHARD, Celine, UNGER, Sheila, HANS, Didier, CAMPOS-XAVIER, Belinda, SCHNEIDER, Patrick, PAQUIER, Célia, PASCHE, Jennifer, BONAFÉ, Luisá, BREGOU, Aline. Osteogenesis imperfecta: towards an individualised interdisciplinary care strategy to improve physical activity and quality of life. *Swiss Medical Weekly*, v. 150, n. 2728, 2020.
- AYADI, Imene Dahmane, HAMIDA, Emira Ben, REBEH, Rania Ben, CHAOUACHI, Sihem, MARRAKCHI, Zahra. Perinatal lethal type II osteogenesis imperfecta: a case report. *Pan African Medical Journal*, v. 21, n. 1, 2015.

- BADHYAL, Subham, DHOLE, Sandip R, GOPINATHAN, Nirmal Raj, DHILLON, Mandeep Singh, DHIMAN, Vandana, JAYAL, Anshu Dhar, PRASAD, Jitendra. Kinetic and kinematic analysis of gait in type IV osteogenesis imperfecta patients: A comparative study. *Indian journal of orthopaedics*, v. 53, p. 560- 566, 2019.
- BARBOSA-BUCK, Cecília O, ORIOLI, Ieda M, DUTRA, Maria da Graça, LOPEZ-CAMELO, Jorge, CASTILLA, Eduardo E, CAVALCANTI, Denise P. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. *American Journal of Medical Genetics Part A*, v. 158, n. 5, p. 1038-1045, 2012.
- BIZ, Maria Cristina Pedro; CHUN, Regina Yu Shon. Operationalization of the International Classification of Functioning, Disability and Health, ICF, in a Specialized Rehabilitation Center. *CoDAS*, São Paulo, v. 32, n. 2, 2020.
- BONGERS, Bart C, RIJKS, Ester B.G., HARSEVOORT, Arjan G.J, TAKKEN, VAN BRUSSEL, Marco. 10-m Shuttle Ride Test in Youth with Osteogenesis Imperfecta Who Use Wheelchairs: Feasibility, Reproducibility, and Physiological Responses. *Physical Therapy*, [s.l.], v. 96, n. 5, p.679-686, 22 out. 2015.
- BOURGEOIS, Aline Bregou, AUBRY-ROZIER, Bérengere, BONAFÉ, Laurent-Applegate, PIOLETTI, Dominique P, ZAMBELLI, Peirre-Yves. Osteogenesis imperfecta: from diagnosis and multidisciplinary treatment to future perspectives. *Swiss medical weekly*, v. 146, n. ARTICLE, p. w14322, 2016.
- BOYCE, Alison M. Denosumab: an emerging therapy in pediatric bone disorders. *Current osteoporosis reports*, v. 15, n. 4, p. 283-292, 2017.
- BRIZOLA, Evelise, MATTOS, Eduardo Preusser, FERRARI, Jéssica, FREIRE, Patricia O.A. Clinical and molecular characterization of osteogenesis imperfecta type V. *Molecular syndromology*, v. 6, n. 4, p. 164-172, 2015.
- BRIZOLA, Evelise, ZAMBRANO, Marina Bauer, PINHEIRO, Bruna de Souza, VANZ, Ana Paula, FÉLIX, Têmis Maria. Características clínicas e padrão de fraturas no momento do diagnóstico de osteogênese imperfeita em crianças. *Rev. paul. pediatri.*, São Paulo, v. 35, n. 2, p. 171-177, June 2017.
- BRIZOLA, Evelise; FÉLIX, Temis M.; SHAPIRO, Jay R. Pathophysiology and therapeutic options in osteogenesis imperfecta: an update. *Research and Reports in Endocrine Disorders*, v. 6, p. 17-30, 2016.
- BRIZOLA, Evelise; STAUB, Ana Lúcia Portella; FÉLIX, Têmis Maria. Muscle Strength, Joint Range of Motion, and Gait in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta. *Pediatric Physical Therapy*, [s.l.], v. 26, n. 2, p.245-252, 2014.
- CELIN, Mercedes Rodeiguez, SIMON, Jackeline C, KRZAK, Joseph J, FIAL, Alissa V, KRUGER, Karen M, SMITH, Peter A, HARRIS, Gerald F. Do Bisphosphonates Alleviate Pain in Children? A Systematic Review. *Current osteoporosis reports*, 18(5), 486-504, 2020.
- DOS SANTOS, Tatiana Vasconcelos, JÚNIOR, Juan Clinton Llerena, RIBEIRO, Carla Trevisan Martins, JUNIOR, Saint-Clair Santos Gomes. Identifying the concepts in outcome measures of clinical trials on osteogenesis imperfecta using the International Classification of Functioning, Disability and Health-version for children and youth. *Acta Fisiátrica*, v. 21, n. 3, p. 135-140, 2014.

- DUMAS, Helene M., PINKHAM-FRAGALA, Maria A., HALEY, Stephen M., NI, Pengsheng, COSTER, Wendy, KRAMER, Jessica M, KAO, Ying-Chia, MOED, Richard, LUDLOW, Larry H. Computer adaptive test performance in children with and without disabilities: prospective field study of the PEDI-CAT. *Disability and rehabilitation*, v. 34, n. 5, p. 393-401, 2012.
- DUMAS, Helene M. PINKHAM-FRAGALA, Maria A., ROSEN, Elaine L., O'BRIEN, Jane E. Construct validity of the pediatric evaluation of disability inventory computer adaptive test (PEDI-CAT) in children with medical complexity. *Disability and rehabilitation*, v. 39, n. 23, p. 2446-2451, 2017.
- FERREIRA, Andréa Campos de Carvalho, SHIMANO, Antonio Carlos, MAZZER, Nilton, BARBIERI, Cláudio Henrique, ELUI, Valéria Meirelles Carril, FONSECA, Marisa de Cássia Registro. Força de preensão palmar e pinças em indivíduos sadios entre 6 e 19 anos. *Acta Ortopédica Brasileira*, [s.l.], v. 19, n. 2, p.92- 97, abr. 2011.
- FORLINO, Antonella; MARINI, Joan C. Osteogenesis imperfecta. *The Lancet*, [s.l.], v. 387, n. 10028, p.1657-1671, abr. 2016.
- FRANZONE, Jeanne M, SHAH, Suken A. WALLACE, Maegen J., KRUSE, Richard W, Osteogenesis imperfecta: a pediatric orthopedic perspective. *Orthopedic Clinics*, v. 50, n. 2, p. 193-209, 2019.
- GARGANTA, Melissa D., JASER, Sarah S, LAZOW, Margot A., SCHOENECKER G., COBRY, Erin, HAYS, Stephem R., SIMMONS, Jill H. Cyclic bisphosphonate therapy reduces pain and improves physical functioning in children with osteogenesis imperfecta. *BMC musculoskeletal disorders*. v. 19, n. 1, p. 1-7, 2018.
- GARMAN, Christina R., GRAF, Adam, KRZAK, Joseph, CAUDILL, Angela, SMITH, Peter, HARRIS, Gerald. Gait deviations in children with osteogenesis imperfecta type I. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, v. 39, n. 8, p. e641-e646, 2019.
- GREELEY, Christopher S. DONARUMA-KWOH, Marcella, VETTIMATTAM, Melanie, LOBO, Christine, WILLIARD, Coco, MAZUR, Lynnette. Fractures at Diagnosis in Infants and Children With Osteogenesis Imperfecta. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, [s.l.], v. 33, n. 1, p.32-36, 2013.
- GLORIEUX, Francis H., BISHOP, Nicholas J., PLOTKIN, Horacio, CHABOT, Gilles, LANOUE, Ginette, TRAVERS, Rose. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *New England Journal of Medicine*, v. 339, n. 14, p. 947-952, 1998.
- HALD, Jannie D., EVANGELOU, Evangelos, LANGDAHL, Bente L, RALSTON, Stuart H. Bisphosphonates for the Prevention of Fractures in Osteogenesis Imperfecta: Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials. *Journal Of Bone And Mineral Research*, [s.l.], v. 30, n. 5, p.929-933, 16 abr. 2015.
- Haley SM, COSTER, Wendy J., DUMAS, Helena M., FRAGALA-PINKHAM, Maria A, MOED, Richard. *Pedi-Cat manual: translations Spanish, Italian, brazilian Portuguese, dutch and german*. 2019; Version 1.4.3.
- HOGREL, Jean-yves. Grip strength measured by high precision dynamometry in healthy subjects from 5 to 80 years. *Bmc Musculoskeletal Disorders*, [s.l.], v. 16, n. 1, 10 jun. 2015.

- HOYER-KUHN, Heike, SEMLER, Oliver, STARK, Christina, Struebing N. A specialized rehabilitation approach improves mobility in children with osteogenesis imperfecta. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, v. 14, n. 4, p. 445-453, 2014.
- HOYER-KUHN, Heike; NETZER, Christian; SEMLER, Oliver. Osteogenesis imperfecta: pathophysiology and treatment. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, v. 165, n. 13, p. 278-284, 2015.
- LAI, Yong-Jie. MAO, Hui-Jia, ZHANG, Yue-Yang, WU, Yi-Bo. Assessment of quality of life in children with osteogenesis imperfecta: a review. *Life Research*, v. 3, n. 4, p. 169-175, 2020.
- LIU, Yi, WANG, Jiawei, MA, Doudou, LV, Fang, XU, Xiaojie, XIA, Weibo, JIANG, YAN, WANG, Ou, XING, Xiaoping, ZHOU, Peiran, WANG, Jianyi, Yu, WEI, ASAN, Mei Li. Osteogenesis imperfecta type V: Genetic and clinical findings in eleven Chinese patients. *Clinica Chimica Acta*, v. 462, p. 201-209, 2016.
- LV, Fang., LIU, Yi, XIAOJIE, Xu, SONG, Yuwen, LI, Lujiao, JIANG, Yan, WANG, Ou, XIA, Weibo, XING, XIAOPING. Zoledronic acid versus alendronate in the treatment of children with osteogenesis imperfecta: a 2-year clinical study. *Endocrine Practice*, v. 24, n. 2, p. 179- 188, 2018.
- MANCINI, Marisa C., COSTER, Wendy J., AMARAL, Maíra F, AVELAR, Bruna S., FREITAS, Raphael, SAMPAIO, Rosana F. New version of the Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI-CAT): translation, cultural adaptation to Brazil and analyses of psychometric properties. *Brazilian Journal Of Physical Therapy*, [s.l.], v. 20, n. 6, p.561-570, dez. 2016.
- MAROM, Ronit; RABENHORST, Brien M.; MORELLO, Roy. Osteogenesis imperfecta: an update on clinical features and therapies. *European Journal of Endocrinology*, v. 183, n. 4, p. R95-106, 2020.
- MARR, Caroline; SEASMAN, Alison; BISHOP, Nick. Managing the patient with osteogenesis imperfecta: a multidisciplinary approach. *Journal of multidisciplinary healthcare*, v. 10, p. 145, 2017.
- MORTIER, Geert R. COHN, Daniel H., CORMIER-DAIRE, Valerie, HALL, Christine, KRAKOW, Deborah, MUNDLOS, Stefan, NISHIMURA, Gen, ROBERTSON, Stephen, SANGIORGI, Luca, SAVARIRAYAN, Ravi, SILLENCE, David, SUPERTI-FURGA, Andrea, UNGER, Sheila, WARMAN, Matthew. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *American Journal of Medical Genetics Part A*, v. 179, n. 12, p. 2393-2419, 2019.
- MUELLER, Brigitte, ENGELBERT, Raoul, BARATTA-ZISKA, Frances, BARTELS, Bart, BLANC, Nicole, BRIZOLA, Evelise, FRASCHINI, Paolo, HILL, Claire, MARR, Caroline, MILLS, Lisa, MONTPETIT, Kathleen, PACEY, Verity, MOLINA, Miguel Rodriguez, SCHUURING, Marleen, VERHILLE, Chantal, DE VRIES, Olga, YEUNG, Eric Hiu Kwong, SEMLER, Oliver. Consensus statement on physical rehabilitation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Orphanet Journal Of Rare Diseases*, [s.l.], v. 13, n. 1, 10 set. 2018.
- NAAL, Florian D., HATZUNG, Gabriel, MÜLLER, Aileen, IMPELLIZZERI, Franco, LEUNIG, Michael. Validation of a self-reported Beighton score to assess hypermobility

in patients with femoroacetabular impingement. *International Orthopaedics*, [s.l.], v. 38, n. 11, p.2245-2250, 5 jul. 2014.

- PALOMO, Telma; VILAÇA, Tatiane; LAZARETTI-CASTRO, Marise. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, v. 24, n. 6, p. 381-388, 2017.
- PEREIRA, Juliana Fernandes, FORMIGA, Cibelle Kayenne Martins Roberto, VIEIRA, Martina Estevam Brom, LINHARES, Maria Beatriz Martins . Influência dos fatores biológicos e socioeconômicos no desenvolvimento neuropsicomotor de pré-escolares. *Saúde e Pesquisa*, [s.l.], v. 10, n. 1, p.135-144, 2017.
- POULIOT-LAFORTE, Annie, VEILLEUX, Louis- Nicolas, RAUCH, Frank, LEMAY, Martin; et al. Physical activity in youth with osteogenesis imperfecta type I. *J Musculoskeletal Neuronal Interact*, [s.l.], v. 15, n. 2, p.171-176, jun. 2015.
- RALSTON, Stuart H.; GASTON, Mark S. Management of Osteogenesis Imperfecta. *Frontiers in Endocrinology*, v. 10, 2019.
- RIES, Lílían G. K, MICHAELSEN, Stella M., SOARES, Patricia, S.A, MONTEIRO, Vanessa, ALLERGRETI, Kátia M. G. Cross-cultural adaptation and reliability analysis of the Brazilian version of Pediatric Balance Scale (PBS). *Brazilian Journal of Physical Therapy*, [s.l.], v. 16, n. 3, p.205-215, jun. 2012.
- ROSSI, Vittoria; LEE, Brendan; MAROM, Ronit. Osteogenesis imperfecta: advancements in genetics and treatment. *Current opinion in pediatrics*, v. 31, n. 6, p. 708-715, 2019.
- RUCK, Joanne, DAHAN-OLIEL Noémi, MONTPETIT, Kathleen, RAUCH, Frank, FASSIER, François. Fassier–Duval femoral rodding in children with osteogenesis imperfecta receiving bisphosphonates: functional outcomes at one year. *Journal of children's orthopaedics*, v. 5, n. 3, p. 217-224, 2011.
- SANDHAUS, Robert A. Pulmonary Function in Osteogenesis Imperfecta. *Osteogenesis Imperfecta*, [s.l.], p.335-342, 2014.
- DOS SANTOS, Margarida Custódio, PIRES, Ana Filipa, SOARES, Kelly, BARROS, Luísa. Family experience with osteogenesis imperfecta type 1: the most distressing situations. *Disability and rehabilitation*, v. 40, n. 19, p. 2281- 2287, 2018.
- SHAKER, Joseph L., ALBERT, Carolyne, FRITZ, Jessica, HARRIS, Gerald. Recent developments in osteogenesis imperfecta. [s.l.], p.1-10, 7 set. 2015.
- SILLENCE, D.O.; SENN, A.; DANKS, D.M. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*, v. 16, p.101–16, 1979.
- SINGH, Tarun. GUPTA, Deepak, GUPTA, Shankar, LILADHAR, Patil Tushar. Osteogenesis Imperfecta Type II-Rare Lethal Disorder: A Case Report. *Clin Case Rep Int*. 2020; 4, v. 1169.
- SINIKUMPU, Juha-Jaakko, OJANIEMI, Marja, LEHENKARI, Petri, SERLO, Willy. Severe osteogenesis imperfecta Type-III and its challenging treatment in newborn and preschool children. A systematic review. *Injury*, v. 46, n. 8, p. 1440-1446, 2015.
- STUBBE, Annika; PRIMORAC, Dragan; HÖPPNER, Wolfgang. Molecular genetics analysis of osteogenesis imperfecta in clinical practice. *Paediatr Croat*. 2017; 61:141-6.

- TAUER, Josephine T.; ROBINSON, Marie-Eve; RAUCH, Frank. Osteogenesis imperfecta: new perspectives from clinical and translational research. *JBMR plus*, v. 3, n. 8, p. e10174, 2019.
- THOMAS, Inas H.; DIMEGLIO, Linda A. Advances in the classification and treatment of osteogenesis imperfecta. *Current osteoporosis reports*, v. 14, n. 1, p. 1-9, 2016.
- TOURNIS, Symeon; DEDE, Anastasia D. Osteogenesis imperfecta—a clinical update. *Metabolism*, v. 80, p. 27-37, 2018.
- TREJO, Pamela. PALOMO, Telma., MONPETIT, Kathleen, FASSIER, François, SATO, Atsuko, GLORIEUX, Francis, H, RAUCH, Frank, . Long-term follow-up in osteogenesis imperfecta type VI. *Osteoporosis International*, v. 28, n. 10, p. 2975-2983, 2017.
- VALADARES, Eugênia R., CARNEIRO, Túlio B., SANTOS, Paula M., OLIVEIRA, Ana Cristina, ZABEL, Bernhard. O que há de novo em genética e classificação de osteogênese imperfeita?. *J. Pediatria. (Rio J.)*, Porto Alegre. 2014; 90(6):536-541.
- VAN BRUSSEL, Marco, TAKKEN, Tim, UITERWAAL, Cuno S P M, PRUIJS, Hans J, NET, Janjaap Van der, HELDERS Paul J M, ENGELBERT, Raoul H H. Physical training in children with osteogenesis imperfecta. *The Journal of pediatrics*, v. 152, n. 1, p. 111-116. e1, 2008.
- VAN DIJK, Fleur S, SEMLER, Oliver, Etich, Julia, KÖHLER, Anna, JIMENEZ-ESTRADA, Juan A., BRAVENBOER, Nathalier, CLAEYS, Lauria, RIESEBOS, Elise, GEGIC, Sejla, PIERSSMA, Sander R., JIMENEZ, Connie R., WAISFISZ, Quinten, FLORES, Carmen-Lisset, NEVADO, Julian, HARSEVOORT, Arjan J., JANUS, Guus J.M, FRANKEN Anton A. M., VAN DER SAR, Astrid M., MEIJERS-HEIJBOER, Hanne, HEATH, Karen E., LAPUNZINA, Pablo, NIKKELS, Peter G.J., SANTEN, Gijs W.E., NÜCHEL, Julian, PLOMANN, Markus, WAGENER, Raimund, REHBERG, Mirko, HOYER-KUHN, Heike, EEKHOFF, Elisabeth M.W, PALS, Gerard, MÖRGELIN, Matthias, NEWSTEAD, Simon, WILSON, Brian, T., RUIZ-PEREZ, Victor L., MAUGERI, Alessandra, NETZER, Christian, ZAUCKE, Frank, MICHA, Dimitra. Interaction between KDELR2 and HSP47 as a Key Determinant in Osteogenesis Imperfecta Caused by Bi-allelic Variants in KDELR2.” *The American Journal of Human Genetics*, v. 107, n. 5, p. 989-999, 2020
- VANZ, Ana Paula, LEE, Juliana van de Sande, PINHEIRO, Bruna, ZAMBRANO, Marina, BRIZOLA, Evelise, DA ROCHA, Neusa Sicca, SCHWARTZ, Ida Vanessa D, PIRES, Maria Marlene de Souza, FÉLIX, Têmis Maria. Health-related quality of life of children and adolescents with osteogenesis imperfecta: a cross-sectional study using PedsQL™. *BMC pediatrics*, v. 18, n. 1, p. 1-6, 2018.
- Veilleux, Louis Nicolas., DARSAKLIS, Vasiliki B., MONTPETIT, Kathleen, GLORIEUX, Francis H., RAUCH, Frank. Muscle function in osteogenesis imperfecta type IV. *Calcified tissue international*, v. 101, n. 4, p. 362-370, 2017.
- WHO: World Health Organization. *The International Classification Functioning, Disability and Health*. Geneve: World Health Organization. 2001
- YONKO, Elizabeth A., EMANUEL, Jilian S., CARTER, Erin M., SANDHAUS, Robert A. RAGGIO, Cathleen L. Respiratory impairment impacts QOL in osteogenesis imperfecta independent of skeletal abnormalities. *Archives of osteoporosis*, v. 15, n. 1, p. 1-7, 2020.

ARTIGO ORIGINAL

O artigo abaixo foi escrito a partir dos resultados da pesquisa supracitada, e será submetido a revista The Journal of Pediatrics, com fator de impacto 3.700 e classificação CAPES A2 em Medicina II

Avaliação da funcionalidade de crianças e adolescentes com Osteogênese Imperfeita.

Arthur Cherem Netto Fernandes¹ Têmis Maria Félix^{1,2}

¹ Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

² Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínica de Porto Alegre

RESUMO

Objetivo: Esse estudo teve como objetivo avaliar a funcionalidade de crianças e adolescentes com Osteogênese Imperfeita (OI) e averiguar quais fatores podem influenciar a funcionalidade.

Desenho do estudo: Foi um estudo transversal com 30 crianças e adolescentes com OI (6 a 18 anos), 20 apresentavam casos leves, OI tipo I, e 10 casos moderados/graves, OI tipo III, IV e V. Foi realizada a coleta de dados de prontuário, avaliação socioeconômica, força muscular avaliada por dinamometria de preensão palmar, avaliação do equilíbrio, presença de hipermobilidade e administração do Pediatric Evaluation of Disability Inventory-Computer Adaptive Test (PEDI-CAT). Os resultados foram expressos em média ou mediana e a análise estatística foi realizada utilizando o teste t de Student, correlação de Pearson e teste U de Mann-Whitney.

Resultados: OI forma moderada/grave apresentava maior comprometimento da estatura, peso, e densitometria mineral óssea ($p < 0,001$) quando comparado com OI forma leve. A força muscular foi menor ($p < 0,05$) no grupo Casos Moderados/Graves, a avaliação do

PEDI-CAT não apresentou diferenças significativas em todos os domínios. A ausência de diferenças pode ser devida ao pequeno número amostral e/ou homogeneidade da amostra em relação ao uso de bisfosfonatos, prática de atividade física fisioterapia e nível de deambulação. Houve uma tendência em relação os dados socioeconômicos que indicam que crianças com Casos Moderados/Graves apresentaram melhor classificação socioeconômica em relação aos Casos Leves.

Conclusão: Casos de OI Moderados/Graves não apresentam diferenças aos casos leves na avaliação da funcionalidade pelo PEDI-CAT, sugerindo que diferenças no ambiente e a homogeneidade da amostra podem ter influenciado nos resultados encontrados.

Palavras-Chave: Osteogênese Imperfeita, Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde, Desenvolvimento Humano

Introdução

A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma doença genética rara caracterizada principalmente pela fragilidade óssea causada por uma alteração da biossíntese do colágeno tipo 1. A incidência é de aproximadamente 1 a cada 10.000 a 20.000 indivíduos.^{1, 2, 3, 4}

Apesar de mais de 20 genes serem responsáveis pela OI, a classificação clínica e radiológica segue os critérios estabelecidos por Sillence et al. (1979)⁵ onde o Tipo I é a manifestação mais leve, o Tipo II a manifestação letal- perinatal, o Tipo III grave e deformante, porém compatível com a vida e o tipo IV uma forma de gravidade intermediária. Atualmente é utilizada a classificação de Sillence expandida, que acrescenta a OI tipo V, uma forma também intermediária, porém apresentando particularidades, como calcificações da membrana interóssea entre rádio/ulna e tíbia/fíbula, deslocamento da cabeça do rádio e calos hiperplásicos⁶.

A OI pode acarretar diversos fatores limitantes nas atividades de vida diária, entre elas a maior propensão a fraturas, necessidade de tratamento medicamento e/ou fisioterápico e dor crônica. Já foi demonstrado que esses fatores, ligados intimamente as características clínicas da OI, tem impacto negativo na qualidade de vida relacionada a saúde, muitas vezes correlacionados diretamente a gravidade da doença ^{7, 8}

Funcionalidade é definida pela Classificação Internacional de Funcionalidade e Incapacidade e Saúde (CIF) como um a interação das estruturas e funções do corpo dentro de atividades de participação social mediadas por fatores contextuais, sendo esses Fatores Pessoais e Ambientais. Entretanto devido ao grande número de códigos e complexidade do instrumento, o uso de core-sets e instrumentos baseados na CIF é aceitável e incentivado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) ^{9, 10}

Esse estudo teve como objetivo avaliar a funcionalidade de crianças e adolescentes com OI.

Metodologia Amostra

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CAAE: 15257519.0.0000.5327) e os participantes e/ou responsáveis assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Este foi um estudo transversal realizado no Centro de Referência em Osteogênese Imperfeita do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CROI-HCPA) e a amostra composta por crianças e adolescentes. Os critérios de inclusão foram: diagnóstico clínico de OI e idade entre 6 a 19 anos sem história de fraturas nos últimos 4 meses, dor referida abaixo de 5 na Escala Visual Analógica de Dor.

Coletas de Dados

A avaliação consistiu em um questionário clínico estruturado com os dados de identificação do participante, cidade de residência, dados relacionados ao tratamento, como a data da última fratura, número total de fraturas, cirurgias realizadas, mobilidade pela escala de Bleck modificada por Land, prática de atividade física ou fisioterapia e uso de bisfosfonatos. Os dados socioeconômicos foram coletados através da escala desenvolvida pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa para o Brasil (ABEP) que classifica a renda da família em grupos, sendo a classificação A1 a melhor possível e a classe E a pior. A classificação leva em consideração as posses materiais, escolaridade do chefe da família e características do local de moradia ¹¹.

Em relação a prática de atividade física foram coletados se a criança realizada ou não, considerando como qualquer atividade esportiva ou lúdica, como jogar bola, andar de bicicleta, natação, caminhar, correr e academia e que fossem realizadas fora do período da aula de educação física e que ocorressem com frequência semanal. Também foram questionados também sobre a duração da atividade física e o valor foi apresentado em minutos por semana.

Os valores referentes a Densitometria Mineral Óssea (DMO) foi expresso em escore Z e coletados através de consulta ao prontuário do paciente.

A força muscular foi avaliada através de dinamometria de preensão palmar utilizando um dinamômetro JAMAR Hydraulic Hand Dynamometer modelo 5030J1 (Chicago, IL). Foram realizadas três mensurações no membro dominante, com intervalo de um minuto entre as mensurações. Foi considerado resultado o maior entre os três obtidos. Os valores da dinamometria foram expressos através de Quilogramas- Força (kgf). Os valores foram comparados aos dados da população de crianças brasileiras com desenvolvimento típico de acordo com sexo e idade ¹².

O equilíbrio das crianças/adolescentes foi avaliado através da Pediatric Balance Scale, já validada no Brasil ¹³. A escala avalia dentro de 14 itens o equilíbrio estático e dinâmico do avaliado em uma dificuldade progressiva, começando por levantar-se e sentar de uma cadeira até ações mais complexas como inclinar o corpo e apoio unipodal. A pontuação vai de zero a 56 itens, sendo que quanto menor o resultado pior tende a ser o equilíbrio da criança ¹⁴. A PBS, foi aplicada em todas as crianças que apresentaram uma classificação entre 1 e 4 na escala de Bleck.

A hipermobilidade foi avaliada através da escala de Beighton que analisa 4 pontos bilaterais: hiperextensão dos polegares, dedos mínimos, joelhos e cotovelos e um nono ponto, a flexão da coluna. Se o avaliado apresenta 5 pontos ou mais é considerado positiva a presença de hipermobilidade ¹⁵.

A funcionalidade foi avaliada através do PEDI-CAT, instrumento validado no Brasil por Mancini et al. (2016)¹⁶. Este é um software e uma reestruturação do Pediatric Disability Inventory (PEDI) composto por 4 domínios: Atividades Diárias, Mobilidade, Social/Cognitivo e Responsabilidade. Nesse estudo foi utilizado a versão completa da avaliação, que contém cerca de 30 itens por domínio, que são obtidos de um banco de 256 perguntas ^{16 17}. Existem cinco respostas possíveis para a atividade desempenhada na pergunta “Fácil”, “Um pouco difícil”, “Difícil”, “Incapaz” e “Eu não sei”¹⁸.

A característica adaptativa do PEDI-CAT permite que após cada pergunta seja considerada a resposta dada, sendo assim uma pergunta mais adequada será proposta em seguida, como exemplo, uma criança que não consegue se manter em pé, não será questionada se pode correr ou saltar. Os resultados são descritos através de um escore contínuo, um escore T e um percentil de idade que indicam a porcentagem de indivíduos que pontuaram acima do indivíduo avaliado, sendo essa comparação com indivíduos do banco de dados do instrumento ¹⁸.

O domínio “Atividades Diárias” avalia as habilidades de auto cuidados e execução de tarefas domésticas; o domínio “Mobilidade” avalia a capacidade de deslocamento; “Social/Cognitivo” avalia as interações dentro e fora do ambiente familiar e a capacidade de manter relações e o último domínio “Responsabilidade” avalia o quanto a criança/adolescente ou o cuidador assume a responsabilidade sobre uma determinada atividade^{16 18}. Nesse estudo todas as aplicações do PEDI-CAT foram respondidas pelas mães, com a exceção de um participante maior de 18 anos.

Os resultados foram organizados sob a forma de estatística descritiva através das distribuições absoluta e relativa, medidas de tendência central e de variabilidade. A normalidade dos dados foi testada de acordo com o teste de Shappiro Wilk. A comparação das variáveis categóricas entre grupos ocorreu pelos testes Exato de Fisher, das variáveis contínuas pelo teste t-Student para grupos independentes e o teste de Mann Whitney e para as análises intragrupo foi utilizado o teste de Wilcoxon. Os dados foram analisados no programa Statistical Package for Social Sciences versão 25.0 sendo que para critérios de decisão estatística adotou-se o nível de significância de 5%.

Resultados

Foram avaliadas 30 crianças/adolescentes com OI. Os casos foram divididos em dois grupos de acordo com a gravidade (OI- I = Gravidade Leve n=20 e OI- III, IV e V Gravidade Moderada/Grave n=10). A descrição da amostra está representada na Tabela 1. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos nas comparações entre número de fraturas e mobilidade. Houve uma diferença significativa em relação aos Casos Leves e Moderados/Graves na idade ($p=0,002$), peso ($p<0,001$) e altura ($0,001$), sendo a média dos casos leves superiores. A pontuação média da ABEP foi 15,2 ($\pm 5,2$) pontos na classificação Moderada/Grave e 12,3 ($\pm 3,0$) pontos na classificação Leve. Em relação a diferenças entre os grupos, encontrou-se uma relação limítrofe entre as médias dos dois

grupos ($p=0,060$), sugerindo que escores elevados podem estar concentrados na gravidade moderada/grave.

Onze pacientes relataram realizar atividade física semanalmente, porém apenas sete participantes souberam informar o tempo médio de atividade física que praticavam por semana, sendo que apenas um deles praticava por mais de 300 minutos por semana.

Em relação ao atendimento e acompanhamento de fisioterapia, apenas 10 crianças/adolescentes (33%) realizavam atendimento, sendo que dessas 6 eram do grupo Leve e 4 do Grupo Moderado/Grave. Não foram coletados dados sobre quais as condutas, tempo de tratamento, duração e frequência do atendimento. Entretanto devido a classe social dos pacientes ($D= 25$, $C2= 4$, $C1= 1$) muitos realizavam atendimentos através do sistema público de saúde.

Apenas 3 crianças apresentaram classificação 0 na escala de Bleck e estavam restritas a cadeira de rodas, enquanto 21 crianças (70%), apresentavam classificação 4, apresentando deambulação plena. Sendo que duas dessas crianças pertenciam aos Casos Moderados/Graves e uma pertencia aos Casos Leves.

A PBS foi avaliada em 27 indivíduos que possuíam algum grau de deambulação. Em ambos os grupos os escores médios foram de 53 pontos, esses resultados se apresentam dentro da normalidade estabelecida em crianças com o desenvolvimento típico¹⁹ (Tabela 2).

A força de prensão palmar média obtida pela dinamometria foi significativamente menor nos indivíduos com OI (14,57 kgf) ($p<0,001$) quando comparados com a média de crianças hígdas (27,79kgf) apresentada por Ferreira et al. (2011)¹². Quando estratificados, ambos os grupos apresentaram diferença significativa em relação aos valores de referência, sendo as médias 17,40kgf ($\pm 11,24$) nos casos leves

e 8,90kgf ($\pm 4,06$) ambas com $p < 0,0001$. Na comparação entre os grupos observamos uma diferença significativa sendo observado menor força muscular nos indivíduos Moderados/Graves ($p = 0,003$) (Tabela 2).

Observou-se que a Densitometria Mineral Óssea (DMO), tanto de corpo total menos cabeça quanto de coluna lombar (L3-L4) no grupo Leve foi maior que a do grupo Moderado/Grave, entretanto a diferença foi limítrofe ao significativo ($p = 0,058$ e $p = 0,053$ respectivamente) (Tabela 2). Encontrou-se uma correlação moderada entre a dinamometria e a DMO de coluna lombar e de Corpo total menos cabeça ($r = 0,525$ e $r = 0,502$ respectivamente, ambas com $p < 0,01$).

Não foram encontradas diferenças significativas entre indivíduos que faziam uso ou não de bisfosfonatos em relação a força de preensão palmar ($p = 0,249$), densidade mineral óssea e número de fraturas. Nenhuma das crianças da amostra fazia uso de órteses.

Todos os domínios do PEDI-CAT foram analisados através dos Escores-T (Tabela 3). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos, porém houve uma diferença limítrofe ($p = 0,050$) no domínio mobilidade. Nenhuma criança apresentou resultado acima de 70 pontos, ou seja com desempenho acima do esperado.

DISCUSSÃO

A distribuição da amostra apresentou uma predominância de casos leves uma vez que esses representam cerca 3-4 casos a cada 100.000 nascidos²⁰. Já foi descrito que o tipo I pode representar até 45% dos casos de OI, a mesma porcentagem que os tipos III e IV somados²¹. Outros estudos afirmam que a OI tipo I pode chegar até 71% dos casos registrados enquanto os tipos 3 e 4 podem variar entre 12% e 28% e o tipo V entre 2% e 5%²².

O número de fraturas entre crianças com o tipo I e ou tipo IV não apresentou diferença significativa nesta amostra, entretanto já ocorreram associações entre a gravidade da manifestação e o número de fraturas por ano²³. A ausência de diferença nessa variável pode ter relação com o uso de bisfosfonatos estar presente em 60% (n=18) dos indivíduos. O tratamento com bisfosfonatos tem sido reconhecido como efetivo na diminuição da dor, do número de fraturas e melhora da DMO e tem sua recomendação em caso de múltiplas fraturas e principalmente na ocorrência de fraturas vertebrais²⁴.

A baixa estatura é uma característica da OI, sendo mais comum em crianças com manifestações mais graves da doença⁴. As diferenças de altura e peso foram significativas ($p=0,001$ e $p<0,001$ respectivamente) entretanto esses resultados discordam dos apresentados por Coelho et al. (2020)²⁵ onde foram encontradas apenas diferenças entre indivíduos com OI tipo I e OI tipo III.

Lindahl et al. (2015)²³ também encontrou diferenças significativas ($p<0,001$) entre estatura de acordo com o tipo de OI em crianças, sendo que indivíduos com formas mais graves apresentavam uma menor estatura em relação àqueles com formas mais leves.

Apenas 11 indivíduos (36,67%) relataram que praticavam atividade física e apenas 7 relataram o tempo de prática semanal, sendo que destes, apenas um cumpria o mínimo de 300 minutos semanais conforme recomendado pela Sociedade Brasileira de Pediatria²⁶. Mesmo indivíduos do tipo I, que podem atingir valores e escores mais próximos das crianças com desenvolvimento típico em relação a funcionalidade e força se apresentam menos ativos fisicamente²⁷.

Esses resultados corroboram com os encontrados anteriormente, onde é justificado que apesar de atingirem a deambulação plena, outros fatores como a fraqueza muscular, baixa estatura, medo de novas fraturas e superproteção por parte dos

responsáveis diminuem a adesão dessas crianças ao exercício físico regular, trazendo como consequência um agravamento da fraqueza muscular e uma diminuição da capacidade cardiopulmonar²⁸.

O acesso a instituições adequadas para a prática de atividade física e acesso a fisioterapia podem ser outra barreira para a melhora da condição de saúde dessas crianças. O acesso a fisioterapia no Brasil encontra diversas barreiras, como distância entre o local de atendimento e o paciente, escassez de fisioterapeutas, demora no diagnóstico da doença que podem causar a perda da janela de tempo para o melhor desenvolvimento das crianças e dificuldade de chegar ao local de atendimento. A estrutura física e equipamentos disponíveis são outro fator responsável pela dificuldade em realizar os atendimentos²⁹.

A maioria dos indivíduos avaliados (n= 19) residia fora da região metropolitana de Porto Alegre onde está localizado o Centro de Referência em Osteogênese Imperfeita do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CROI-HCPA).

Em relação aos valores da força muscular, mesmo as crianças com Casos Leves apresentaram diferença significativa ($p < 0,0001$) em relação aos valores de referências em crianças com desenvolvimento típico apresentados por Ferreira et al. (2011)¹². A diferença entre os valores da força muscular avaliados pela dinamometria nos Casos Leves e Moderados/Graves ($p = 0,003$) e da comparação com valores de referência corroboram com os de Coelho et al. (2020)²⁵, onde crianças com OI mais graves (tipo III e IV) apresentaram menor força de preensão palmar em relação aos seus pares do tipo I.

Não foram encontradas diferenças significativas na força de preensão palmar em relação ao uso de bisfosfonatos. Garganta et al. (2018)³⁰ avaliou a função física de crianças com OI através do The Pediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL). Os

resultados sugerem que quatro semanas após a administração da medicação a função física retorna aos valores pré-infusão, o mesmo efeito pode ocorrer em relação a força de preensão palmar. Entretanto, no nosso estudo, a confirmação desse achado não foi possível pois o momento da última administração de bisfosfonatos não foi avaliado.

Referente a correlação entre a força de preensão palmar e a DMO ($r= 0,525$ e $r= 0,502$ respectivamente, com $p<0,01$), esse resultado também foi encontrado em populações saudáveis e pode ser justificado devido a interação mecânica do osso e do músculo³¹. Essa interação pode ser prejudicada devido a baixa adesão das crianças ao exercício físico regular, considerando que o exercício físico tem efeitos positivos sobre diversos parâmetros da saúde óssea, entre eles, a DMO. A ação do exercício pode ser dever ao Mecanostato do osso (Bone Mechanostat) onde o osso se adapta as forças externas aplicadas sobre ele, essas forças podem ser decorrentes de práticas diárias e de exercício físicos estabelecidos, como exercícios de salto e com carga^{32 33}.

Existe uma relação funcional entre a densidade óssea e força muscular, bem como uma relação mecânica de transmissão de força do músculo para o osso através do tendão. Uma das causas dessa alteração é composição do endomísio e perimísio das células musculares, formadas em partes por colágeno tipo I, que tem sua síntese pelos genes *COL1A1* e *COL1A2*³⁴.

A correlação entre os valores da DMO e a força da preensão palmar reforça o caráter sistêmico da doença, uma vez que a força muscular impacta diretamente na vida diária dos pacientes. Indivíduos com OI apresentam uma alteração tanto mecânica quanto bioquímica na interação entre a fragilidade óssea e a fraqueza muscular, ambas ligadas a síntese do colágeno presente nessas estruturas³⁴.

Em relação a capacidade de deambulação, 70% (n=21) da amostra atingiu a melhor classificação pelos critérios de Bleck atingindo a deambulação plena. O estudo de Brizola et al. (2014)³⁵ analisou com a escala de Bleck uma população semelhante onde 75% dos indivíduos apresentavam classificação 4, apesar disso, também foi encontrado que crianças com OI apresentam um atraso na aquisição da marcha, sendo que quando mais grave a manifestação da doença maior o atraso³⁵.

A ausência de diferenças significativas em relação aos domínios do PEDI-CAT pode ser justificada pela similaridade entre os grupos Leve e Moderada/Grave, uma vez que apenas um participante tinha OI tipo III. Essa similaridade pode ser reforçada pela ausência de diferenças significativas ($p < 0,05$) entre número de fraturas, uso de bisfosfonatos, prática de atividade física e fisioterapia.

Coelho et al. (2020)²⁵ apresentaram uma relação entre gravidade da doença e a mobilidade de crianças com OI avaliadas pelo PEDI, sendo que crianças com o tipo III, grave e deformante, apresentaram piores escores. Essa comparação não foi possível nesse estudo devido ao fato de apenas uma criança que participou do estudo apresentar OI tipo III.

A diferença entre os grupos na ABEP sugere que as diferenças socioeconômicas entre as famílias contribuíram para um melhor desenvolvimento das crianças com OI tipo IV em relação ao tipo I, uma vez que os domínios do PEDI-CAT não demonstraram diferenças entre os grupos. Crianças com uma melhor classificação socioeconômica tem maior possibilidade de acesso a equipamentos, brinquedos e serviços que podem beneficiar o desenvolvimento motor³⁶. Essa relação parece afetar menos crianças mais velhas, possivelmente devido ao menor interesse destas por atividades físicas tradicionais que envolvem habilidades motoras básicas como caminhar, correr e saltar³⁷.

Esse estudo apresenta diversas limitações, sendo a principal o pequeno tamanho amostral. Outro fator limitante foi a pequena representação de indivíduos com OI tipo III.

Concluimos que apesar de apresentarem diversas alterações nas estruturas e funções do corpo, como a densidade mineral óssea e força de preensão palmar, crianças/adolescentes com OI apresentaram um bom desempenho em um instrumento que se propõe a avaliar atividades de vida real. Isso sugere que crianças com OI desenvolvem estratégias e compensações para a realização das atividades de vida diária e participação social. Essas compensações sofrem interferências de fatores ambientais e contextuais, entre eles a renda familiar e acesso a tratamento.

Referências:

1. Hald JD, Evangelou E, Langdahl BL, Ralston SH. Bisphosphonates for the prevention of fractures in osteogenesis imperfecta: meta-analysis of placebo- controlled trials. *Journal of Bone and Mineral Research* 2015; 30(5):929-933.
2. Shaker JL, Albert C, Fritz J, Harris G. Recent developments in osteogenesis imperfecta. *F1000Research* 2015; 4:681.
3. Stubbe A, Primorac D, Hoppner W. Molecular genetics analysis of osteogenesis imperfecta in clinical practice. *Paediatrica Croatica* 2017; 61(3):141-145.
4. Marom R, Rabenhorst BM, Morello R. Osteogenesis imperfecta: an update on clinical features and therapies. *European Journal of Endocrinology* 2020; 183(4):R95-106.
5. Sillence D, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *Journal of medical genetics* 1979; 16(2):101-116.
6. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2019; 179(12):2393-2419.
7. Vanz AP, van de Sande Lee J, Pinheiro B, Zambrano M, Brizola E, da Rocha NS, et al. Health-related quality of life of children and adolescents with osteogenesis imperfecta: a cross-sectional study using PedsQL™. *BMC pediatrics* 2018; 18(1):1-6.
8. Song Y, Zhao D, Li L, Lv F, Wang O, Jiang Y, et al. Health-related quality of life in children with osteogenesis imperfecta: a large-sample study. *Osteoporosis International* 2019; 30(2):461-468.
9. World Health Organization [internet]. Geneve: World Health Organization; [atualizado em 2001; citado 23 Mar 21]. The International Classification Functioning,

Disability and Health;Disponível em:

<https://www.who.int/standards/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health>.

10. Biz MCP, Chun RYS. Operationalization of the International Classification of Functioning, Disability and Health, ICF, in a Specialized Rehabilitation Center. *CoDAS* 2019; 32(2).
11. Pereira JF, Formiga CKMR, Vieira MEB, Linhares MBM. Influência dos fatores biológicos e socioeconômicos no desenvolvimento neuropsicomotor de pré- escolares. *Saúde e Pesquisa* 2017; 10(1):135-144.
12. Ferreira ACDC, Shimano AC, Mazzer N, Barbieri CH, Elui VMC, Fonseca MDCR. Força de preensão palmar e pinças em indivíduos sadios entre 6 e 19 anos. *Acta Ortopedica Brasileira* 2011; 19(2):92-97.
13. Ries LG, Michaelsen SM, Soares PS, Monteiro VC, Allegretti, KM. Cross-cultural adaptation and reliability analysis of the Brazilian version of Pediatric Balance Scale (PBS). *Brazilian Journal of Physical Therapy* 2012; 16(3):205- 215.
14. Franjoine MR, Gunther JS, Taylor MJ. Pediatric balance scale: a modified version of the berg balance scale for the school-age child with mild to moderate motor impairment. *Pediatric physical therapy* 2003; 15(2):114-128.
15. Naal FD, Hatzung G, Müller A, Impellizzeri F, Leunig M. Validation of a self-reported Beighton score to assess hypermobility in patients with femoroacetabular impingement. *International orthopaedics* 2014; 38(11):2245- 2250.
16. Mancini MC, Coster WJ, Amaral MF, Avelar BS, Freitas R, Sampaio RF. New version of the Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI-CAT): translation, cultural adaptation to Brazil and analyses of psychometric properties. *Brazilian journal of physical therapy* 2016; 20(6):561-570.
17. Dumas HM, Fragala-Pinkham MA, Haley SM, Ni P, Coster W, Kramer JM, et al. Computer adaptive test performance in children with and without disabilities: prospective field study of the PEDI-CAT. *Disability and rehabilitation* 2012; 34(5):393-401.
18. Haley SM, Coster WJ, Dumas HM, Fragala-Pinkham MA, Moed R, Kramer J, et al. *Pedi-Cat manual: translations Spanish, Italian, brazilian Portuguese, dutch and german*. 2019; Version 1.4.3.
19. Franjoine MR, Darr N, Held SL, Kott K, Young BL. The performance of children developing typically on the pediatric balance scale. *Pediatric physical therapy* 2010; 22(4):350-359.
20. Steiner RD, Basel D. COL1A1/2 Osteogenesis Imperfecta. *GeneReviews®* 2019; University of Washington, Seattle.
21. Martin E, Shapiro JR. Osteogenesis imperfecta: epidemiology and pathophysiology. *Current osteoporosis reports* 2007; 5(3):91-97.

22. Zhytnik L, Simm K, Salumets A, Peters M, Märtson A, Maasalu K. Reproductive options for families at risk of Osteogenesis Imperfecta: a review. *Orphanet journal of rare diseases* 2020; 15:1-20.
23. Lindahl K, Åström E, Rubin CJ, Grigelioniene G, Malmgren B, Ljunggren Ö, et al. Genetic epidemiology, prevalence, and genotype–phenotype correlations in the Swedish population with osteogenesis imperfecta. *European Journal of Human Genetics* 2015; 23(8):1042-1050.
24. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, Siafarikas A, et al. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *Journal of paediatrics and child health* 2018; 54(3):223-233.
25. Coêlho G, Luiz LC, Castro LC, de David AC. Postural balance, handgrip strength and mobility in Brazilian children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Jornal de Pediatria* 2020.
26. Sociedade Brasileira De Pediatria [internet]. [atualizado em 2017 Jul 07; citado em 30 Abr 21]. Promoção da Atividade Física na Infância e Adolescência; Disponível em: <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/em-manual-da-sbp-pediatras-orientam-pais-sobre-como-introduzir-atividades-fisicas-na-rotina-das-criancas-e-adolescentes-brasileiros/>.
27. Caudill A, Flanagan A, Hassani S, Graf A, Bajorunaite R, Harris G, et al. Ankle strength and functional limitations in children and adolescents with type I osteogenesis imperfecta. *Pediatric physical therapy* 2010; 22(3):288-295.
28. Lai YJ, Mao HJ, Zhang YY. Assessment of quality of life in children with osteogenesis imperfecta: a review. *Life Research* 2020; 3(4):169-175.
29. Silva VAD, Busnello ARR, Cavassin RC, Loureiro APC, Moser ADDL, Carvalho DR. Physiotherapy access for children and adolescents with physical disabilities in public institutions. *Ciência & Saúde Coletiva* 2020; 25(7):2859-2870.
30. Garganta MD, Jaser SS, Lazow MA, Schoenecker JG, Cobry E, Hays SR, et al. Cyclic bisphosphonate therapy reduces pain and improves physical functioning in children with osteogenesis imperfecta. *BMC musculoskeletal disorders* 2018; 19(1):1-7.
31. Sutter T, Toumi H, Valery A, El Hage R, Pinti A, Lespessailles E. Relationships between muscle mass, strength and regional bone mineral density in young men. *Plos one* 2019; 14(3):e0213681.
32. Frost HM. Bone's mechanostat: a 2003 update. *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology: An Official Publication of the American Association of Anatomists* 2003; 275(2):1081-1101.
33. Gómez-Bruton A, Matute-Llorente Á, González-Agüero A, Casajús JA, Vicente-Rodríguez G. Plyometric exercise and bone health in children and adolescents: a systematic review. *World Journal of Pediatrics* 2017; 13(2):112-121.
34. Phillips CL, Jeong Y. Osteogenesis imperfecta: Muscle–bone interactions when bi-directionally compromised. *Current osteoporosis reports* 2018; 16(4):478- 489.

35. Brizola E, Staub ALP, Félix TM. Muscle strength, joint range of motion, and gait in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Pediatric Physical Therapy* 2014; 26(2):245-252.
36. Ferreira L, Godinez I, Gabbard C, Vieira JLL, Caçola P. Motor development in school-age children is associated with the home environment including socioeconomic status. *Child: care, health and development* 2018; 44(6):801- 806.
37. Butt J, Weinberg RS, Breckon JD, Claytor RP. Adolescent physical activity participation and motivational determinants across gender, age, and race. *Journal of Physical Activity and Health* 2011; 8(8):1074-1083.

Tabela 1. Caracterização da Amostra

	Casos Leves (n=20)	Casos Moderados/Graves (n=10)	Valor p
Idade (média em anos/ DP)	14,10 (\pm 3,2)	10,60 (\pm 4,6)	0,022*
Mediana(min-max)	14 (6-18)	9,50 (6-19)	
Masculino (n/%)	13 (65%)	3(30%)	0,077
Altura (m)**	149,6	121,4	0,001*
Peso (kg)**	51,30 (\pm 15,52)	30,57 (\pm 12,74)	<0,001*
Uso de bisfosfonatos (n/%)	11(55%)	7(70%)	0,694
Fisioterapia (n/%)	6 (30%)	4(40%)	0,440
Atividade física (n/%)	8(40%)	3(30%)	0,702
Hipermobilidade (n/%)	13(65%)	6(60%)	0,559
Submetido a cirurgias ortopédicas (n/%)	15 (75%)	9(90%)	0,559
ABEP	12,3(\pm 3,0)	15,2(\pm 5,2)	0,060
C1	0	1	
C2	2	2	
D/E	18	7	
Escala de Bleck			0,224
0	1	2	

1	1	0
2	0	1
3	2	2
4	16	5

Tabela 2. Resultado da avaliação da PBS, força de preensão palmar e densidade mineral óssea (DMO) na amostra de acordo com grupo de gravidade.

	Casos Leves	Casos Moderados/Graves	p	r
Força de preensão palmar (kg/f)	17,40	8,90	0,003*	
DMO de corpo total menos cabeça (escore z)	0,77 ± 0,17 (0,53 – 1,14)	0,62±0,22 (0,43 – 1,13)	0,058	0,502**
DMO de coluna lombar	0,78±0,17 (0,49 – 1,05)	0,63±0,21 (0,43- 1,17)	0,053	0,525**
PBS*** (min-max)	53 (20-56)	53 (42-56)	0,897	

Tabela 3. Resultados do PEDI-CAT na amostra e de acordo com a gravidade

Domínio	Escore - T	Classificação				p-valor
		Leve		Moderada/Grave		
		N	%	N	%	
AD	<30	4	20,0%	0	0,0%	0,272
	30-70	16	80,0%	10	100,0%	
MO	<30	13	65,0%	2	20,0%	0,050
	30-70	7	35,0%	8	80,0%	
SC	<30	3	15,0%	0	0,0%	0,532
	30-70	17	85,0%	10	100,0%	
RE	<30	1	5,0%	0	0,0%	1,000
	30-70	19	95,0%	10	100,0%	

AD – Atividades Diárias. MO – Mobilidade. SC – Social/Cognitivo. RE – Responsabilidade

ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA

O artigo de revisão sistemática abaixo foi realizado com a finalidade de sintetizar informações acerca da avaliação da funcionalidade de pacientes com Osteogênese Imperfeita. O artigo foi redigido nas normas da revista *Clinical Rehabilitation*, conceito CAPES B1 na categoria Medicina II.

Functioning evaluation in Osteogenesis Imperfecta: a systematic review

Arthur Cherem Netto Fernandes, PT¹, Andressa Colares da Costa Otavio, ST¹, MsC¹,
Têmis Maria Félix MD, PhD ^{1,2}.

¹Post-Graduation Program in Child and Adolescent Health, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

²Medical Genetics Service, Porto Alegre Clinical Hospital, Porto Alegre, Brazil

Correspondence:

Têmis Maria Félix Medical Genetics Service

Hospital de Clínicas de Porto Alegre Rua Ramiro Barcelos 2350

Porto Alegre, RS Brazil

90035-903

Email: tfelix@hcpa.edu.br

Author disclosures:

The authors declare no conflicts of interest. TMF is supported by CNPq (#306861/2019-4)

ACNF is supported by CNPq

ABSTRACT

Osteogenesis imperfecta (OI) is a genetic disorder caused by abnormal collagen biosynthesis. Evaluation of functioning in individuals with OI is a challenge due to the heterogeneity of the disease. To review how functioning in OI is evaluated in the literature, cross-sectional and case-control studies were identified in PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, and Medline. Only articles in English or Portuguese that presented evaluation tools in study participants with OI were reviewed, and no publishing period restrictions were applied. Of the 713 articles evaluated, 16 fulfilled the inclusion criteria. The results showed that the use of many different instruments has been reported in the literature. Authors preferred instruments that evaluated children's abilities, conditioning, and performance, with the Pediatric Evaluation of Disability Inventory being the most commonly used performance instrument. The Bleck Scale was the most commonly used gait evaluation tool. There remains a need for a specific tool to evaluate functioning in the OI population.

Keywords: osteogenesis imperfecta, functioning, systematic review, physical therapy

INTRODUCTION

Functioning is defined in International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) as the interaction of body structures and body functions during activities of social participation mediated by contextual factors. The ICF is a framework for organizing and classify functioning considering a biopsychosocial approach.¹

Osteogenesis imperfecta (OI) is a rare genetic disorder related to collagen biosynthesis with a frequency of 1 in 20,000 individuals. The main clinical finding is low bone mineral density, which may lead to an increased number of fractures and bone deformities. Additional characteristics are blue sclera, hearing loss, muscular weakness, and cardiovascular and respiratory disturbances.²

Advances in genetics in recent decades enabled the association of 23 genes with OI.³ Nonetheless, the clinical classification developed by Sillence et al. (1979)⁴ remains useful in clinical practice. In this classification, type I is a mild form of OI, type II is perinatal lethal, type III is a progressively deforming form, and type IV is a moderate form.⁵

Patients with OI need to be treated with a multidisciplinary approach that seeks to address the many symptomatic manifestations, whether bone-related, cardiovascular, or neurological.⁶ These patients may need physical rehabilitation, medication, and bone surgery.⁷

Due to the heterogeneity of OI manifestations, measuring the functional impact of the many different difficulties and dysfunctions associated with OI constitutes a challenge in clinical practice in reference centers as well as in therapeutic interventions in assistance centers. Standard tools and instruments to evaluate functioning in OI patients provide an efficient, effective alternative method to identify and measure the deficits.⁸ Thus, this

review study aimed to determine which tools and instruments to assess the functioning of OI patients have been reported in the literature.

METHODOLOGY

A systematic review was carried out according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) guidelines.⁹ Longitudinal, cross-sectional, and case control studies of children, adolescents, and adults with OI that presented a functioning assessment were included. Articles were restricted to those in English and Portuguese; however, no publishing period restriction was applied. Commentary articles, letters, books, editorials, communications, opinions, literature reviews, systematic reviews, conference abstracts, and duplicate studies were excluded.

This review considered studies with OI patients, with or without comparison groups. The main results were the instruments used and the number of times they were used to evaluate functioning in OI in protocols, clinical assessments, questionnaires, or reviews of clinical history.

The PICOS (participants, exposure, comparison, outcome, studies) framework was applied with the following structured question: How is functioning evaluated and measured in individuals with OI?

The search strategy was established in the PubMed database using keywords identified in the Medical Subject Headings (MeSH) and Descriptors in Health Science (DeCS) that are related to the topic of interest and the results. The Boolean operator OR was utilized to combine the terms in each PECO concept and the operator AND was used for the different concepts of PECO (participant, exposure, and outcome). A sensible search strategy was adapted to the Embase, Scopus, Web of Science, and Medline

databases. The complete search strategy with the terms that were utilized for each database is described in Table 1. The indexed studies were published prior to April 2020.

Two investigators previously independently analyzed the electronic search by reading the titles and abstracts, looking for any studies that may have fit the eligibility criteria, and marking them as “eligible”, “excluded”, or “uncertain”. Disagreements, if they occurred, were sent to a third reviewer.

The eligible and uncertain articles were fully and independently read by the two reviewers and the inclusion and exclusion criteria were applied. The reasons for the exclusion of the complete texts were recorded.

The following information was extracted from the eligible studies: authors, year published, objective, methodologic design, and outcome and results measures. Blind and independent evaluation of the studies' quality was performed by the two reviewers utilizing a specific form of the Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Tools for cross-sectional and case-control studies (figure 3 and figure 4). The JBI tools are a valid and practical way to evaluate articles, with specific forms for each type of study design.¹⁰

The included articles were stored for data extraction using a standard Excel© sheet (Microsoft Corporation, USA). The data were synthesized in tables according to the nature of the outcome measures. The mean values, frequencies, standard deviations, and p-values were recorded as quantitative results, and when possible, the data were synthesized. No meta-analyses were performed due to the heterogeneity of the data.

RESULTS

After inclusion and exclusion criteria were applied, 18 (13 cross-sectional and 5 case-control studies), all published between 2001 and 2020, were selected. None of the

instruments used in the studies evaluated were developed specifically for individuals with OI.

Study selection is detailed in a flowchart (Figure 1). The studies were split into two tables according to their design: cross-sectional studies (Table 2) and case-control studies (Table 3). In 17 articles (94.4%), OI was classified according to the Sillence classification, and one article classified the patients as Congenita or Tarda based on the time of their first fracture.

Figure 1. Flowchart of study selection strategy.

Ambulation was mainly measured using the Bleck Scale, which classifies the individuals on a progressive performance scale ¹¹. It uses a category system based on patient ambulation, ranging from non-ambulator to full community ambulator) ^{11 12 13 14 15 16 17 18}. Only one study ¹³ also used the Wilson Scale, which classifies subjects into 9 categories, ranging from full and independent mobility to an individual who needs support to sit and does not have mobility ¹³.

Gait kinematic analysis was used in three studies ^{19 20 21}, all of which used motion capture systems with reflexive markers at specific anatomic points and infrared cameras.

Motion capture for kinematic analysis provides a quantitative description of specific moments of the gait cycle, including speed, cadence, length, anatomic segment movement, and force reactions during these moments. A series of instruments were used to perform these assessments, such as force plates, reflexive markers, walkways, and infrared cameras^{19 20 21}.

The Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI) was used in seven studies to measure quantitative functional abilities and assistance required ²². Two studies used the Harter Self-Perception Profile for Children (SPPC) (ENGLBERT et al. 2001)

(TOBOOM et al. 2004), which evaluates children between 6 and 12 years in six categories and children between 12 and 16 years in eight categories that are related to daily and community life.

The Gross Motor Function Measure (GMFM) was used in only one study²². For the GMFM, children are evaluated using a total of 88 items in five domains, with the items representing the motor milestones that interfere in daily life activities and the abilities acquired during typical development.

The Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™) was used in three studies to measure health-related quality of life^{18 23 24}. PedsQL™ is a multidimensional tool that was developed to evaluate physical, mental, and social health. The tool uses adapted forms for each age group. The Physical Functional Core Scale of PedsQL™ evaluates functioning using a progressive score (0-100) evaluated eight activities of daily life, including walking, running, and showering²⁴.

To measure functional abilities, the Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI) and the Gillette Functional Assessment Questionnaire (FAQ) were each administered in two independent studies. PODCI is an instrument that aims to evaluate functioning on a 100-point scale, with higher scores indicating better functioning^{21 25}. The instrument evaluates children in four domains: upper-extremity functioning, transfers and basic mobility, sports and physical function, and comfort/pain, and a global score that is the sum of the mean results of the previous domains. The FAQ, on the other hand, is divided into three subscales: walking subscale I classifies ambulation from 1 to 10, subscale II identifies limitations in walking, and subscale III rates the performance. This tool uses a progressive performance scale that evaluates children's ambulation in different terrains and environments (CAUDILL et al 2010).

Pain was assessed in four studies. Two of them utilized the FACES® instrument²⁴ (CAUDILL et al 2010); one evaluated the frequency at which the children experienced pain in days per month instead of the intensity of the pain¹³; and one study used a scale similar to FACES®, but the name of the instrument was not reported (TOLBOOM et al 2004).

The Short Form 36 Health Survey (SF-36) and the Functional Independence Measure (FIM) were both used one study²⁶. The SF-36 is composed of eight categories, four for physical health and four for mental health, that can be presented both individually or as total score. The FIM evaluates how much assistance, either through auxiliary devices or a caregiver, is needed for the execution of daily life activities²⁶.

To evaluate muscular strength (MS), the Medical Research Council (MRC) protocol, handgrip, and ankle dynamometry were used. The MRC protocol measures strength by manual resistance on standardized muscle groups, with scores between 0 and 5 (with higher scores indicating increased strength)^{15 17}. Two other studies that measured MS utilized the heel-rise test^{21 25}. A dynamometer was used in two studies, one measuring maximal isometric ankle strength and the other measuring maximal isometric grip strength^{16 25}.

Only one instrument, the Fatigue Severity Score (FSS), was used for fatigue evaluation. The FSS uses a progressive score (1 to 7) across nine items that consider the perceived fatigue reported²⁷. Fatigue, pain, and dyspnea were assessed on a 10- point scale¹⁴, as was well-being¹³.

A Brazilian study assessed joint hypermobility using Beighton Hypermobility criteria. This instrument assigns one point each for the abnormal mobility of four bilateral

points (thumbs, elbows, knees, and fingers) and the spine, for a maximum of nine points. Joint hypermobility is present if the score is above five ¹⁷.

DISCUSSION

Functioning does not have a formal definition; however, in this review, we applied the definition of the International Classification of Functioning, Disability, and Health (ICF). The World Health Organization defines functioning as the positive relationship between the individual and the contextual factors (WHO et al 2013).

GAIT AND AMBULATION

The three studies that used gait motion analysis aimed to measure the most common deviations in the OI population compared to typically developed children and assessed children with mild and moderate forms of OI ^{19 20 21}. The studies that performed gait analysis with a motion capture system obtained similar results. All studies found a reduced power peak in children with OI; however, the study by Garman et al. (2019) suggested that this difference is not due to the length of the muscle, based on the measures of the gastrocnemius and gluteus maximus assessed by the muscle tendon lengths method. Two studies presented similar kinematics results, showing that children with different OI types have several gait deviations, higher time in double support, and smaller stride and step length ^{19 20}. The studies by Garman et al. (2019) and Graf et al. (2009) reported similar results; however, more statistically significant results in the study by Garman et al. are likely due to the larger sample size (44 versus 10).

Four of the eight studies used the Bleck scale and evaluated health-related quality of life ¹⁸ ; long-term effects of multidisciplinary treatment with bisphosphonates, rehabilitation, and surgery ¹¹; and functional abilities in childhood ¹² and after in a four-

year longitudinal study¹⁵ and clinical differences between types of OI¹⁷. Scales are a fast, simple, and cheap way to evaluate patients in daily clinical practice and may be preferred by physical therapists and physicians.

The range of motion (ROM) and strength of arms and legs were correlated with ambulation ($r=-0.6$ for ROM of arms and $r=0.8$ for strength of arms, $p<0.001$ for both and $r=-0.6$ for ROM of legs and $r=0.8$ for strength of legs, $p<0.001$ for both), with children having an OI type with a mild manifestation showing better ambulation level¹². Children with mild types of OI have better chances of improve ambulation ability and the Bleck scale score was highly correlated with PEDI mobility domain ($r = 0.78$, $p<0.001$)¹⁵.

Tolboom et al. (2004) did not find significant changes in ambulation levels of children who received spondylodesis surgery, but, like others, did find a correlation between ambulation and the PEDI mobility domain ($r=0.8$, $p=0.002$). The studies by Aström et al. (2002) and Land et al. (2006), which evaluated the use of bisphosphonates in children with OI, found an improvement of their ambulation capacity ($p<0.001$ and $p<0.05$, respectively).

Three other studies had very distinct objectives: one assessed the functional outcomes after Fassier–Duval femoral rodding in children with OI, mostly types III and IV²²; the second aimed to evaluate ankle strength in children with different OI types and investigate whether it correlated with physical function, ambulation, and disability²⁵; and the last study evaluated gait characteristics and functional abilities of children with OI type I using both FAQ and a motion capture system in order to characterize gait in these individuals²¹. The latter two studies, by Caudill et al. (2010) and Graf et al. (2009), compared children with OI with a control group of children with typical development. These two studies evaluated children with type I OI and reported that they had high scores on the FAQ, with the lowest score being 8. Both of these studies used a

control group and aimed to provide a functional assessment of children with OI type I²¹
²⁵. The third study that used FAQ showed an increase in the mean scores that indicate the walking abilities of children (from 2 to 5.8) after Fassier–Duval femoral rodding ($p < 0.05$)
²². The difference between these results and those described above is due to the OI type distribution: While the others observed children with type I OI, Ruck et al. (2011) observed mostly types III and IV individuals ($n = 57$). There was a strong correlation between the FAQ score and plantarflexion and dorsiflexion strength ($r = 0.74$ and $r = 0.76$, respectively, both with $p < 0.001$).

FAQ scores in the subscales II and III, although they are not validated, correspond to limitations in walking ability and gross motor functioning, respectively. Study participants with OI had lower scores in these two subscales, and a correlation between plantar and dorsiflexion was noted in subscale III ($r = 0.62$ and $r = 0.74$, respectively, both with $p < 0.001$)²⁵. These unvalidated subscales are comprised of more complex abilities than ambulation, as is assessed in subscale I. These abilities, which include hopping on one foot and climbing stairs, can be affected by dorsiflexion and plantarflexion strength as well. The formal validation of the subscales could influence the results once the two subscales reported decreased endurance during walking as reported limitation that were followed by weakness and pain.

FUNCTIONAL ABILITIES

Functional abilities were assessed in 8 studies using PEDI, SPPC, PODCI, or GMFM.

PEDI was used in seven studies. In one observational study, PEDI was used as a functional parameter for children with OI and compared with anthropometric measures and other scales¹². In four studies, PEDI was used to evaluate the results of surgical

interventions (Fassier–Duval femoral rodding and spondylodesis)^{14 22} or pharmacological interventions with intravenous pamidronate^{16 28}.

PEDI was utilized in both its complete form^{12 14 15 28} and as independent domains^{11 22 16}. Caregiver assistance was measured in three studies^{12 14 15}. In two studies^{12 15}, children with OI type III had a lower score in the mobility and self-care domains than children with typical development, but none of the children with OI had an alteration in the social function domain. These findings suggest that children with OI develop ways to interact with the environment even with a reduced physical function. PEDI was sensitive enough to demonstrate significant differences during a three-year follow-up in the mobility ($p < 0.005$) and self-care ($p < 0.02$) domains in children with OI type III and in the self-care domain in children with OI type IV ($p < 0.02$). These differences also appeared when caregiver assistance was not evaluated, with the exception of the mobility domain in children with OI type I and IV¹⁵. The lack of a significant difference may be because the scores were already close to normal in these children.

Children with OI type III had, as expected, a lower score in the mobility domain^{12 15 16}. Falk et al. (2003) also suggested that immediately after fractures and surgical intervention are followed by a score decrease of these individuals²⁸. As type III is the most severe manifestation of the disease, surgical intervention and fractures may be more frequent. Only one study was not able to identify an increase in PEDI scores after an intervention, in this case, intravenous bisphosphonates therapy (FALK et al 2003). This could be due to the small sample ($n=6$) and wide age range of the participants (1.8–14.7 years). Two of the other studies also used PEDI in a follow-up with children with OI.

The first, which was conducted from 1984 to 2017, aimed to evaluate the course of multidisciplinary treatment on patients with OI type IV, and the second, conducted from 1996 to 2000, described the clinical and functional changes in individuals with OI.^{11 15}.

The studies that used SPPC primarily aimed to find a correlation between perceived competence and functional abilities/caregiver assistance; however, Tolboom et al. (2004) aimed to evaluate the results before and after spondylodesis.

Only athletic competence and physical appearance remained unchanged after surgical intervention. Engelbert et al. (2001) performed a cross-sectional evaluation using SPPC with the aim of analyzing the perceived competence of children with OI and correlation with several variables, such as strength, ROM, and level of ambulation. Statistically significant differences ($p < 0.05$) were found between children with OI type III and IV in scholastic competence, physical appearance, and friendship, and between children with OI type I and III, a statistically significant difference was found in the romance domain. As children with OI type III are more susceptible to fractures and reduced mobility, they may have not had regular school attendance, which likely restricted their social participation and interaction with their peers.

Ruck et al. (2011) used the GMFM after Fassier–Duval femoral rodding surgery was performed in children with OI who had more than 20° of femoral bowing with the intention of correcting the bone curvature and providing an increase in functional independence. After the surgical procedures, an increase in all domains of the GMFM were observed ($p < 0.05$). Notably, higher weight was associated with lower scores in the standing domain and the global GMFM score. Children with OI type III had a greater post-surgery increase in the crawling domain compared to those with type IV. This may be because heavier bodies need a higher power generation to sustain crawling and could indicate children who are already sedentary or have had a longer period of physical limitation. Regarding the crawling domain, initial scores were already lower in children with OI type III, so any changes were relevant both statistically and clinically.

PODCI was used to search for a correlation between the gait deviations in the mildest form of OI, type I, and the global and specific physical function in two studies²¹²⁵. In the study by Graf et al. (2009), only children with type I were evaluated and compared to a control group. This study aimed to characterize gait deviations and showed that children with OI type I had significantly lower scores in sports and physical functioning than those in the control group. This finding was also observed in another study²⁵, which identified differences in additional domains (pain/comfort, global function, and symptoms, and happiness). The physical functions and global function domains demonstrated a moderate correlation with plantarflexion ($r=0.5$ with $p=0.05$ and $r=0.6$ with $p=0.06$, respectively). The reduced power generation and absorption shown in both studies suggest that anomalies in gait could reduce the functional status.

The SF-36 and FIM were used in only one study, which aimed to evaluate mental and physical health as well as functional independence of OI patients in comparison with reference values from healthy adults in the United States. This study identified physical limitations that may be caused by OI²⁶. The scores for physical functions in the SF-36 were lower than in the healthy population, but there was not a significant difference in emotional function. The FIM revealed that subjects' results were very close to normal, with only 7 of 23 study participants having any deficit. These results reinforce that even with some muscular and bone impairments, patients with OI developed abilities and ways to perform and sustain independence during their lifetime.

QUALITY OF LIFE

The studies that used PedsQL™ aimed to measure health-related quality of life in children with OI. The study by Garganta et al. (2018) focused on the effects of cyclic bisphosphonate in children with type I, III, IV, and VII showed increased physical

functioning initially; however, the values returned to nearly the original values just before the second infusion of bisphosphonates.

In a cross-sectional study, Song et al. (2018) evaluated medication effects as well as pattern of inheritance and the effect of gene mutation (*COL1A1* or *COL1A2*, and whether the mutation was quantitative, related to the amount of collagen in the bone, or qualitative, related to the quality of the collagen in the bone). No significant difference was observed between groups with or without treatment with bisphosphonates, groups with an autosomal dominant or recessive pattern of inheritance, and groups with mutation in *COL1A1* or *COL1A2*. However, children with a qualitative mutation presented significantly lower scores ($p < 0.05$), therefore worse health related quality of life, on all domains of PedsQL™ except for Emotional Functioning. Fracture occurrences were negatively correlated with social and school function. The participants with OI did not achieve the same results as the control group of healthy participants in any domain, but between the OI groups, those with type I scored better in the physical, emotional, and social domains, and no difference was found between those with type IV and III.

Vanz et al. (2018) found that children with severe forms of OI present lower scores than children with a mild manifestation of OI in physical and social functioning ($p < 0.05$). Clinical manifestation was also negatively correlated with physical functioning ($r = -0.38$, $p = 0.006$), and the socioeconomic status was correlated with school functioning ($r = -0.31$, $p = 0.036$).

PAIN

Three of the studies that evaluated pain aimed to assess the repercussions of interventions in people with OI, with one study assessing the effects of a surgical intervention in the spine¹⁴ and the other two evaluating a pharmaceutical intervention with intravenous

bisphosphonates^{13 24}. The last study that utilized instruments to evaluate pain used it to ensure the safety of the individuals during the tests²⁵. Of the four studies that assessed pain, two studies utilized the FACES® scale^{24 25}, one study¹⁴ used a 10 cm visual analog scale, and one study evaluated pain frequency instead of pain intensity¹³. The pain location was recorded in only two studies^{14 25}. Cyclic bisphosphonate proved to be beneficial for pain treatment in children with OI, reducing to 0 the number of days that the patient experienced pain after long exposure ($p < 0.001$)^{(24}. Pain relief was also observed immediately after the first infusion¹³ and after spondylodesis, after which spinal pain decreased as well¹⁴. Tolboom et al. (2004) also established that both oral and intravenous bisphosphonates should be considered. In addition, bisphosphonates therapy should be used before and after surgical intervention¹⁴.

MUSCULAR STRENGTH

Two studies used MS to evaluate gait deviations on individuals with OI type I²¹²⁵, one study used it to verify the effects of cyclic pamidronate on ambulation and functional abilities¹⁶, one study used it to understand the relationship between MS and perceived competence and disability¹², and one to describe clinical characteristics of children with OI¹⁷. MS was measured using four methods: heel-rise test, dynamometry of plantarflexion muscles, hand-grip dynamometer, and the MRC protocol^{12 16 21} (CAUDILL etl. 2010).

Both studies that used the heel-rise test showed differences between the OI and control groups, but only the study by Graf et al. (2009) demonstrated statistically significant differences ($p < 0.05$). Treatment with intravenous pamidronate resulted in a significant difference in MS ($p < 0.05$), demonstrated by an increase of grip force. This difference may be because the pain relief promoted by increased bone mass and bone strength¹⁶. Children with OI type III also presented reduced upper limb strength

compared with those with types I and IV; in addition, children with type I showed higher strength in lower limbs than children with type III and IV ¹⁷.

A series correlating MS with functioning and ambulation was described by Engelbert et al. (2001). Ambulation was correlated with the MS of both upper and lower extremities ($r=0.8$, $p<0.001$ in both variables), and upper limb strength also showed a correlation with self-care functioning ²⁵. A possible reason why plantarflexion dynamometry did not reveal a significant difference is that children with type I already have improved walking ability compared to children with other OI types, close to that of typically developed children.

FATIGUE

The study by Harservoort et al. (2020) was the only study that used the FSS. In this study, 90 subjects with the most common forms of OI were evaluated to measure the impact of perceived fatigue on quality of life and to compare perceived fatigue in individuals with OI and two other case-controls studies. Individuals with OI scored higher on the FSS than two control cohorts of Dutch and US individuals. Mean scores higher than 5.1 indicate severe fatigue and those between 4 and 5 indicate borderline fatigue.

The mean score of the OI group was in the range indicating borderline fatigue. In addition, a significant difference was observed between men and women regarding how disabling fatigue was in their routine (statement 8 of the FSS). Women showed a higher score in all statements except for the first one, but the total score of FSS did not show significant differences between genders. There were no differences identified between study participants with different types of OI, although those with type III scored lower than those with type IV and higher than those with type I. Children with OI type III could be less active, and as FSS is a perceived fatigue scale, their lower scores on the FSS could

be because these children could not physically exert themselves enough to feel the effects of fatigue.

CONCLUSION

Twenty-one instruments and tools were used to evaluate the functioning of OI patients in the literature reviewed, but none of these were specifically developed for the OI population. Many instruments measure functioning by evaluating the activities performed during daily living and how much assistance is required in daily activities. Notably, these instruments do not consider environmental factors as components of functioning. The most commonly used instrument was the Bleck Scale, likely due to its low cost and easy application. PEDI was the most commonly used multidomain instrument. There remains a need for the development of a tool that considers particularities of patients with OI, such as fractures and the fear of new fractures, deformities, muscular weakness, and functional independence. A specific tool could identify specific impairments, disabilities, and necessities of the population with OI and so therapists and physicians could develop strategies that fit in their needs.

CLINICAL MESSAGES

Decision making about instruments and tools during the evaluation of OI it is a critical moment that influence the rehabilitation process.

Both evaluation and treatment should be focused on development of abilities and motor milestones rather than clinical markers only

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) and Dentistry Faculty for support the authors.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

FUNDING

Both ACNF and TMF are supported by National Council for Scientific and Technological Development

References

1. WHO. World Health Organization. A Practical Manual for using the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). 2013.
2. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2016;387(10028):1657-1671. doi:10.1016/S0140-6736(15)00728-X.
3. Alkhiary YM, Ramzan A, Ilyas M, et al. WES analysis identifies a missense variant in COL1A2 gene which causes osteogenesis imperfecta type IV in a family from Saudi Arabia. *Journal of Musculoskeletal Surgery and Research*. 2017; 1(2): 33-38. doi:10.4103/jmsr.jmsr_26_17.
4. Sillence DO, Rimoin DL, Danks DM. Clinical variability in osteogenesis imperfecta-variable expressivity or genetic heterogeneity. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1979;15(5B):113-129.
5. Palomo T, Vilaça T, Lazaretti-Castro M. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(6):381-388. doi:10.1097/MED.0000000000000367.
6. Harrington J, Sochett E, Howard A. Update on the Evaluation and Treatment of Osteogenesis Imperfecta. *Pediatric Clinics Of North America*. 2014;61(6):1243-1257. DOI: 10.1016/j.pcl.2014.08.010.
7. Gil JA, DeFroda SF, Sindhu K, et al. Challenges of Fracture Management for Adults With Osteogenesis Imperfecta. *Orthopedics*. 2017;40(1):e17-e22. doi:10.3928/01477447-20161006-04.

8. Mueller B, Engelbert R, Baratta-Ziska F, et al. Consensus statement on physical rehabilitation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Orphanet Journal Of Rare Diseases*. 2018;13(1). doi:10.1186/s13023-018- 0905-4.
9. Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews*. 2015; 4(1). DOI: 10.1186/2046-4053-4-1
10. Zeng X, Zhang Y, Kwong JS, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review. *Journal of evidence-based medicine*. 2015; 8(1):2-10. doi:10.1111/jebm.12141.
11. Trejo P, Palomo T, Montpetit K, et al. Long-term follow-up in osteogenesis imperfecta type VI. *Osteoporosis International*. 2017; 28(10):2975-2983. doi:10.1007/s00198-017-4141-x.
12. Engelbert RH, Gulmans VA, Uiterwaal CS, et al. Osteogenesis imperfecta in childhood: perceived competence in relation to impairment and disability. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 2001; 82(7): 943-948. doi:10.1053/apmr.2001.23889.
13. Åström E, Söderhäll S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Archives of disease in childhood*. 2002; 86(5): 356-364. doi:10.1136/adc.86.5.356
14. Tolboom N, Cats EA, Helders PJM, et al. Osteogenesis imperfecta in childhood: effects of spondylodesis on functional ability, ambulation and perceived competence. *European Spine Journal*. 2004; 13(2):108-113. doi:10.1007/s00586-003-0574-3.
15. Engelbert RH, Uiterwaal CS, Gerver WJ, et al. Osteogenesis imperfecta in childhood: impairment and disability. A prospective study with 4-year follow-up. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2004; 85(5):772-778. doi:10.1016/j.apmr.2003.08.085.
16. Land C, Rauch F, Montpetit K, et al. Effect of intravenous pamidronate therapy on functional abilities and level of ambulation in children with osteogenesis

- imperfecta. *The Journal of pediatrics*. 2006; 148(4):456-460.doi:10.1016/j.jpeds.2005.10.041.
17. Brizola E, Staub ALP, Félix TM. Muscle Strength, Joint Range of Motion, and Gait in Children and Adolescents With Osteogenesis Imperfecta. *Pediatric Physical Therapy*: 26, issue 2 (2014) doi: 10.1097/PEP.0000000000000042
 18. Vanz AP, Van de Sande Lee J, Pinheiro B, et al. Health-related quality of life of children and adolescents with osteogenesis imperfecta: a cross-sectional study using PedsQL™. *BMC Pediatr* 18, 95 (2018). doi: 10.1186/s12887-018-1077-z
 19. Badhyal S, Dhole SR, Gopinathan NR, et al. Kinetic and kinematic analysis of gait in type IV osteogenesis imperfecta patients: A comparative study. *Indian journal of orthopaedics*. 2019; 53:560-566. DOI: 10.4103/ortho.IJOrtho_291_18.
 20. Garman CR, Graf A, Krzak J, et al. Gait deviations in children with osteogenesis imperfecta type I. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2019; 39(8):e641-e646. doi:10.1097/BPO.0000000000001062.
 21. Graf A, Hassani S, Krzak J, et al. Gait characteristics and functional assessment of children with type I osteogenesis imperfecta. *Journal of Orthopaedic Research*. 2009; 27(9):1182-1190. doi:10.1002/jor.20871.
 22. Ruck J, Dahan-Oliel N, Montpetit K, et al. Fassier–Duval femoral rodding in children with osteogenesis imperfecta receiving bisphosphonates: functional outcomes at one year. *Journal of children's orthopaedics*. 2011; 5(3):217-224. doi:10.1007/s11832-011-0341-7.
 23. Song Y, Zhao D, Li L, et al. Health-related quality of life in children with osteogenesis imperfecta: a large-sample study. *Osteoporosis International*. 2019; 30(2):461-468. doi:10.1007/s00198-018-4801-5.
 24. Garganta MD, Jaser SS, Lazow MA, et al. Cyclic bisphosphonate therapy reduces pain and improves physical functioning in children with osteogenesis imperfecta. *BMC musculoskeletal disorders*. 2018; 19(1): 344. doi:10.1186/s12891-018-2252-y.

25. Caudill A, Flanagan A, Hassani S, et al. Ankle strength and functional limitations in children and adolescents with type I osteogenesis imperfecta. *Pediatric physical therapy*. 2010; 22(3):288-295. doi:10.1097/PEP.0b013e3181ea8b8d.
26. Widmann RF, Laplaza JF, Bitan FD, et al. Quality of life in osteogenesis imperfecta. *International orthopaedics*. 2002; 26(1): 3-6. doi:10.1186/1477-7525-12-54.
27. Harsevoort AG, Gooijer K, van Dijk FS, et al. Fatigue in adults with Osteogenesis Imperfecta. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2020; 21(1):1-6. doi:10.1186/s12891-019-3000-7.
28. Falk MJ, Heeger S, Lynch KA, et al. Intravenous bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Pediatrics*. 2003; 111(3):573-578. doi:10.1542/peds.111.3.573.

Table 1. Database-specific search terms

Databases	Search descriptors	Number of articles
PubMed	Osteogenesis imperfecta AND evaluation AND rehabilitation	406
Embase	'osteogenesis imperfecta' AND evaluation AND rehabilitation (tw:(osteogenesis imperfecta)) AND (tw:(evaluation))	32
Medline	AND (tw:(rehabilitation))	53
Web of Science	Osteogenesis Imperfecta AND Evaluation AND rehabilitation	10
Scopus	(ALL (osteogenesis AND imperfecta)) AND ALL (evaluate) AND ALL (rehabilitation))	214

Table 2. Cross-Sectional Studies

Authors (year)	Sample	OI Type	Objective	Evaluation
Harsevoort et al. (2020)	61 women and 38 men between 19 and 80 years	Type I - 72 Type III - 13 Type IV - 14	Investigate the effects of fatigue in functioning	-Fatigue severity score
Song et al. (2019)	88 boys and 50 girls, between 2 and 18 years and 88 boys 50 girls with a mean age of 10.5 years as a control	Type I-73 Type III-30 Type IV-35	To compare health-related quality of life scale score with a health population	-PedsQI™ Chinese version
Vanz et al. (2018)	29 boys and 23 girls with mean age of 11.2 years	Type I - 26 Type III - 12 Type IV – 13 Type V - 1	Investigate health related quality of live in children with OI	-PedsQL™ -ABEP -Bleck Scale
Garganta et al. (2018)	14 boys and 8 girls between 2 and 21 years	Type I - 8 Type III - 7 Type IV - 6 Type VIII - 1	Verify the cyclic pamidronate effects in self- reported pain and functioning	-FACES® -PedsQL™

Trejo et al. (2017)	10 boys and 3 girls between 10 months and 14 years	Type IV - 13	Evaluate rehabilitation, bisphosphonates, and surgical intervention effects in individuals with OI type IV	-PEDI -Bleck Scale
Brizola et al. (2014)	30 boys and 32 girls, between 2 and 14 years	Type I - 31 Type III - 9 Type IV - 22	Describe functional and clinical aspects of OI children	-Beighton hipermobility scale -Bleck Scale -MRC
Ruck et al. (2011)	28 boys and 32 girls, between 1 year and 11 years	Type I - 2 Type III - 30 Type IV - 27 Type VI - 1	To examine the functional outcomes after 1 year of Fassier-Duval femoral rodding procedure	-FAQ -GMFM -PEDI
Engelbert et al. (2004)	24 boys and 25 girls, between 5.2 and 19.4 years	Type I - 22 Type III - 13 Type IV - 14	Verify ROM, MS, functional abilities, caregiver assistance, and ambulation level in a four years follow-up.	-PEDI -Bleck Scale

Tolboom et al. (2004)	5 boys and 6 girls, between 10.5 and 17.9 years	Type I – 1 Type III – 6 Type IV - 4	Evaluate spondylodosis's effect in the spinal curve, functional outcome, ambulation, and perceived competence	- Bleck Scale -PEDI -SPPC
Falk et al. (2003)	3 boys and 3 girls	Type I – 1 Type III – 3 Type IV - 2	Comprove Glorieux et al. Protocol efficacy in severe to moderate OI children treatment	- PEDI
Aström et al. (2002)	28 children between 0.6 and 18 years	Type I - 6 Type III - 10 Type IV - 12	Confirm intravenous bisphosphonates infusion benefits during a long exposure	-Wellbeing (0 to 10 points) -Pain evaluated by Questionnaire - Wilson Scale (not publish) Bleck Scale
Widmann et al. (2002)	9 men and 21 women,	-Congenita: the first fracture	Evaluate physical and mental health in adults with OI	-SF-36 -FIM

	between 20 and 50 years	diagnosed before or during the birth -Tarda: first fracture before birth		
Engelbert et al. (2001)	20 boys and 20 girls, between 8 and 16 years	Type I – 17 Type III - 11 Type IV - 12	To examine perceived competence between patients with different OI types	-MRC -PEDI -Bleck Scale -SPPC

Table 3. Case-Control Studies

Authors (year)	Sample	OI Type	Objective	Evaluation
Badhyal et al. (2019)	5 children with a mean age of 7.8 years and 6 controls with a mean age of 9 years	Type IV-5	To compare children with OI type IV gait with the same age control group	-Motion capture gait analysis
Garman et al. (2019)	44 children with OI type I mean age of 11.7 and 30 controls with typical development with a mean age of 9.54 years	Type I-44	Describe gait deviations in children with OI type I	Motioncapture gait analysis
Caudillet al. (2010)	20 children between 6 and 18 years and 20 controls between 6 and 17 years	Type I-20	To determine if children with OI presents reduced MS and if it's related to the physical function and ambulation	-Heel-rise test and ankle isometric dynamometer -PODCI -FAQ - FACES®
Graf et al. (2009)	6 boys and 4 girls with a mean age of 12.4 years and 22 and 13 boys and 9 girls	Type - 10	To characterize the gait and functional abilities of children with OI Type I	-Motion capture gait analysis -Heel-rise test

	with a mean age of 10.3 years as controls			and ankle isometric dynamometry -PODCI -FAQ
Land et al. (2006)	29 boys and 30 girls with a mean age of 6.1 years and controls matched by sex, age, and OI type	Type I-24 Type III-39 Type IV-56	Evaluate the effects of intravenous pamidronate in gait, functional abilities, and MS	-PEDI; -Bleck Scale -Hand-Grip dynamometer

Figure 1. Fluxogram of the process of review.

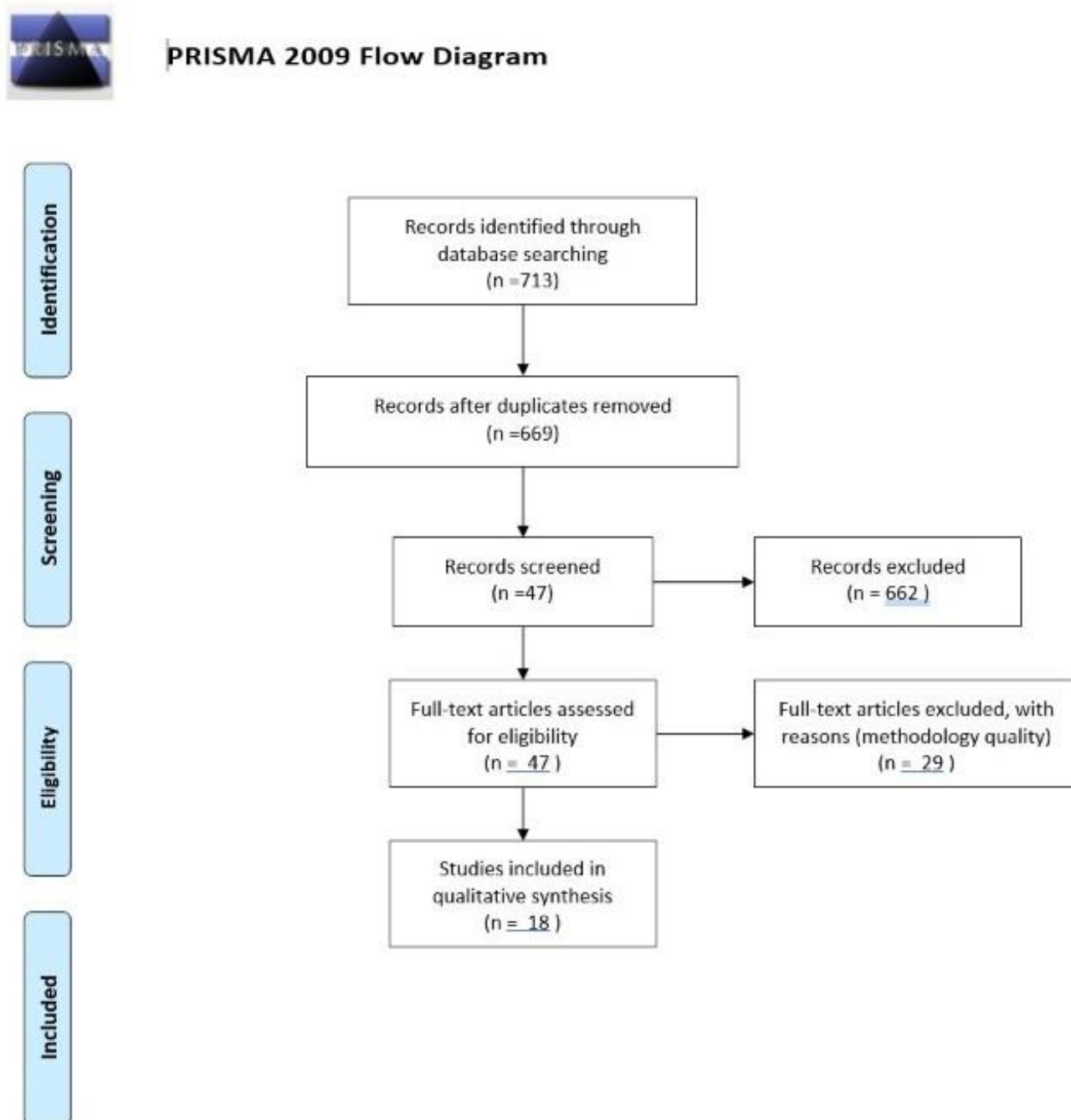


Figure 2. PRISMA checklist.

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	3
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	4
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	3
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	4
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	4
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	4
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	4-5
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	4-5
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	4
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	5
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	5

Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	NA
----------------------	----	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	5
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	NA
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	5-6
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	5-6
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	5
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	6
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	NA
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	NA
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	NA
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	6-8
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	18-19
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	18-19
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	1

Figure 3. Joanna Briggs Institute appraisal tool for cross-sectional studies

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR ANALYTICAL CROSS SECTIONAL STUDIES

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the study subjects and the setting described in detail?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

Figure 4. Joanna Briggs Institute appraisal tool for case-control studies

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR CASE CONTROL STUDIES

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the groups comparable other than the presence of disease in cases or the absence of disease in controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were cases and controls matched appropriately?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were the same criteria used for identification of cases and controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Was exposure measured in a standard, valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Was exposure measured in the same way for cases and controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were outcomes assessed in a standard, valid and reliable way for cases and controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was the exposure period of interest long enough to be meaningful?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (including reason for exclusion)

8. Considerações Finais

Dificuldades na condução deste estudo devido a pandemia de COVID-19 impactaram os resultados obtidos. A coleta de dados precisou ser interrompida durante o seguimento do estudo impossibilitando atingir o tamanho amostral calculado e levando a inclusão de somente um indivíduo com OI tipo III.

Entretanto, os dados coletados permitiram a análise de resultados desta pesquisa que foram compilados dentro do Artigo Original.

Esses dados demonstram que crianças com OI apresentam força de preensão palmar menores quando comparado ao grupo com desenvolvimento típico, demonstrando alterações musculares intrínsecas. Quando comparados de acordo com a gravidade da OI observamos uma menor força muscular nos casos moderados/graves. Estes dados são similares ao observados na densidade mineral óssea, onde casos moderados/grave apresentam maior fragilidade óssea.

Entretanto, apesar de apresentarem baixa estatura, alteração de mobilidade, fraqueza muscular e densidade mineral óssea diminuída os resultados demonstram uma capacidade de realizar atividades diárias e atingir a independência plena. Ressalta-se também que o ambiente, o estímulo e tratamento podem influenciar nesses resultados e na condição de saúde da pessoa com OI.

Em relação a revisão sistemática da literatura, a escassez de ensaios clínicos randomizados e não randomizados que tratem da intervenção fisioterapêutica foi uma das barreiras encontradas. Outro fator que dificultou a coleta de informações foi a ausência de um instrumento específico para as necessidades da população com OI.

Estudos futuros com amostras maiores e grupos mais heterogêneos são necessários.

Anexo 1. Termo De Consentimento Livre e Esclarecido para Responsáveis (TCLE)
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA
RESPONSÁVEIS (TCLE)

Nº do projeto GPPG ou CAAE 15257519.0.0000.5327

Título do Projeto: Título do Projeto: Avaliação da Funcionalidade de Crianças e Adolescentes com Osteogênese Imperfeita

A pessoa pela qual você é responsável está sendo convidada a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar a funcionalidade, desenvolvimento e habilidades de indivíduos com osteogênese imperfeita. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes:

Responder a três questionários sobre dor, questões sociais e habilidades. O tempo de resposta é cerca de 25 minutos.

Autorizar a consulta ao seu prontuário para verificação de registros e resultados de exames relacionados a esta pesquisa.

Realizar testes de avaliação motora, sendo eles o teste de Força Muscular, através de um dinamômetro de preensão, apertando com a mão um gatilho e mensurada a força que foi aplicada, Teste de Equilíbrio, onde serão requisitadas algumas tarefas como ficar em pé, manter apoio em apenas um pé e levantar e sentar de uma cadeira e Teste de Hiper mobilidade, onde serão observadas se as articulações realizam movimento além dos esperados, conforme apresentado na escala de Beighton.

Os possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa são o tempo de resposta aos questionários, possibilidade de quebra de confidencialidade dos dados, e ocorrência de dor após a realização dos testes de avaliação motora.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são indiretos e incluem o aumento do conhecimento sobre a funcionalidade e habilidades bem como as condições cinético-funcionais, relacionadas ao movimento e habilidades motoras, de pessoas com osteogênese imperfeita, possibilitando o desenvolvimento de novas técnicas e tratamentos para essas pessoas.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Dr.^a Temis Maria Félix ou Arthur Cherem Netto Fernandes, pelo telefone

(51) 33598011, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2229, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do Participante

Assinatura

Nome do Pesquisador

Assinatura

Local e Data: _____

Anexo 2. Termo De Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

Nº do projeto GPPG ou CAAE 15257519.0.0000.5327

Título do Projeto: Avaliação da Funcionalidade de Crianças e Adolescentes com Osteogênese Imperfeita

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar a funcionalidade, desenvolvimento e habilidades de indivíduos com osteogênese imperfeita. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Genética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes:

responder a três questionários sobre dor, questões sociais e habilidades. O tempo de resposta é cerca de 25 minutos.

autorizar a consulta ao seu prontuário para verificação de registros e resultados de exames relacionados a esta pesquisa.

realizar testes de avaliação motora, sendo eles o teste de Força Muscular, através de um dinamômetro de preensão, apertando com a mão um gatilho e mensurada a força que foi aplicada, Teste de Equilíbrio, onde serão requisitadas algumas tarefas como ficar em pé, manter apoio em apenas um pé e levantar e sentar de uma cadeira e Teste de Hiper mobilidade, onde serão observadas se as articulações realizam movimento além dos esperados, conforme apresentado na escala de Beighton.

Os possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa são o tempo de resposta aos questionários, possibilidade de quebra de confidencialidade dos dados, e ocorrência de dor após a realização dos testes de avaliação motora.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são indiretos e incluem o aumento do conhecimento sobre a funcionalidade e habilidades bem como as condições cinético-funcionais, relacionadas ao movimento e habilidades motoras, de pessoas com osteogênese imperfeita, possibilitando o desenvolvimento de novas técnicas e tratamentos para essas pessoas.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Dr.^a Temis Maria Félix ou Arthur Cherem Netto Fernandes, pelo telefone

(51) 33598011, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2229, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do Participante

Assinatura

Nome do Pesquisador

Assinatura

Local e Data: _____

Anexo 3. Questionário de dados de identificação e fatores biopsicossociais

Nome: _____

Data de Nascimento: _____

Idade: _____

Data de preenchimento do protocolo:

Sexo: _____

Cidade que reside: _____

Tipo da doença: Tipo I () Tipo II () Tipo III () Tipo IV () Tipo V ()

Escolaridade: _____

Com qual idade ocorreu sua primeira fratura? Em qual parte do corpo?

Quantas fraturas já sofreu? Locais das fraturas:

Quando foi a última fratura? Em qual parte do corpo?

Tratamento com bisfosfonatos: () não () sim, qual? _____

Já realizou alguma cirurgia ortopédica: () não () sim

Local da cirurgia: _____

Procedimento realizado: _____

Quantas cirurgias? _____

Realiza tratamento fisioterapêutico? _____

Prática alguma atividade física/esporte? Quantas horas por semana?

Anexo 4. Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL
HCPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da funcionalidade de crianças e adolescentes com Osteogênese Imperfeita

Pesquisador: Têmis Maria Félix

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15257519.0.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.503.536

Apresentação do Projeto:

A Osteogênese Imperfeita é uma doença rara que atinge cerca de 1 a cada 10.000 a 20.000 recém nascidos, de origem genética, relacionada a produção de colágeno tipo I, afetando a densidade e qualidade do tecido ósseo, bem como ligamentos e músculos. Essas alterações levam a fraturas de repetição e deformidades que podem repercutir na funcionalidade e desenvolvimento de crianças e adolescentes, dificultando ou até impedindo a execução de atividades de vida diária. Requer um tratamento complexo, onde é necessária uma ação multidisciplinar para lidar com as repercussões que afetam a funcionalidade desse indivíduo. O HCPA é Centro de Referência para tratamento de Osteogênese Imperfeita tendo em seu registro em torno de 200 casos de 130 famílias não relacionadas. Sabe-se que além da fragilidade óssea, indivíduos com OI apresentam também fraqueza muscular. Entretanto há uma escassez de estudos na literatura sobre a funcionalidade dos indivíduos com OI, sendo necessários estudos adicionais.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral:

Avaliar funcionalidade de crianças e adolescentes com osteogênese imperfeita.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cep@hcpa.edu.br