

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
DOUTORADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

BRUNA DE SOUZA PINHEIRO

**AVALIAÇÃO CARDIOPULMONAR EM PACIENTES COM OSTEOGÊNESE  
IMPERFEITA**

Porto Alegre  
2019

BRUNA DE SOUZA PINHEIRO

**AVALIAÇÃO CARDIOPULMONAR EM PACIENTES COM OSTEOGÊNESE  
IMPERFEITA**

A apresentação desta tese é requisito parcial para título de doutor do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Professora Têmis Maria Félix

Porto Alegre

2019

### CIP - Catalogação na Publicação

Pinheiro, Bruna  
AVALIAÇÃO CARDIOPULMONAR EM PACIENTES COM  
OSTEOGÊNESE IMPERFEITA / Bruna Pinheiro. -- 2019.  
94 f.  
Orientadora: Têmis Maria Félix.

Tese (Doutorado) -- 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, 2019.

1. Osteogênese omperfeita. 2. Genética. 3. Função  
pulmonar. 4. Ecocardiograma. I. Félix, Têmis Maria,  
orient. II. Título.

BRUNA DE SOUZA PINHEIRO

**AVALIAÇÃO CARDIOPULMONAR EM PACIENTES COM OSTEOGÊNESE  
IMPERFEITA**

A apresentação desta tese é requisito parcial para título de doutor do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Professora Têmis Maria Félix

Porto Alegre, 13 de novembro de 2019

BANCA EXAMINADORA:

---

Prof. Dr. Juan Clinton Llerena Junior  
Instituto Nacional Fernandes Figueira – Fiocruz (Rio de Janeiro – RJ)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Teresa Vieira Sanseverino  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Lavínia Schuler – Faccini  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

## **APRESENTAÇÃO**

Conforme formato requerido pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, esta tese está dividida em: Introdução, Revisão da Literatura, Justificativa, Objetivos, Referências Bibliográficas, Artigos científicos, Conclusões, Perspectivas e Apêndices.

Este trabalho foi desenvolvido no Serviço de Genética Médica, em parceria com o Serviço de Pneumologia e Cardiologia, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), e financiado pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do HCPA. A aluna recebeu bolsa de estudos concedida pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. A pesquisa apresentada neste trabalho está incluída em um estudo aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA, sob o número 15-0602.

## **AGRADECIMENTOS**

À UFRGS pelo ensino de excelência e pela oportunidade de qualificação profissional.

À Prof. Dra. Têmis Félix, pela confiança, oportunidade e dedicação na realização do trabalho. Muito obrigada por compartilhar experiências profissionais tão enriquecedoras, serei eternamente grata pelo crescimento profissional.

As Dras. Simone Fagundes, Angela Jonh e Patrícia Barrios pela disposição em realizar as avaliações respiratórias e contribuir com este trabalho.

À equipe do serviço de pneumologia e laboratório do sono, especialmente aos queridos Fernanda Belmonte, Renata Zanolla, Rejane Tambeiro e Julio Salvador por sempre estarem dispostos e disponíveis a me ajudar a realizar as avaliações.

Ao Ramiro, meu maior incentivador e companheiro; pelo apoio, paciência, amor e disposição em me ajudar sempre.

À minha família, meus pais e meus irmãos, pelo apoio, torcida, amor e incentivo em todos os momentos da minha vida.

À colega Marina Zambrano, pela amizade e suas palavras acolhedoras.

Às minhas queridas colegas de CPC, Tássia Tonon, Fernanda Bitencourt e Evelise Brizola por tornarem os dias mais leves e agradáveis.

À equipe do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre por estes anos de ensinamento

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela bolsa concedida.

A todos os pacientes, meus sinceros agradecimentos.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma doença genética do tecido conjuntivo caracterizada por fragilidade óssea causada principalmente por variantes patogênicas nos genes do colágeno I (*COL1A1/COL1A2*). Achados extra esqueléticos, como complicações cardíacas e pulmonares, são geralmente considerados características secundárias significativas. **OBJETIVOS:** Avaliar a função cardiopulmonar e o padrão ventilatório dos indivíduos com OI em acompanhamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **MÉTODOS:** Foi realizado um estudo em pacientes pediátricos e adultos atendidos no ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Dados clínicos foram obtidos nas consultas ambulatoriais. A avaliação ecocardiográfica dos pacientes pediátricos foi realizada de maneira transversal e controlada. O estudo ecocardiográfico em adultos foi transversal. Um estudo de coorte prospectivo foi utilizado na avaliação respiratória sendo avaliada em dois momentos (inclusão e reavaliação após 12 meses). Foram feitas avaliação, através da espirometria. As pressões inspiratórias e expiratórias foram medidas através da manovacuometria. Os pacientes que eram capazes de deambular realizaram o teste de caminhada dos seis minutos (TC6M) para determinar a capacidade funcional do exercício. **RESULTADOS:** Na avaliação cardíaca em **crianças**, 54 crianças com OI e 54 controles foram incluídas. O grupo OI apresentou valores significativamente maiores de diâmetro aórtico (DA), diâmetro do átrio esquerdo (DAE), diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE), diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSFVE) e diâmetro do ventrículo direito (DVD) em comparação com o grupo controle. Todos os indivíduos eram assintomáticos para manifestações clínicas cardíacas, porém 26 (48,1%) dos casos apresentavam insuficiência tricúspide fisiológica, nos controles, esse achado foi observado em oito indivíduos (31,5%) ( $p < 0,001$ ). Na avaliação do ecocardiograma em **adultos**, trinta e seis adultos com OI foram avaliados. O grupo OI moderada-grave apresentou área de superfície corporal significativamente menor que o OI leve (1,60 vs. 1,32 m<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ )). A DAE foi significativamente maior no grupo OI leve quando comparado com OI moderada-grave (3,40 vs. 3,09 cm,  $p = 0,020$ ). Todos os pacientes eram assintomáticos para alterações cardíacas, porém regurgitação valvar, sem alteração estrutural específica, foi observada em 29 (80,6%) indivíduos com OI. Já na avaliação respiratória, cinquenta e seis pacientes (**pediátricos e adultos**) foram incluídos no estudo. O grupo OI apresentou maiores valores médios absolutos de CVF (2,43 vs. 2,55 L,  $p < 0,001$ ), VEF1 (2,17 vs. 2,26,  $p < 0,001$ ) e MEF75 (4,91 vs. 5,18,  $p = 0,006$ ) na reavaliação após um ano do exame. As distâncias médias percorridas no TC6M foram significativamente maiores no grupo OI – 1 em relação ao grupo OI – 3/8 (255,7 vs. 519,8 m,  $p = 0,006$ ) na avaliação. **CONCLUSÃO:** Este estudo demonstra a importância de se realizar avaliações cardiopulmonares em pacientes com Osteogênese imperfeita. De modo geral, os pacientes pediátricos apresentaram função cardíaca dentro dos padrões de normalidade, entretanto medidas como DA, DAE, DDFVE, DSFVE e DVD foram superiores que seus controles, além disso, 48,1% dos casos apresentaram regurgitação tricúspide fisiológica. Nos adultos também observamos uma função cardíaca dentro dos padrões de normalidade, mas as alterações no VE e dilatação da aorta pareciam ser mais pronunciadas nos tipos mais graves de OI em comparação aos leves.

**Palavras-chave:** Osteogênese imperfeita. Criança. Adulto. Pulmão. Coração.



## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Osteogenesis Imperfecta (OI) is a genetic disease of the connective tissue characterized by bone fragility caused mainly by pathogenic variants in collagen I genes (COL1A1/COL1A2). Extraskeletal findings, such as cardiac and pulmonary complications, are generally considered to be significant secondary features. **OBJECTIVES:** To evaluate the cardiopulmonary function and the ventilatory pattern of individuals with OI being followed up at the Hospital de Clinicas de Porto Alegre. **METHODS:** A study was carried out in pediatric and adult patients treated at the outpatient clinic of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre. Clinical data were obtained from outpatient consultations. The echocardiographic assessment of pediatric patients was performed in a cross-sectional and controlled manner. The echocardiographic study in adults was cross-sectional. A prospective cohort study was used in the respiratory assessment, which was evaluated in two moments (inclusion and reassessment after 12 months). Assessment was performed using spirometry. Inspiratory and expiratory pressures were measured using manovacuometry. Patients who were able to walk performed the six-minute walk test (6MWT) to determine the functional capacity of the exercise. **RESULTS:** In the cardiac evaluation in children, 54 children with OI and 54 controls were included. The OI group had significantly higher values of aortic diameter (LA), left atrial diameter (LAD), left ventricular end-diastolic diameter (LVDD), left ventricular end-systolic diameter (LVSD) and right ventricular diameter (LVD) in comparison with the control group. All individuals were asymptomatic for clinical cardiac manifestations, but 26 (48.1%) of the cases had physiological tricuspid insufficiency, in controls, this finding was observed in eight individuals (31.5%) ( $p < 0.001$ ). In evaluating the echocardiogram in adults, thirty-six adults with OI were evaluated. The moderate-severe OI group had significantly lower body surface area than the mild OI (1.60 vs. 1.32 m<sup>2</sup> ( $p < 0.05$ )). The LAD was significantly higher in the mild OI group when compared to the moderate-OI group. severe (3.40 vs. 3.09 cm,  $p = 0.020$ ). All patients were asymptomatic for cardiac alterations, but valvular regurgitation, without specific structural alteration, was observed in 29 (80.6%) individuals with OI. In the respiratory evaluation, fifty-six patients (pediatrics and adults) were included in the study. The OI group had higher mean absolute values of FVC (2.43 vs. 2.55 L,  $p < 0.001$ ), FEV1 (2.17 vs. 2.26,  $p < 0.001$ ) and MEF75 (4.91 vs. 5.18,  $p = 0.006$ ) in the reassessment after one year of the exam. The mean distances covered in the 6MWT were significantly greater in the OI - 1 group compared to the OI group - 3/8 (255.7 vs. 519.8 m,  $p = 0.006$ ) in the assessment. **CONCLUSION:** This study demonstrates the importance of performing cardiopulmonary assessments in patients with Osteogenesis imperfecta. In general, pediatric patients had cardiac function within normal limits, however measures such as AD, LAD, DDFVE, DSFVE and DVD were superior to their controls, in addition, 48.1% of the cases had physiological tricuspid regurgitation. In adults, we also observed cardiac function within normal limits, but changes in LV and aortic dilation seemed to be more pronounced in more severe types of OI compared to mild ones.

**Keywords:** Osteogenesis imperfecta. Children. Adult. Lung, Heart.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### Corpo da tese

- Figura 1 – Passos críticos na biossíntese do colágeno tipo I e indicação de genes conhecidamente envolvidos na OI.....23
- Figura 2 – Modelo de mecanismo de ação do tratamento com bisfosfonato.....26

### Artigo III

#### Versão em Português

- Figura 1 – Distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) (m).....72

## LISTA DE TABELAS

### Corpo da tese

Tabela 1 – Classificação da OI de acordo com o gene	
.....	19

### Artigos

#### Artigo I

Tabela 1 – Characteristics of patients with osteogenesis imperfecta and control subjects.....	45
Tabela 2 – Echocardiographic measurements of subjects with osteogenesis imperfecta and control.....	46
Tabela 3 – Echocardiographic measurements of osteogenesis imperfeta type 1 and 3/4/5 compared to their matched controls.....	46

#### Artigo II

Tabela 1 – Characteristics of patients with osteogenesis imperfecta (OI).....	58
Tabela 2 – Echocardiographic measurements of OI type 1 compared to 3/4/5 and measurements corrected for BSA.....	59

#### Artigo III

##### Versão Português

Tabela 1 – Características de indivíduos com osteogênese imperfeita (OI).....	69
Tabela 2 – Teste de função pulmonar de pacientes com osteogênese imperfeita (OI) realizados em avaliação e reavaliação após um ano de observação.....	70
Tabela 3 – Resultado do teste de caminhada dos seis minutos de acordo com o tipo de OI.....	71

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AD	Autossômico Dominante
ANOI	Associação Nacional de Osteogênese Imperfeita
AR -	Autossômico Recessivo
BPs	Bisfosfonatos
Ca	Cálcio
Cm	Centímetros
Cm <sup>2</sup>	Centímetros Quadrados
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CROI	Centro de Referência em Osteogênese Imperfeita
CVF	Capacidade Vital Forçada
DA	Diâmetro da Aorta
DAE	Diâmetro Átrio Esquerdo
DDFVE	Diâmetro Diastólico Final Ventrículo Esquerdo
DSFVE	Diâmetro Sistólico Final Ventrículo Esquerdo
DI	Dentinogênese Imperfeita
DMO	Densidade Mineral Óssea
DP	Desvio Padrão
DVD	Diâmetro Ventrículo Direito
DXA	<i>Dual Energy X- Ray Absorptiometry</i>
EA	Esclera Azulada
F	Feminino
FA	Fosfatase Alcalina
FC	Frequência Cardíaca
FE	Fração de Ejeção
FR	Frequência Respiratória
g	gramas
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Kg	Quilogramas
M	Masculino
MS	Ministério da Saúde
OI	Osteogênese Imperfeita
OMS	Organização Mundial da Saúde

PD	Pamidronato Dissódico
PE máx	Pressão Expiratória Máxima
PE máx	Pressão Inspiratória Máxima
PFE	Pico de Fluxo Expiratório
RA	Regurgitação Aórtica
RM	Regurgitação Mitral
SpO2	Saturação Periférica de Oxigênio
SUS	Sistema Único de Saúde
TC6M	Teste de Caminhada dos 6 Minutos
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
VC	Volume Corrente
VEF1	Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	15
2 REVISÃO DA LITERATURA .....	17
<b>2.1 OSTEOGÊNESE IMPERFEITA .....</b>	<b>17</b>
<b>2.2. EPIDEMIOLOGIA.....</b>	<b>18</b>
<b>2.3 CLASSIFICAÇÃO DA OI .....</b>	<b>19</b>
<b>2.4. GENÉTICA DA OI .....</b>	<b>23</b>
<b>2.5 TRATAMENTO DA OI .....</b>	<b>26</b>
<b>2.5.1 Tratamento clínico e cirúrgico da OI.....</b>	<b>26</b>
<b>2.5.2 Tratamento medicamentoso .....</b>	<b>27</b>
<b>2.5.3 Tratamento da OI no Brasil .....</b>	<b>29</b>
2.6 MANIFESTAÇÕES EXTRA ESQUELÉTICAS .....	30
2.7 MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES NA OI.....	31
2.8 MANIFESTAÇÕES PULMONARES NA OI .....	33
3 JUSTIFICATIVA.....	36
4 OBJETIVOS.....	37
<b>4.1 OBJETIVO GERAL .....</b>	<b>37</b>
<b>4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>37</b>
REFERÊNCIAS .....	38
5 RESULTADOS .....	46
<b>5. 1 ARTIGO I – Publicado no “Cardiology in the Young” .....</b>	<b>46</b>
<b>5.2 ARTIGO II – Submetido ao “International Heart Journal” .....</b>	<b>47</b>
<b>5.3 ARTIGO – III.....</b>	<b>47</b>
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	47
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPANTES PEDIÁTRICOS.....	50
APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPANTES ADULTOS .....	54
APÊNDICE C – FICHA CLÍNICA.....	58
APÊNDICE D - FICHA DE ACOMPANHAMENTO.....	59
APÊNDICE E - TESTE DA CAMINHADA DE 6 MINUTOS (TC6M).....	60
APÊNDICE F - MANOVACUOMETRIA .....	61
ANEXO A - APROVAÇÃO DO PROJETO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (HCPA) .....	62
ANEXO B – ESCALA DE BORG .....	63

## 1 INTRODUÇÃO

A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma doença genética do tecido conjuntivo caracterizada por fragilidade óssea e grande suscetibilidade a fraturas aos mínimos traumas. Ela afeta um em cada 10.000 a 20.000 recém-nascidos, sem distribuição preferencial em relação a sexo ou etnia (THOMAS & DIMEGLIO, 2016; TOURNIS & DEDE, 2017).

A maior parte dos casos de OI segue um padrão de herança autossômico dominante causada por variantes patogênicas nos genes *COL1A1* ou *COL1A2*, genes codificadores do colágeno tipo 1, a maior proteína estrutural dos ossos, tendões e ligamentos. Até o momento, mais de duas mil variantes patogênicas diferentes nestes genes foram identificadas em indivíduos com OI (VAN DIJK & SILLENCE, 2014; TOURNIS & DEDE, 2017). Pesquisas recentes tem destacado formas mais raras com padrão autossômico recessivo relacionada a variantes patogênicas em outros genes também envolvidos na biossíntese do colágeno (FAHIMINIYA *et al.*, 2013; THOMAS & DIMEGLIO, 2016; TOURNIS & DEDE, 2017).

Ocorre uma ampla variabilidade fenotípica, que vai desde formas leves associadas a poucas fraturas e crescimento normal até formas graves com risco de fraturas intrauterinas e morte perinatal. Devido a essa variabilidade Silience propôs em 1979 a primeira classificação de OI baseada em critérios clínicos e radiológicos. Recentemente esta classificação foi expandida de acordo com as características clínicas, radiológicas, histológicas e/ou diferentes genes causadores da OI (MARINI & BLISSETT, 2013; VAN DIJK & SILLENCE, 2014; SHAPIRO *et al.*, 2016).

No Brasil, o tratamento da OI é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) desde 2001, com a publicação da Portaria GM 2305/2001, normatizando o tratamento da OI com bisfosfonatos de forma gratuita, descentralizada e de acesso universal e desde então 14 Centros de Referência em Osteogênese Imperfeita (CROIS) foram cadastrados e estão em atividade no país (LIMA & HOROVITZ, 2014). Destes 14 centros, o Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) foi o único centro credenciado no RS. O Centro de

Referência em OI do HCPA (CROI-HCPA) está sob a coordenação do Serviço de Genética Médica e oferece diagnóstico, tratamento e acompanhamento periódico para pacientes pediátricos e adultos vinculados ao SUS. É composto por uma equipe multidisciplinar formada por médicos geneticistas, pediatras, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, nutricionistas, enfermeiros, dentistas e psicólogos. A formação do CROI levou a consolidação de uma coorte de pacientes e a criação de uma linha de pesquisa em OI, derivando pesquisas em diversas áreas.

Um dos estudos realizados, foi o meu mestrado que avaliou o efeito do tratamento intravenoso com pamidronato de sódio na coorte retrospectiva no período entre 2002 a 2012. Nossos resultados foram semelhantes a outros estudos publicados. O tratamento se mostrou seguro, bem tolerado e eficaz em relação a melhora da densidade mineral óssea e a redução do número de fraturas em crianças e adolescentes com OI (PINHEIRO *et al.*, 2019).

Os tratamentos com bisfosfonatos tem melhorado muito a qualidade de vida dos pacientes. Esses medicamentos aumentam a massa óssea, melhoram a força muscular ajudando na mobilidade, diminuindo a dor óssea e a quantidade de fraturas, permitindo uma maior possibilidade de tratamento cirúrgico das deformidades (GLORIEUX *et al.*, 1998; LAND *et al.*, 2006).

Enquanto as manifestações ósseas na OI são amplamente descritas, pouco se sabe sobre os efeitos da diminuição do conteúdo e alteração da estrutura do colágeno tipo 1 em outros tecidos e órgãos. Válvulas cardíacas, cordões tendinosos, anel valvar do septo interventricular contem colágeno tipo 1 em abundância, sendo que cerca de 74% do teor de colágeno da válvula mitral é de colágeno tipo 1 (ASHOURNIA *et al.*, 2015).

Manifestações extra ósseas nos sistemas respiratório e cardiovascular são as causas mais comuns de morbidade e mortalidade nos tipos moderado e grave de OI e tem sido consideradas secundárias às alterações esqueléticas, tais como fraturas de costela, escoliose ou deformidades da caixa torácica (MCALLION & PATERSON, 1996; LOMAURO *et al.*, 2012; THIELE *et al.*, 2012).

As complicações pulmonares são a principal causa de morte em OI geralmente atribuída aos efeitos secundários à escoliose ou fraturas, embora a presença de doença pulmonar restritiva grave, com relativa pequena escoliose levantou a possibilidade de um efeito intrínseco (THIELE *et al.*, 2012). Existem



também relatos de achados cardiovasculares em pacientes com OI, incluindo insuficiência valvular, dilatação da raiz da aorta, defeitos septais atriais e espessamento da parede posterior do ventrículo esquerdo (VETTER *et al.*, 1989; KARAMIFAR *et al.*, 2013; NAJIB *et al.*, 2013). Já a insuficiência cardíaca do lado direito (*cor pulmonale*) em pacientes com OI é considerado um efeito tardio de disfunção pulmonar (MCALLION & PATERSON, 1996).

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

O termo Osteogênese Imperfeita (OI) foi originalmente usado para descrever um grupo de doenças do tecido conjuntivo caracterizada por fragilidade óssea e susceptibilidade a fraturas sob mínimo ou nenhum trauma (MARINI *et al.*, 2017; TOURNIS & DEDE, 2017). É considerada a osteocondrodisplasia letal mais comum (VAN DIJK & SILLENCE, 2014), corresponde a 33% das osteocondrodisplasias na América Latina (BARBOSA-BUCK *et al.*, 2012). A OI afeta todos os tecidos que contem colágeno, tanto em quantidade como em qualidade, incluindo ossos, pele, tendões, ligamentos, dentina, pulmões, coração, córneas e esclera. Aproximadamente 90% do colágeno total do organismo são compostos por colágeno tipo 1, sendo variantes patogênicas nos genes que codificam essa proteína causam diversas doenças associadas à fragilidade óssea (FORLINO & MARINI, 2016; THOMAS & DIMEGLIO, 2016).

A gravidade é amplamente variável, desde uma forma letal com fraturas intrauterinas até formas mais leves com nenhuma ou poucas fraturas e crescimento normal (RAUCH & GLORIEUX, 2004; THOMAS & DIMEGLIO, 2016).

Além da fragilidade óssea e das fraturas de repetição, existem outros sinais que compõem o quadro clínico da doença como diminuição da massa óssea (osteopenia), baixa estatura de gravidade variável, deformidades ósseas progressivas, frouxidão capsulo-ligamentar, esclerótica azulada (EA), anormalidades dentárias (dentinogênese imperfeita – DI), presença de ossos wormianos e diminuição progressiva da acuidade auditiva (GLORIEUX, 2007;

CHEUNG & GLORIEUX, 2008; PALOMO & VILAC, 2017). Deformidades na coluna vertebral também são bastante presentes, como escoliose, cifose, hiperlordose lombar, espondilolistese, invaginação basilar na junção crânio-cervical e ainda colapso vertebral podem estar presentes em crianças e adultos com OI (ANISSIPOUR *et al.*, 2014; TOURNIS & DEDE, 2017).

Existem outras características que podem estar associadas à OI, tais como: face triangular, hipoplasia de face média, circunferência craniana aumentada, platibasia, hematomas devido à fragilidade do tecido conjuntivo e atraso no desenvolvimento motor devido às deformidades e fraturas (BASEL & STEINER, 2009).

O diagnóstico clínico dos subtipos da OI é geralmente descrito baseado em aspectos clínicos, radiológicos, molecular e bioquímicos. Entretanto, a presença de fraturas associada à EA, DI ou história familiar da doença pode ser um bom indício para a realização do diagnóstico. Os pacientes com OI não têm diminuição do cálcio sérico e do metabolismo da vitamina D, como consequência de sua doença o que distingue a OI da osteomalácia, por exemplo. Além disso, sua natureza hereditária também diferencia a OI da osteoporose idiopática juvenil, embora a osteoporose clínica seja uma consequência da OI. Outras causas de fraturas patológicas devem ser excluídas, dentre elas: síndrome da criança sacudida ou maus tratos, deficiências nutricionais, doença celíaca, síndrome de Ehlers-Danlos, neoplasias e hipofosfatemia (ROUGHLEY *et al.*, 2003; GLORIEUX, 2008; CHEUNG & GLORIEUX, 2008; THOMAS & DIMEGLIO, 2016; BRIZOLA *et al.*, 2017).

A OI pode ser observada em um feto em diferentes idades gestacionais. A ultrassonografia transvaginal pode detectar anormalidade na 14<sup>a</sup> semana, já a transabdominal pode detectar anormalidades a partir da 17<sup>a</sup> semana gestacional. A maioria dos casos diagnosticados no pré-natal por ultrassom é do tipo 2, menos frequentemente, casos do tipo 3. As anormalidades incluem baixa ecogenicidade dos ossos, encurtamento de ossos longos, múltiplas fraturas, formato anormal do crânio e costelas afiladas (CUBERT *et al.*, 2001; ZHAO & YAN, 2011).

## 2.2. EPIDEMIOLOGIA

A incidência de OI é variável, não apresentando diferença na distribuição por sexo ou etnia. Estima-se que a prevalência mundial de OI seja de um para 10.000 a 20.000 nascidos vivos (FORLINO & MARINI, 2016; MAROM *et al.*, 2016). A prevalência e incidência dos tipos OI são diferentes entre si, sendo que OI tipo 1 e 4 representam mais da metade de todos os casos de OI (VAN DIJK *et al.*, 2011).

Nos Estados Unidos estima-se que existam cerca de 25.000 a 50.000 indivíduos com OI (SHAPIRO *et al.*, 2016) e uma frequência de 1: 20.000 nascidos vivos com OI tipo 1 (BALKEFORS *et al.*, 2013). Na Dinamarca um recente estudo epidemiológico indicou uma prevalência de 10,6 por 100.000 pessoas afetadas pela OI (FOLKESTAD, 2016), já na Holanda foi relatada uma prevalência de OI letal de 5: 100.000 (VAN DIJK, *et al.*, 2010).

No Brasil, embora não exista dados oficiais sobre a doença, a Associação Nacional de Osteogênese Imperfeita (ANOI) estima que existam aproximadamente 12.000 indivíduos com OI no país (ABOI, 2009).

### 2.3 CLASSIFICAÇÃO DA OI

Devido a grande variabilidade fenotípica da OI, em 1979, Sillence e colaboradores propuseram uma classificação para a doença baseada em critérios clínicos, radiológicos e genéticos, sendo classificados em OI tipos 1, 2, 3 e 4. Até hoje a classificação de Sillence é aplicada mundialmente dividindo a OI em formas leve – OI tipo 1 (OI-1), letal – OI tipo 2 (OI – 2), gravemente deformante – OI tipo 3 (OI –3) e progressivamente deformante – OI tipo 4 (OI – 4) (SILLENCE *et al.*, 1979).

Entretanto, com descobertas recentes de novos genes envolvidos na OI a classificação tornou-se confusa, uma vez que a maioria dos casos se sobrepõe fenotipicamente aos tipos clássicos de Sillence. Van Dijk e colaboradores (2010) sugeriram a utilização da classificação original de Sillence revisada unindo os tipos 1 ao 4, mas excluindo os tipos 7 e 8, causados por variantes patogênicas nos genes *CRTAP* e *LEPRE1*, respectivamente, mas indistinguíveis clinicamente dos tipos 2 e 4 (VAN DIJK *et al.*, 2010; BYERS & PYOTT, 2012).

Em 2010 a *Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders* optou pela exclusão de referências moleculares diretas de OI e propôs a

expansão da classificação de Sillence para cinco tipos clínicos, mantendo a classificação original, baseada nos sinais clínicos, radiológicos e agrupando os novos genes de acordo com os cinco fenótipos previamente (WARMAN *et al.*, 2011; VAN DIJK & SILLENCE, 2014).

Na prática clínica a classificação expandida de Sillence (OI tipos 1 ao 5) ainda é amplamente utilizada, entretanto uma descrição baseada no genótipo está disponível no banco de dados de doenças mendelianas (*Online Mendelian Inheritance in Man Database* - OMIM) incluindo 20 subtipos de OI (**Tabela 1**) (MARINI *et al.*, 2017; PALOMO & VILAC, 2017; TOURNIS & DEDE, 2017) .

### OI TIPO 1

É a forma mais prevalente e mais leve da doença. A fragilidade óssea está presente, entretanto é incomum deformidade de ossos longos ou da coluna vertebral, sendo assim a estatura destes pacientes é normal ou próximo da normalidade. A esclera é azulada e a DI é pouco comum. Não são observadas fraturas ao nascimento, entretanto as mesmas se iniciam na fase da aquisição da marcha, onde as quedas são muito frequentes, tendendo a diminuir após a puberdade (MORELLO & ESPOSITO, 2012; VAN DIJK & SILLENCE, 2014). Existe uma susceptibilidade à perda auditiva condutiva, mas à medida que a perda auditiva progride, surge um componente neurosensorial ou misto significativo. Este evento pode ocorrer no início da adolescência e vida adulta jovem (BEN AMOR *et al.*, 2011; VAN DIJK *et al.*, 2011; MAKIZUMI *et al.*, 2013).

Tabela 1 – Classificação da OI de acordo com o gene

Tipo	Característica clínica	Gene	Herança
1	Não deformante e esclera azul	COL1A1 COL1A2	AD
2	Perinatal letal	COL1A1 COL1A2 CRTAP P3H1 PIIB	AD AD AR AR AR

3	Progressivamente deformante	COL1A1	AD
		COL1A2	AD
		BMP1	AR
		CRTAP	AR
		FKBP10	AR
		P3H1	AR
		P4HB	AR
		PLOD2	AR
		PPIB	AR
		SERPINF1	AR
		SERPINH1	AR
		TMEM38B	AR
		WTT1	AR
		CREB3L1	AR
SPARC	AR		
4	Fenótipo variável com escleras normais	COL1A1	AD
		COL1A2	AD
		WNT1	AD
		CRTAP	AR
		PPIB	AR
		SP7	AR
		MBTPS2	XL
5	Calcificação da membrana interóssea	IFTM5	AD

---

AD: Autossômico Dominante; AR: Autossômico Recessivo, XL: Ligado ao cromossomo X

## OI TIPO 2

É forma mais grave da doença, as características esqueléticas, articulares e extra esqueléticas são extremamente graves, sendo assim a forma letal da doença (VAN DIJK & SILLANCE, 2014). Os pacientes com este tipo de OI sobrevivem por apenas alguns dias, cerca de 60% dos afetados morrem no primeiro dia de vida e 80% em uma semana após o nascimento (BASEL & STEINER, 2009).

Geralmente, essas anormalidades são evidentes no ultrassom pré-natal ou ao nascimento. O peso e comprimento para a idade gestacional são muito baixos. Estes indivíduos apresentam características como, múltiplas fraturas intrauterinas de costelas e ossos longos, face triangular, escleras extremamente azuis, diminuição da ossificação do crânio e deformidades ósseas. A insuficiência respiratória é a principal causa de mortalidade devido às múltiplas fraturas de costelas (ROUGHLEY *et al.*, 2003; GLORIEUX, 2008; BASEL & STEINER, 2009).

Nestes casos, não é indicado tratamento com pamidronato de sódio intravenoso, uma vez que a formação óssea é gravemente prejudicada e a restrição articular tão grave que não há praticamente nenhuma chance de sobrevida. Em caso de sobrevida, deve-se todo suporte e cuidados paliativos através de analgésicos ou morfina para alívio da dor e conforto respiratório (VAN DIJK & SILLENCE, 2014). A histologia óssea revela uma importante diminuição na espessura tanto do osso cortical quanto do osso trabecular (BASEL & STEINER, 2009).

### **OI TIPO 3**

É considerada a forma mais grave compatível com a vida. Os indivíduos possuem importante fragilidade óssea, levando a múltiplas fraturas, muitas delas espontâneas e a deformidades esqueléticas progressivas. Não é raro os recém-nascidos apresentarem fratura no momento do parto, simplesmente com o manuseio da criança. A incidência de fraturas permanece elevada durante a vida adulta, sendo assim, a associação de baixa estatura, deformidades e fragilidade óssea impossibilita a aquisição da marcha e outras habilidades levando frequentemente ao uso de cadeira de rodas (ROUGHLEY *et al.*, 2003; CHEUNG & GLORIEUX, 2008; BASEL & STEINER, 2009).

O peso e a estatura das crianças com OI - 3 podem estar dentro de uma faixa de normalidade, entretanto isso pode ser reduzido devido às deformidades dos membros superiores e inferiores (ROUGHLEY *et al.*, 2003; ZAMBRANO *et al.*, 2014).

A OI-3 representa 20% dos casos. Eles ainda têm como características: EA, importante DI, face triangular, prognatismo, baixa estatura grave, escoliose associada à deformidade torácica progressiva podendo resultar em comprometimento respiratório, o que muitas vezes leva ao óbito durante a primeira infância. No passado, aproximadamente dois terços dos pacientes iam a óbito no final da segunda década de vida em decorrência de hipertensão pulmonar e insuficiência cardiopulmonar devido a deformidades como a cifoescoliose (SILLENCE *et al.*, 1979; GLORIEUX, 2008; BASEL & STEINER, 2009; VAN DIJK & SILLENCE, 2014).

### **OI TIPO 4**

Este é o grupo com maior variabilidade clínica, abrangendo todos aqueles indivíduos que não cumprem os critérios para os tipos 1-3. Entretanto,

apresentam ossos osteoporóticos, displásicos e deformação esquelética complexa como encurvamento dos ossos longos, o que basicamente diferencia este tipo da OI tipo 1 (ROUGHLEY *et al.*, 2003; VAN DIJK & SILLENCE, 2014).

O fenótipo varia de grave à leve, com pacientes gravemente afetados apresentando fraturas ao nascimento, deformidades e baixa estatura (ROUGHLEY *et al.*, 2003). Existe variedade na frequência e número de fraturas, sendo mais presentes nos primeiros anos de vida, mas reduzindo sua incidência após a puberdade e vida adulta (ROUGHLEY *et al.*, 2003; VAN DIJK & SILLENCE, 2014). Podem apresentar esclera levemente azul ou cinza. A perda auditiva está presente em cerca de 40% dos casos (VAN DIJK, *et al.*, 2011).

#### **OI TIPO 5**

Este tipo representa cerca de 5% dos casos diagnosticados de OI. Os indivíduos apresentam fragilidade óssea moderada à grave, alta variabilidade fenotípica, entretanto EA e DI não estão presentes (GROVER *et al.*, 2013). Além disso, este tipo de OI apresenta características distintas que incluem: risco da formação de calos hiperplásicos nos locais de fratura ou cirurgia ortopédica, calcificação da membrana interóssea entre os ossos do antebraço, o que leva à restrição da prono/supinação e eventual deslocamento da cabeça radial e a presença de uma faixa hiperdensa metafisária subjacente às placas de crescimento. Os valores de fosfatase alcalina (FA) sérica podem ser elevados. Ao exame histológico, a organização lamelar do osso tem uma forma irregular diferente da organização lamelar normal (BASEL & STEINER, 2009; GROVER *et al.*, 2013; VAN DIJK & SILLENCE, 2014; BRIZOLA *et al.*, 2015).

#### **2.4. GENÉTICA DA OI**

A maioria (85 - 90%) dos casos de OI são causados por variantes patogênicas nos genes *COL1A1* e *COL1A2*, que correspondem aos tipos OI -1, 2, 3 e 4. Os genes *COL1A1* e *COL1A2* são codificadores das cadeias procolágenas  $\alpha 1$  e  $\alpha 2$ . Os procolágenos são transportados para dentro do retículo endoplasmático onde são formados em tripla hélice contendo duas cadeias de procolágeno  $\alpha 1$  e uma cadeia procolágena  $\alpha 2$ . A montagem do procolágeno inicia na região C- terminal após a síntese completa da proteína, ao contrário da maioria das proteínas cuja montagem se origina da região N-

terminal durante o processo de tradução. Cada cadeia  $\alpha$  apresenta 338 aminoácidos repetitivos (Gly-Xaa-Yaa). Os resíduos X e Y são geralmente formados por prolina e hidroxiloprolina, correspondendo a 25% dos aminoácidos presentes no colágeno. Durante a síntese do colágeno, cada cadeia  $\alpha$  sofre modificações pós- tradução, fundamental para a formação da tripla hélice e estabilidade da molécula (Figura 1) (MALFAIT *et al.*, 2013; MARINI & BLISSETT, 2013; LIM *et al.*, 2017).

A formação da tripla hélice requer um resíduo de glicina para cada terceira porção axial da sequência molecular, pois este é o único resíduo suficientemente pequeno para caber dentro do espaço restrito no interior na hélice. Qualquer substituição do resíduo de glicina por um aminoácido maior pode ser altamente desorganizador da estrutura helicoidal, resultando em anormalidade estrutural (MARINI & BLISSETT, 2013; BEN AMOR *et al.*, 2013).

Já foram descritas mais de 800 variantes patogênicas relacionadas à OI no *Human Collagen Mutation Database* (<http://www.le.ac.uk/genetics/collagen>) provocando tanto alterações qualitativas como quantitativas do colágeno tipo 1. Em torno de 85 a 90% dos casos, a OI é causada por variantes patogênicas dominantes em qualquer um dos dois genes que codificam a cadeia de colágeno tipo I, *COL1A1* e *COL1A2*. Estas variantes causam dois tipos de defeitos na síntese do colágeno tipo I: quantitativos ou qualitativos. Os defeitos quantitativos são um decréscimo na porção estrutural normal do colágeno tipo I, resultando em um fenótipo mais leve de OI. Os defeitos qualitativos das variantes patogênicas consistem em anormalidades estruturais do colágeno tipo I, podendo afetar a associação da cadeia, formação da tripla hélice, secreção ou formação da fibrila, resultando em fenótipos mais graves. Geralmente, a gravidade fenotípica depende da cadeia  $\alpha$  afetada, posição da variante patogênica, o aminoácido substituinte ou a combinação destas três variáveis (BEM AMOR *et al.*, 2011; LARON & PANDYA, 2013; VAN DIJK & SILLENCE, 2014).

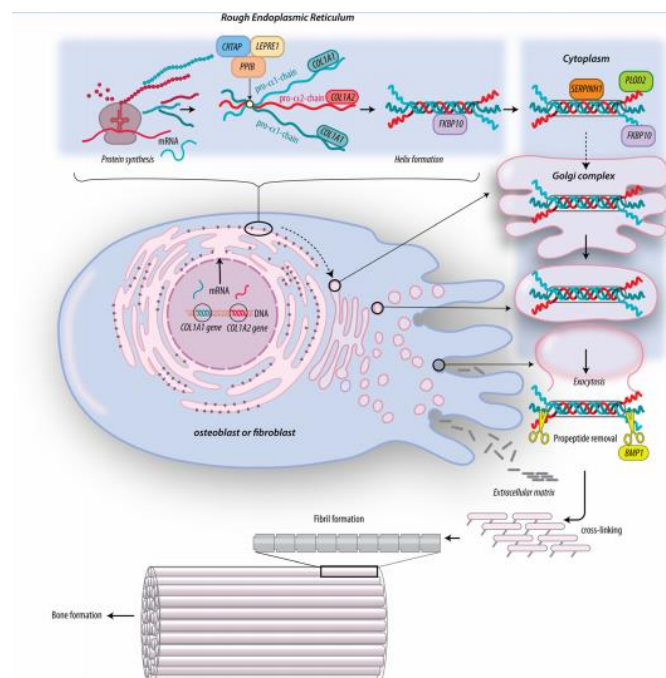
Cerca de 4 a 5% dos casos de OI são causados por uma variante patogênica única (c.-14C>T) na região 5' URT do gene *IFITM5*, ocasionando um fenótipo específico classificado de OI-5. Esta variante patogênica cria novo sítio de iniciação o que leva a adição de cinco aminoácidos na porção N-terminal da proteína (MARINI & BLISSETT, 2013). A OI-5 é um tipo específico de fenótipo



moderado herdada de forma AD e com uma grande variabilidade clínica, entretanto com características bem específicas (BRIZOLA *et al.*, 2015).

Os demais 5– 10% dos casos de OI apresentam padrão de herança autossômico recessivo (AR) e são causados por variantes patogênicas nos genes *SERPINF1*, *CRTAP*, *P3H1*, *PPIB*, *SERPINH1*, *FKPB10*, *SP7*, *BMP1*, *TMEM38B*, *WNT1*, *CREB3L1* e *SPARC* correspondendo aos tipos VI a XVII de OI, respectivamente (LIM *et al.*, 2017; MARINI *et al.*, 2017). Esses tipos de OI apresentam gravidade moderada a letal, alguns sendo indistinguíveis clinicamente dos fenótipos descritos anteriormente por Sillence (VAN DIJK & SILLENCE, 2014; MARINI *et al.*, 2017). Recentemente, outras variantes foram descritas nos genes *PLOD2*, *P4HB*, *SEC24D* herdadas de forma AR também foram descritas como envolvidas com a doença, entretanto esses genes ainda não possuem classificação definida. O gene *MBTPS2* é o único gene relacionado à OI que apresenta herança ligada ao cromossomo X e foi descrito em indivíduos com ocorrência precoce de fraturas associada à diminuição da densidade mineral óssea (MARINI *et al.*, 2017).

Figura 1 – Visão geral da biossíntese do colágeno tipo I e os genes causadores da OI



Fonte: (VAN DIJK *et al.*, 2014).

## 2.5 TRATAMENTO DA OI

### 2.5.1 Tratamento clínico e cirúrgico da OI

Atualmente ainda não existe cura para a OI, não havendo uma terapia totalmente efetiva. O tratamento é variado, dependendo da gravidade da OI, grau de acometimento e idade do paciente, sendo que em qualquer caso a estratégia de manejo deve proporcionar o máximo de funcionalidade, autonomia e integração com a sociedade. Devido à complexidade e variabilidade da doença uma abordagem multidisciplinar está altamente indicada, incluindo na equipe especialidades tais como pediatra, genética, enfermagem, ortopedia, fisioterapia, nutrição, psicologia, educadores físicos entre outros (DWAN *et al.*, 2014; BRIZOLA *et al.*, 2014; THOMAS & DIMEGLIO, 2016).

Para os indivíduos com OI a fisioterapia, a reabilitação e a cirurgia ortopédica são considerados pilares do tratamento. Atividade física regular de baixo impacto, como caminhadas, natação, hidroginástica e musculação, proporcionam fortalecimento muscular, estabilidade articular, além de potencializar o crescimento em crianças (MONTI *et al.*, 2010).

O acompanhamento nutricional tem um papel muito importante durante o tratamento para melhorar a qualidade óssea dos indivíduos com OI. Uma ingestão adequada (incluindo uma dieta rica em cálcio e vitamina D) e manutenção do estado nutricional adequado são necessários para aumentar a saúde óssea e diminuir o número de fraturas ao longo da vida (ZAMBRANO *et al.*, 2014).

Por se tratar de uma doença crônica, na maioria dos casos, o acompanhamento psicológico de pacientes e familiares com OI se faz necessário, uma vez que as consequências psicossociais da doença podem incluir demora no diagnóstico definitivo e dificuldade em ter acesso a centros de referência, com profissionais experientes no manejo da OI levando ao isolamento social. O suporte emocional torna-se necessário, auxiliando pais e pacientes a entender as alterações decorrentes da instalação da incapacidade e aceitação da doença (BASEL & STEINER, 2009; DOGBA *et al.*, 2014; VANZ *et al.*, 2018).

O tratamento cirúrgico ortopédico muitas vezes é necessário em casos de fraturas de repetição, deformidades ósseas importantes levando ao prejuízo nas habilidades motoras, não união crônica de fraturas (pseudoartrose),

deformidades importantes de coluna, como escoliose grave e invaginação basilar (MONTI *et al.*, 2010; MORELLO & ESPOSITO, 2012; THOMAS & DIMEGLIO, 2016; FRANZONE *et al.*, 2019).

A utilização de hastes intramedulares fixas ou extensíveis é o tratamento de escolha em casos de correção de fraturas importantes, deformidades de ossos longos, proporcionando maior suporte e resistência aos ossos (SANTILI *et al.*, 2004; LARON & PANDYA, 2013). As hastes extensíveis estão indicadas em pacientes com expectativa de crescimento ósseo maior que três centímetros, já as hastes não extensíveis são indicadas em pacientes na maturidade esquelética ou que não tenham expectativa de crescimento maior que três centímetros (SANTILI *et al.*, 2004; VOLPON, 2008).

Bem como as deformidades em ossos longos, as deformidades na coluna também são passíveis de procedimentos cirúrgicos. A progressão contínua dessas deformidades pode levar à deterioração das funções pulmonares e motoras dos pacientes (SOULTANIS *et al.*, 2007). A escoliose é difícil de ser tratada com órtese devido à tendência a deformação do colete. Para os indivíduos com escoliose grave ( $> 30^\circ$  Cobb), o tratamento cirúrgico pode ser uma boa opção, se a qualidade óssea permitir o procedimento (ZHAO & YAN, 2011; VAN DIJK *et al.*, 2011; ARPONEN *et al.*, 2014).

### 2.5.2 Tratamento medicamentoso

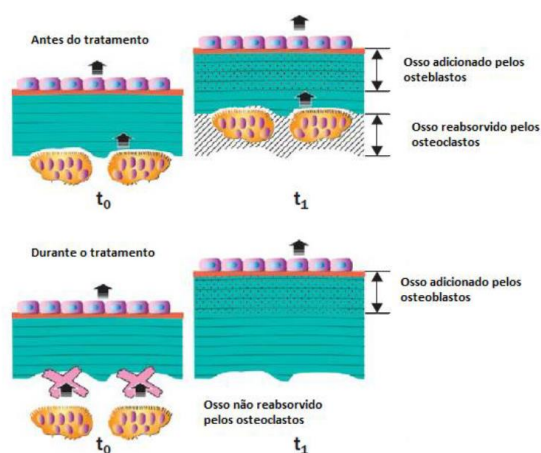
O tratamento para a OI durante muito tempo limitou-se a medidas conservadoras com mínima atividade física e eventuais correções cirúrgicas das deformidades ósseas. (GLORIEUX, 2008; DWAN & PHILLIPI; *et al.*, 2014).

Em 1998, Glorieux e colaboradores publicaram o primeiro ensaio clínico não controlado envolvendo uma série de 30 crianças maiores de 3 anos e adolescentes com a forma moderada e grave de OI tratadas com infusão de pamidronato dissódico (PD) cíclico, tendo como resultados: redução das concentrações de fosfatase alcalina sérica (FA), aumento da densidade mineral óssea (DMO) dos corpos vertebrais, diminuição das taxas de fraturas por ano, alívio de dor crônica e fadiga, confirmando os resultados benéficos apontados por estudos anteriores (GLORIEUX *et al.*, 1998). A partir deste estudo, o tratamento com bisfosfonatos (BPs) passou a ser largamente difundido,

tornando-se o tratamento medicamentoso padrão-ouro no tratamento (DWAN & PHILLIPI; *et al.*, 2014; DWAN *et al.*, 2016). Posteriormente, diversos estudos foram publicados demonstrando a eficácia do tratamento com BPs (orais e intravenosos), com resultados significativos a curto e médio prazo e benefícios foram descritos (LETOCHA *et al.*, 2005; LAND *et al.*, 2006; BACHRACH & WARD, 2009; SHAPIRO & SPONSELLOR, 2009; DWAN & PHILLIPI; *et al.*, 2014; EGHBALI-FATOURECHI, 2014; PINHEIRO *et al.*, 2019).

Os BPs são potentes inibidores da função dos osteoclastos e consequentemente, inibindo a reabsorção óssea (Figura 2), prevenindo a perda de ambos os ossos trabecular e cortical resultando em aumento da massa óssea. Análogos de pirofosfato são caracterizados pela forte ligação aos cristais de hidroxiapatita se fixando aos ossos (ROUGHLEY *et al.*, 2003; EGHBALI-FATOURECHI, 2014).

Figura 2 – Modelo do mecanismo de ação dos BPs. Durante o período de crescimento, a largura cortical é determinada pelo remodelamento ósseo. Neste mecanismo, osteoblastos e osteoclastos são ativos em lados opostos do córtex e por isso, não estão diretamente ligados. Portanto, os osteoclastos podem ser seletivamente alvos dos BPs e a contínua formação óssea pode aumentar a espessura cortical



Fonte: (Modificado de RAUCH e GLORIEUX, 2004).

Novas terapias estão surgindo à medida que as vias de sinalização envolvidas na formação óssea estão sendo mais elucidadas. A OI tipo 6, por exemplo, é causada por mutações no *SERPINF1* levando a uma ativação de

osteoclastos através da via RANK / RANKL. O Denosumabe é um anticorpo RANKL e reduziu reversivelmente a reabsorção óssea em quatro crianças com OI tipo 6 (SEMLER *et al.*, 2012). O uso do anticorpo esclerostina para estimular os osteoblastos através da via de sinalização canônica *WNT* também tem sido investigado como um novo agente terapêutico (SINDER *et al.*, 2014). Essas terapias representam novas estratégias de tratamento para melhorar a massa óssea, reduzir fraturas e melhorar a qualidade de vida em crianças com OI.

### 2.5.3 Tratamento da OI no Brasil

No Brasil, o tratamento da OI é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) desde 2001, com a instituição da portaria GM 2305/2001. O estabelecimento desta portaria no país é reflexo da organização e participação da sociedade civil na discussão das políticas públicas de saúde. A portaria definiu: a criação e normas de cadastramento de Centros de Referência em OI (CROIS) no território nacional; elegibilidade para o tratamento; pamidronato como medicação a ser utilizada nos CROIS e exames complementares necessários para o acompanhamento e tratamento (PORTARIA MS 2305., 2001). Desde 2001, quatorze CROIs foram cadastrados e estão em atividade no país. O protocolo de tratamento foi atualizado em 2013 pela portaria 1306/2013 sendo introduzido o alendronato dissódico, como alternativa de uso de bisfosfonatos e definido critérios como interrupção de tratamento, além de parâmetros clínicos para avaliação da resposta terapêutica. Atualmente, o tratamento com pamidronato dissódico é indicado em pacientes com OI forma moderada a grave tipo 3 e 4 ou em formas leves com história de três ou mais fraturas anuais incluindo fraturas de coluna ou que possuam deformidades dos membros que necessitem cirurgia, com idade entre 0 meses a 21 anos (PORTARIA MS 1306., 2013). Dos 11 CROIs credenciados no Brasil, o Hospital de Clínicas de Porto Alegre foi o único centro credenciado no RS. O Centro de Referência em OI do HCPA (CROI-HCPA) está sob a coordenação do Serviço de Genética Médica e oferece diagnóstico, tratamento e acompanhamento periódico para pacientes adultos e pediátricos vinculados ao Sistema Único de Saúde (SUS). É composto por uma equipe multidisciplinar e atende pessoas de todas as idades com suspeita ou diagnóstico de OI. Atualmente o CROI-HCPA

possui 204 pacientes de 144 famílias cadastrados em acompanhamento periódico.

## 2.6 MANIFESTAÇÕES EXTRA ESQUELÉTICAS

Embora os achados esqueléticos predominem na OI, qualquer indivíduo afetado pode apresentar sinais extra esqueléticos, uma vez que outros tecidos apresentam colágeno tipo 1 na sua constituição. Alterações em dentes, olhos, músculos, pele, ouvido, coração, pulmão devem ser monitoradas e tratadas de acordo com as diretrizes específicas de cada sistema.

Uma característica é a coloração da esclera, que pode variar de branco, cinza a azul claro/ escuro. Os bebês podem ter esclera mais escura que diminui com a idade. A EA é encontrada em cerca de 50% dos tipos de OI e parecem estar relacionadas com a fina espessura da córnea central (DIMASI *et al.*, 2010; THOMAS & DIMEGLIO, 2016; MAGALHAES *et al.*, 2018). A espessura fina da córnea também pode predispor a glaucoma. Além disso, indivíduos com OI podem desenvolver catarata e presbiopia (DIMASI *et al.*, 2010; THOMAS & DIMEGLIO, 2016). A DI está presente em vários tipos de OI. Aproximadamente 80% das pessoas com OI tipos 2 e 3 apresentam DI. Ela resulta em descoloração dos dentes com formação anormal, como coroas bulbosas e raízes curtas. O esmalte é normal na estrutura, embora haja um risco aumentado de fissuras no esmalte e perda de dentes. A DI tende a ser pior nos dentes decíduos que na dentição secundária. Além disso, outros distúrbios dentais podem ocorrer, como taurodontia, retenção do segundo molar, má oclusão e erupção dentária anormal (THOMAS & DIMEGLIO, 2016; HALD *et al.*, 2018).

A perda auditiva é bastante comum na OI, com prevalência de variando de 39% a 57,9% (TOURNIS & DEDE, 2018). Sua prevalência aumenta com a idade, geralmente se apresentando entre a segunda e a quarta década de vida, é progressiva e geralmente é do tipo mista, embora a perda auditiva condutiva seja mais comum em pacientes mais jovens (TOURNIS & DEDE, 2018). Pode ser neurosensorial ou mista também, em decorrência de otosclerose, fratura dos ossículos e degeneração neural (SWINNEN *et al.*, 2011; CARRÉ *et al.*, 2019). O manejo depende do tipo e da gravidade da perda auditiva. Implantes cocleares ou aparelhos auditivos podem ser necessários. A estapedectomia

corrige a perda auditiva condutiva se realizada precocemente. Sendo assim, a progressão da perda auditiva deve ser monitorada ao longo do tempo (LAFAGE-PROUST & COURTOIS, 2019).

Curiosamente, a deficiência auditiva auto referida é muito menos comum (KUURILA *et al.*, 2002), enquanto não há uma associação clara com outras características clínicas e existe uma variabilidade significativa dentro das famílias (KUURILA *et al.*, 2002). Isso exige uma avaliação audiométrica regular em todos os indivíduos com OI, que deve começar na infância, já que uma pequena proporção desenvolverá deficiência auditiva precocemente (TOURNIS & DEDE, 2018).

A hipermobilidade articular também é uma característica comum e pode ser encontrada em até 66% a 70% dos indivíduos com OI (MCKIERNAN, 2005; ARPONEN *et al.*, 2014). Pode estar presente em todos os tipos de OI, independentemente da gravidade do fenótipo (ARPONEN *et al.*, 2014). No entanto, a hipermobilidade, pode diminuir ao longo da vida, juntamente com a amplitude de movimento das articulações, provavelmente por um efeito do enrijecimento progressivo das articulações associado ao envelhecimento ou aos efeitos mecânicos das deformidades e fraturas esqueléticas (MCKIERNAN, 2005).

## 2.7 MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES NA OI

Em contraste com as manifestações ósseas da OI, as características cardiovasculares são tipicamente mais sutis e menos frequentemente reconhecidas. No entanto, este aspecto da OI está entre os de maior morbidade e mortalidade. O conhecimento inferencial de complicações cardiovasculares potenciais de OI surge de outras doenças hereditárias do tecido conjuntivo, como a síndrome de Marfan e a síndrome de Ehlers-Danlos ( SHAPIRO, 2013).

A incidência exata e o risco de doença cardiovascular para os pacientes com OI, no entanto, são atualmente desconhecidos. O colágeno tipo 1 está presente em ventrículos e válvulas cardíacas, bem como anéis fibrosos, septo intraventricular, aorta e outras artérias (FOLKESTAD, 2016). Aproximadamente 74% do conteúdo de colágeno da valva mitral são colágeno tipo 1 (ASHOURNIA *et al.*, 2015). As fibras de colágeno no miocárdio ventricular contribuem para a

rigidez de tração e mantêm a arquitetura dos miócitos (WEIS *et al.*, 2000). A aorta e a maioria das artérias são ricas em colágeno tipo 3 e tipo 1 (VOUYOUKA *et al.*, 2001). Relatos de caso destacam diversas complicações cardiovasculares em potencial, incluindo insuficiência cardíaca, insuficiência valvular, aneurismas aórticos e dissecação ou ruptura de vasos sanguíneos de médio e grande porte.

Nas válvulas mitrais em neonatos, as fibrilas de colágeno são altamente organizadas em feixes apertados. Entre as válvulas cardíacas, a insuficiência do lado esquerdo (mitral e aórtica) ocorre mais comumente que a doença valvar do lado direito (tricúspide e pulmonar) (SHAPIRO, 2013). Hortop e colaboradores (1986) investigaram uma coorte de 109 indivíduos com OI de 66 famílias. A avaliação de doenças cardiovasculares foi realizada usando o ecocardiograma em modo M. Apesar das limitações técnicas inerentes a essa forma inicial de imagem cardíaca, identificou-se duas pessoas com insuficiência aórtica e uma pessoa com estenose aórtica. A incidência de prolapso da válvula mitral não diferiu de estudos de base populacional.

Migliaccio e colaboradores (2009) realizaram análise ecocardiográfica em 40 indivíduos com OI (tipos 1, 3 e 4), incluindo 21 mulheres e 19 homens. Eles concluíram que, embora a regurgitação valvar fosse tipicamente leve, era amplamente prevalente nestes pacientes; apenas 5% foram relatados como tendo válvulas cardíacas normais. Observou-se regurgitação mitral e tricúspide em 30%, regurgitação mitral (RM) isolada em 25%, RM e regurgitação aórtica (RA) em 10% e regurgitação das válvulas mitral, tricúspide e aórtica nos 30% restantes dessa coorte.

Em um estudo em modelo animal, camundongos *Aga2* apresentavam fibroblastos cardíacos com forte regulação negativa dos transcritos de *col1a1* in vivo e in vitro, resultando em uma perda da integridade da matriz extracelular, compatível com genótipo de OI. Os autores observaram que tanto os fenótipos mais graves quanto os fenótipos leves apresentavam doença cardiovascular. Os camundongos gravemente afetados apresentaram septo aumentado, hipertrofia ventricular direita e fração de ejeção (FE) significativamente menor em comparação com camundongos do tipo selvagem. O colágeno tipo 1 estava desorientado e em menor quantidade (THIELE *et al.*, 2012). Weis e colaboradores (2000) verificaram que o modelo de camundongos OIM homocigotos para variante no gene *col1a2*, que codifica a cadeia  $\alpha 2$  do



colágeno tipo I, tinham uma fração diminuída de área de colágeno com menor densidade numérica de fibras em comparação com camundongos do tipo selvagem. Os camundongos OIM homozigotos apresentavam paredes septal e posterior mais espessas, mas função sistólica normal quando avaliada pela ecocardiografia.

Em uma revisão sistemática recente. Um total de 68 estudos foram incluídos, compreendendo 499 indivíduos com OI. As doenças cardíacas mais comumente relatadas foram valvulopatias e aumento do diâmetro da aorta, sendo os achados amplamente semelhantes entre si. Os resultados confirmam a hipótese de que indivíduos com OI apresentam risco aumentado de doença cardíaca em comparação com controles saudáveis (ASHOURNIA *et al.*, 2015) .

Tomados em conjunto, os estudos em camundongos e humanos indicam o potencial de indivíduo com qualquer tipo de OI desenvolver doença valvar cardíaca.

## 2.8 MANIFESTAÇÕES PULMONARES NA OI

Bem como as alterações cardiovasculares, a função respiratória também pode ser afetada em indivíduos com OI que correm o risco de uma variedade de problemas pulmonares. Em vez de ser um inconveniente incidental em uma doença que afeta principalmente os ossos, as doenças pulmonares limitam a qualidade e a expectativa de vida em muitos pacientes com OI. Mais importante, as doenças pulmonares são a principal causa de morte na OI. Desde hipoplasia pulmonar em OI grave causando morte intrauterina ou neonatal, até doença restritiva causada pela parede torácica ou anormalidade do colágeno pulmonar, obstrução das vias aéreas, hipertensão pulmonar e apneia do sono (WIDMANN *et al.*, 1999; LOMAURO *et al.*, 2012; SHAPIRO, 2013; BAGLOLE *et al.*, 2018).

Em estudos da coorte nacional da Dinamarca relataram que as taxas de risco para mortes causadas por doenças respiratórias eram três vezes maiores em indivíduos com OI em comparação à população de referência (FOLKESTAD, 2016; FOLKESTAD *et al.*, 2016).

Presume-se amplamente que as complicações respiratórias associadas à OI sejam devidas à restrição pulmonar resultante de grandes deformidades da coluna vertebral (BAGLOLE *et al.*, 2018). A arquitetura da parede torácica pode

ser afetada por cifoescoliose, colapso vertebral, fratura de costela, pectus carinatum e limitação do movimento diafragmático pelo conteúdo abdominal comprimido para cima como resultado de baixa estatura (LOMAURO *et al.*, 2012).

Essas alterações da parede torácica podem resultar em pouca ventilação, eventualmente acompanhada de distorção da traqueia e das principais vias aéreas. A redução da ventilação alveolar pode ser geral ou localizada em áreas comprimidas do pulmão. O pulmão mal ventilado geralmente apresenta comprometimento da depuração mucociliar e tosse, levando ao aumento do risco de colonização com microrganismos e infecção (SHAPIRO, 2013).

Widmann e colaboradores avaliaram 15 indivíduos adultos com OI e concluíram que a escoliose torácica acima de 60° tem efeitos adversos graves na função pulmonar. Esse achado pode explicar em parte o aumento da morbidade pulmonar observada em indivíduos adultos com OI e escoliose em comparação com a população em geral (WIDMANN *et al.*, 1999). Já um estudo recente avaliou a relação entre o grau de escoliose e função pulmonar em indivíduos com OI. Entretanto, a função pulmonar não foi significativamente correlacionada com a escoliose, apoiando a hipótese de que a diminuição da função pulmonar é intrínseca a OI e/ou deformidades a parede torácica ao invés de secundária à escoliose (BRONHEIM *et al.*, 2019).

Existem poucos dados de função pulmonar disponíveis para indivíduos com OI, e sua interpretação precisa pode ser dificultada por questões técnicas de medição e incerteza em relação aos valores previstos mais adequados a serem utilizados nesse cenário (WEKRE *et al.*, 2013). Além disso, um declínio anormal da função pulmonar foi descrito em crianças com OI, mesmo na ausência de escoliose importante, sugerindo a participação de outros mecanismos (THIELE *et al.*, 2012).

Entretanto foi em indivíduos com OI leve que foram observados outros aspectos da doença pulmonar relacionada à doença. Quando indivíduos com OI e sem anormalidades significativas da parede torácica foram estudados, foi evidente que havia anormalidades intrínsecas do tecido conjuntivo pulmonar que restringiam o movimento do ar (WIDMANN *et al.*, 1999). Como o colágeno tipo I é abundante no tecido conjuntivo pulmonar, especialmente no tecido conjuntivo que circunda as estruturas alveolares, é provável que uma anormalidade

genética do colágeno tipo I cause anormalidades do parênquima pulmonar. Estes podem produzir defeitos restritivos na fisiologia pulmonar, exigindo mais trabalho no ato de inalar e prejudicando as trocas gasosas pulmonares (SHAPIRO, 2013).

Existe uma relação entre a gravidade da OI e o risco de doença pulmonar (LOMAURO *et al.*, 2012). As formas mais graves de OI, que resultam em morte fetal ou neonatal, tendem a ser acompanhadas pelas mais graves anormalidades arquitetônicas da parede torácica e pelos mais importantes problemas pulmonares intrínsecos, como hipoplasia pulmonar (SHAPIRO *et al.*, 1989).

A presença de doença pulmonar em pacientes com OI pode ser observada mesmo durante o período neonatal. Um estudo avaliou os resultados de saúde de 77 recém-nascidos com OI (60 com OI tipo 1, 4 com OI tipo 3 e 13 com OI tipo 4) e relataram que 22% tiveram complicações respiratórias no período neonatal (YIMGANG *et al.*, 2016). Dados demonstram que a doença pulmonar é um dos principais contribuintes para a morbimortalidade na OI, principalmente nas formas mais graves (TAM *et al.*, 2018).

Um importante estudo, citado anteriormente avaliou a disfunção cardiopulmonar em um modelo animal de camundongos Aga2 com OI e também em indivíduos com OI. Os pulmões dos camundongos Aga2 grave e leve foram comparados com camundongos selvagens. Enquanto os pulmões dos camundongos Aga2 leve pareceram morfologicamente normais, os pulmões dos camundongos Aga2 grave apresentaram hemorragia alveolar em todo o tecido, e infiltrado com neutrófilos e macrófagos alveolares. Como as fraturas em costelas estavam presentes nos dois tipos de camundongos, as hemorragias pulmonares não puderam ser explicadas pelas fraturas nos tipos mais graves. Esses achados no modelo animal foram corroborados por um estudo de coorte pediátrico em OI, exibindo declínio progressivo significativo da função pulmonar e doença pulmonar restritiva independente da escoliose. Os dados obtidos de indivíduos com OI e o modelo de camundongo Aga2 fornecem novas evidências dos efeitos primários das mutações do colágeno tipo I no coração e nos pulmões (THIELE *et al.*, 2012).

Apenas seis estudos avaliaram sistematicamente a função pulmonar por meio da espirometria em indivíduos com OI (WIDMANN *et al.*, 1999; TAKKEN *et al.*, 2004; LOMAURO *et al.*, 2012; THIELE *et al.*, 2012; WEKRE *et al.*, 2013). A

maioria desses estudos foi limitada pelo pequeno tamanho amostral. O maior destes estudos tinha sido realizado por Wekre e colaboradores (WEKRE *et al.*, 2013), e envolveu 73 pacientes com OI, predominantemente indivíduos com OI - I (60), OI - 4 (10) e apenas três indivíduos com OI - 3.

No entanto, em 2018 um estudo multicêntrico envolvendo cinco centros norte-americanos e canadense foi conduzido, avaliando a função pulmonar de 217 indivíduos pediátricos e adultos com diagnóstico de OI. Foram analisadas medidas da espirometria, incluindo capacidade vital forçada (CVF) e volume expiratório no primeiro segundo (VEF1). Observou-se que as formas mais graves da OI reduziram significativamente a CVF e VEF1, diferindo da população normal. Também criou-se uma “normalização” da CVF e do VEF1 nesta população, uma vez que estes pacientes não possuem valores percentuais previstos para função pulmonar (TAM *et al.*, 2018).

### **3 JUSTIFICATIVA**

A Osteogênese Imperfeita é uma doença rara que causa baixa densidade óssea. O Hospital de Clínicas de Porto Alegre é cadastrado como Centro de Referência no tratamento da doença desde 19 de dezembro de 2001, através da portaria nº 2305.

Desde então, diversos estudos têm sido publicados contemplando questões relacionadas ao tratamento medicamentoso, seus benefícios e repercussão na qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, pesquisas relacionadas às manifestações extra esqueléticas, principalmente nos sistemas respiratório e cardiovascular são pouco estudadas, embora sejam as causas mais comuns de morbidade e mortalidade nestes pacientes.

Sendo assim, estudos sobre este tema se fazem necessários na população em exame neste projeto, uma vez que desde a formação dos CROIs no Brasil poucas publicações sobre o tema foram realizadas e a expectativa de vida destes pacientes veem aumentando ao longo dos anos. Este estudo poderá mapear as manifestações extra esqueléticas e traçar estratégias de tratamento e acompanhamento para as mesmas.

Finalmente, a pertinência desta pesquisa ancora-se a linha de pesquisa em Epidemiologia, Patogenia, Fenótipo, Genótipo, Tratamento e Prevenção de

defeitos congênitos, que existe no Programa de Pós-graduação na Saúde da Criança e do Adolescente e na necessidade de estudar mais detalhadamente uma série de dados que estão disponíveis no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Tais dados, quando devidamente avaliados, devem proporcionar retorno científico imediato.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a função cardiopulmonar e o padrão ventilatório dos indivíduos com Osteogênese Imperfeita em acompanhamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1) Descrever a prevalência de alterações cardíacas e pulmonares nos indivíduos com diagnóstico de OI;
- 2) Determinar a capacidade ventilatória dos indivíduos com OI por um intervalo de tempo de 12 meses.
- 3) Comparar as alterações respiratórias por um intervalo de 12 meses.

## REFERÊNCIAS

ABLSAAD, M.; ABDELRAHMAN, A. Modified sofieid-millar operation: less invasive surgery of lower limbs in osteogenesis imperfect. **International orthopaedics**, v. 33, p. 527-532, 2009.

ARPONEN, H.; MAKITIE, O.; WALTIMO-SIRÉN, J. Association between joint hypermobility, scoliosis, and cranial base anomalies in paediatric Osteogenesis imperfecta patients: a retrospective cross-sectional study. **BMC musculoskeletal disorders**, v. 13, 1471-2474, 2014.

ASHOURNIA, H.; JOHANSEN, F.; FOLKESTAD, L.; DIEDERICHSEN, A.; BRIKEN K. Heart disease in patients with osteogenesis imperfecta - A systematic review. **International journal of cardiology**, v. 196, p. 149-57, 2015.

BACHRACH, Laura K, WARD, Leanne. Clinical review 1: bisphosphonate use in childhood osteoporosis. The **Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 94, n. 2, p. 400-9, 2009.

BAGLOLE, C. *et al.* Pulmonary and diaphragmatic pathology in collagen type i  $\alpha 1$  mutant mice with osteogenesis imperfecta. **Pediatric research**, v. 83, n. 6, p. 1165-1171, 2018.

BALKEFORS, V.; MATTSSON, E.; PERNOW, Y.; SÄÄF, M. Functioning and quality of life in adults with mild-to-moderate osteogenesis imperfect. **Physiotherapy research international**, v. 18, n. 4, p. 203-11, 2013.

BARBOSA, C. *et al.* Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. **The American journal of medical genetics - Part A**, v. 158A, v. 5, p. 1038-45, 2012.

BASEL, D.; STEINER, R. Osteogenesis imperfecta: recent findings shed new light on this once well-understood condition. **Genetics in medicine**, v. 11, n. 6, p. 375-85, 2009.

BEN AMOR, M.; GLORIEUX, F.; RAUCH, F. Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant osteogenesis imperfecta. **Journal of osteoporosis**, v. 2011, p. 540178, 2011.

BEN AMOR, M.; ROUGLEY, P.; GLORIEUX, F.; RAUCH, F. Skeletal clinical characteristics of osteogenesis imperfecta caused by haploinsufficiency mutations in col1a1. **The American society for bone and mineral research**, v. 28, n. 9, p. 2001-7, 2013.

BRIZOLA, E.; FÉLIX, T. M.; SHAPIRO, J. R. Pathophysiology and therapeutic options in osteogenesis imperfecta: an update. **Research and reports in endocrine disorders**, v.6, p. 17-30, 2016.

BRIZOLA, E.; MATTOS, E. P.; FERRARI, J.; FREIRE, O.A. Clinical and Molecular Characterization of Osteogenesis Imperfecta Type V. **Molecular syndromology**, v. 6, n. 4, p. 164-72, 2015.

BRIZOLA, E.; STAUB, A. L. P.; FÉLIX, T. M. Muscle strength, joint range of motion, and gait in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. **Pediatric physical therapy**, v. 26, n. 2, p. 245-52, 2014.

BRONHEIM, R.; KHAN, S.; CARTER, E.; SANDHAUS, R.; RAGGIO, C. Scoliosis and Cardiopulmonary Outcomes in Osteogenesis Imperfecta Patients. **Spine (Phila Pa 1976)**, v. 44, n. 15, p. 1057-1063, 2019.

BYERS, P.; PYOTT, S. Recessively inherited forms of osteogenesis imperfecta. **Annual review genetics**, v. 46, p. 475-97, 2012.

CARRÉ, A.; ROUILLON, P.; LOUNDON. Hearing impairment and osteogenesis imperfecta: Literature review. **European Annals of otorhinolaryngology, head and neck Diseases**, v. 136, n. 5, p. 379-383, 2019.

CHEUNG, M.; GLORIEUX, F. Osteogenesis Imperfecta: update on presentation and management. **Reviews in endocrine and metabolic disorders**, v. 9, n. 2, p. 153-60, 2008.

CUBERT, C.; CHENG, E.Y; MACK,S.; PEPIN, B.; BYRS,P.H. Osteogenesis imperfecta: Mode of delivery and neonatal outcome. **Obstetrics and gynecology**, v. 97, v. 1, p. 66-9, 2001.

ANISSIPOUR, A. *et al.* Behavior of scoliosis during growth in children with osteogenesis imperfecta. **The Journal of bone and joint surgery. American Volume**, v. 96, n. 3, p. 237-43, 2014.

DIMASI, D. *et al.* Novel quantitative trait loci for central corneal thickness identified by candidate gene analysis of osteogenesis imperfecta genes. **Human genetics**, v. 127, n. 1, p. 33-44, 2010.

DOGBA, J. M. *et al.* From pediatric to adult care: strategic evaluation of a transition program for patients with osteogenesis imperfecta. **BMC Health services research**, v. 14, p.14:489, 2014.

DWAN, K.; PHILLIPI, C.; STEINER, R.; BASEL, D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. **The Cochrane database systematic reviews**, v. 10, n. CD005088, 2016.

DWAN, K.; PHILLIPI, C.; STEINER, R.; BASEL, D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. **The Cochrane database systematic reviews**, v. 17, n. CD005088, 2014.

EGHBALI-FATOURECHI, G. Bisphosphonate therapy in pediatric patients. **Journal of diabetes & metabolic disorders**, v.13, n.1, p. 109, 2014.

FAHIMINIYA, S.; MAJEWSKI, J.; Mort, J.; MOFFATT, P.; GLORIEUX, F.; RAUCH. Mutations in WNT1 are a cause of osteogenesis imperfecta. **Journal of medical genet**, v.50, n. 5, p. 345-8, 2013.

FOLKESTAD, L.; HALD, J. D.; GRAM, J.; LANGDAHL, B.; HERMANN, A. P. Cardiovascular disease in patients with osteogenesis imperfecta - a nationwide, register-based cohort study. **International journal of cardiology**, v. 15, n. 225, p. 250-257, 2016.

FOLKESTAD, L. Mortality and morbidity in patients with osteogenesis imperfecta in Denmark. **Danish medical journal**, v. 65, n.4, p. B5454, 2018.

FOLKESTAD, L. *et al.* Mortality and Causes of Death in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Register-Based Nationwide Cohort Study. **The American Society for Bone and Mineral Research**, v. 31, n. 12, p. 2159-2166, 2016.

FRANZONE, J.; SHAH, S.; WALLACE, M.; KRUSE, Richard. Osteogenesis Imperfecta: A Pediatric Orthopedic Perspective. **Orthopedic clinics of North America**, v. 50, n. 2, p. 193-209, 2019.

GLORIEUX, F.H.; BISHOP, N.J.; PLOTKIN, H.; CHABOT,G.; LANOUE,G.; TRAVERS, R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. **The New England journal of medicine**, v. 339, n. 14, p. 947-52, 1998.

GLORIEUX, F. Osteogenesis imperfecta. **Best practice and research clinical rheumatology**, v. 22, n. 1, p. 85-100, 2008.

GLORIEUX, F. Treatment of osteogenesis imperfecta: who, why, what? **Hormone research**, v. 68, p. 8-11, 2007.

GROVER, M. *et al.* Osteogenesis imperfecta without features of type V caused by a mutation in the IFITM5 gene. **Journal of bone and mineral research**, v. 28, n. 11, p. 2333-7, 2013.

HALD, F. *et al.* Osteogenesis imperfecta and the teeth, eyes, and ears-a study of non-skeletal phenotypes in adults. **Osteoporosis international**, v. 29, n. 12, p. 2781-2789, 2018.

HORTOP, T.; HANLEY, M.; SHAPIRO, J. Cardiovascular involvement in osteogenesis imperfecta. **Circulation**, v. 73, n. 1, p. 54-61, 1986.

SHAPIRO, J. Osteogenesis imperfecta: a translational approach to brittle bone disease, 2013.

KARAMIFAR, H. *et al.* Cardiovascular involvement in children with osteogenesis imperfecta. **Iranian journal of pediatrics**, v. 23, n. 5, p. 513-8, 2013.



KUURILA, K.; KAITILA, I.; JOHANSSON, R.; GRÉNMAN, R. Hearing loss in Finnish adults with osteogenesis imperfecta: a nationwide survey. **Annals of Otology, rhinology and laryngology**, v. 111, n. 10, p. 939-46, 2002.

PROUST – LAFAGE, H. M.; COURTOIS, I. The management of osteogenesis imperfecta in adults: state of the art. **Joint Bone Spine**, v. 86, n. 5, p. 589- 593, 2019.

LAND, C.; RAUCH, F.; MONTPETIT, K.; GIBIS-RUCK, J.; GLORIEUX, F. Effect of intravenous pamidronate therapy on functional abilities and level of ambulation in children with osteogenesis imperfect. **The Journal of pediatrics**, v. 148, n. 4, p. 456-60, 2006.

LARON, D, PANDYA, N. Advances in the orthopedic management of osteogenesis imperfecta. **The Orthopedic clinics North of America**, v. 44, v. 4, p. 565-73, 2013.

LETOCHA, A. *et al.* Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. **Journal of bone and mineral research**, v. 20, n. 6, p. 977-86, 2005.

LIM, J.; GRAFE, I.; ALEXANDER, S.; LEE, B. Genetic causes and mechanisms of Osteogenesis Imperfecta. **Bone**, v.102, p. 40-49, 2017.

LIMA, M. A.; HOROVITZ, D. Contradições das Políticas Públicas voltadas para doenças raras: o exemplo do Programa de Tratamento da Osteogênese Imperfeita no SUS. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.19, n. 2, p. 475-480, 2014.

LOMAURO, A.; POCHINTESTA, S.; ROMEI, M.; D'ANGELO, M. G.; PEDOTTI, A.; TURCONI, A.C. Rib cage deformities alter respiratory muscle action and chest wall function in patients with severe Osteogenesis imperfecta. **PLoS One**, v.7, n.4, p, e35965, 2012.

MAGALHÃE, O.; ROHENKOHL, H.; SOUZA, L.; SCHULER- FACCINI, L.; FÉLIX, T. M. Collagen I Defect Corneal Profiles in Osteogenesis Imperfecta. **Cornea**, v. 37, n. 12, p. 1561-1565, 2018.

MAKIZUMI, Y. *et al.* Cochlear implantation in a patient with osteogenesis imperfecta. **Auris, nasus larynx**, v. 40, n. 5, p. 510-3, 2013.

MALFAIT, F. *et al.* Helical mutations in type I collagen that affect the processing of the amino-propeptide result in an Osteogenesis Imperfecta/Ehlers-Danlos Syndrome overlap syndrome. **Orphanet journal of rare diseases**, v.21, p.78, 2013.

MARINI, J.; BLISSET, A. New genes in bone development: what's new in osteogenesis imperfecta. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 98, n. 8, p. 3095-103, 2013.

MARINI, J. *et al.* Osteogenesis imperfecta. **Nat Rev Dis Primers**, v.3, p. 17052, 2017.

MARON, R.; LEE, Y.; GRAFE, I.; LEE, G. Pharmacological and biological therapeutic strategies for osteogenesis imperfecta. **American journal of medical genetics. Part C, seminars in medical genetics**, v. 172, n. 4, p. 367-383, 2016.

MARTIN, E.; SHAPIRO, J. Osteogenesis imperfecta: Epidemiology and pathophysiology. **Current osteoporosis reports**, v.5, n.3, p.91-97, 2007.

MCALLION, P. Causes of death in osteogenesis imperfect. **Journal of Medical Association of Thailand**, v. 49, n.8, p.627-30, 1996.

MCKIERNAN, F. Musculoskeletal manifestations of mild osteogenesis imperfecta in the adult. **Osteoporosis International**, v.16, n. 12, p. 1698-702, 2005.

MIGLIACCIO, S. *et al.* Impairment of diastolic function in adult patients affected by osteogenesis imperfecta clinically asymptomatic for cardiac disease: casualty or causality? **International journal of cardiology**, v. 131, n. 2, p. 200-3, 2009.

MONTI, E. *et al.* Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. **Therapeutics and clinical risk management**, v.6, p. 367-381, 2010.

NAJB, M. *et al.* Valvular heart disease in patients with osteogenesis imperfecta. **Journal of cardiac surgery**, v. 28, n. 2, p. 139-43, 2013.

PALOMO, T.; VILAÇA, T.; LAZARETTI-CASTRO, M. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. **Current opinion in endocrinology and diabetes and obesity**, v. 24, n. 6, p. 381-388, 2017

PINHEIRO, B.; ZAMBRANO, M.; VANZ, A. P.; BRIZOLA, E.; SOUZA, L.; FÉLIX, T. M. Cyclic pamidronate treatment for osteogenesis imperfecta: Report from a Brazilian reference center. **Genetics and molecular biology**, v.42, p. 252-260, 2019.

PUYANESARAJAH, V.; SHAPIRO, J.; SPONSELLER, P. Sandwich allografts for long-bone nonunions in patients with osteogenesis imperfecta: a retrospective study. **The Journal of bone and joint surgery. America volume**, v.97, n.4, p. 318-25, 2015.

RAUCH, F.; GLORIEUX, F. Osteogenesis Imperfecta. **The Lancet**, v.24, p. 1377-85, 2004.

ROUGHLEY, G.; RAUCH, F.; GLORIEUX, F. Osteogenesis Imperfecta-Clinical and Molecular Diversity. **European cells and material**, v.30, p. 41-7, 2003.

RUSH, E. *et al.* Echocardiographic phenotype in osteogenesis imperfecta varies with disease severity. **Heart**, v. 103, n. 6, p. 443-448, 2017.

RUSSEL, G. Pharmacological diversity among drugs that inhibit bone resorption. **Current opinion in pharmacology**, v.22, p. 115-30, 2015.

SANTILI, C.; AKKARI, M.; WAISBERG, G.; ANDRADE, A. L.; COSTA, S.; SILVA, A. L. A operação de Sofield e Millar no tratamento da Osteogênese Imperfeita. **Acta ortopedica brasileira**, v. 12, n. 4, p. 226-232, 2004.

SEMLER, O. *et al.* First use of the RANKL antibody denosumab in osteogenesis imperfecta type VI. **Journal of musculoskeletal & neuronal interaction**, v.12, n. 3, p. 183-8, 2012.

SHAPIRO, J. *et al.* Pulmonary hypoplasia and osteogenesis imperfecta type II with defective synthesis of alpha I (1) procollagen. **Bone**, v.10, n. 3, p. 165-71, 1989.

SHAPIRO, J.; SPONSELLOR, P. Osteogenesis imperfecta: questions and answers. **Current opinion pediatrics**, v. 21, n. 6, p. 709-16, 2009.

SILLENCE, D.O.; SENN, A.; DANKS, D.M. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. **Journal of medical genetics**, v. 16, p.101–16, 1979.

SINDER, W. *et al.* Adult Brtl/+ mouse model of osteogenesis imperfecta demonstrates anabolic response to sclerostin antibody treatment with increased bone mass and strength. **Osteoporosis international**, v. 25, n. 8, p. 2097-107, 2014.

SWINNEN, F. *et al.* Osteogenesis Imperfecta: the audiological phenotype lacks correlation with the genotype. **Orphanet journal rare disease**, v. 29, p.88, 2011.

TEKKEN, T. *et al.* Cardiopulmonary fitness and muscle strength in patients with osteogenesis imperfecta type I. **The Journal of pediatrics**, v. 145, n. 6, p. 813-8, 2004.

TAM, A. *et al.* A multicenter study to evaluate pulmonary function in osteogenesis imperfecta. **Clinical genetics**, v.94, n.6, p. 502-511, 2018.

THIELE, F. *et al.* Cardiopulmonary dysfunction in the Osteogenesis imperfecta mouse model *Aga2* and human patients are caused by bone-independent mechanisms. **Human molecular genetics**, v. 21, n. 16, p. 3535-45, 2012.

THOMAS, I. H.; DIMEGLIO, L. Advances in the classification and treatment of osteogenesis imperfecta. **Current osteoporosis reports**, v. 14, n. 1, p. 1-9, 2016.

TOURNIS, S.; DEDE, A. D. Osteogenesis imperfecta—a clinical update. **Metabolism**, v. 80, p. 27-37, 2018.

VAN DIJK, F.S. *et al.* Osteogenesis Imperfecta: A Review with Clinical Examples. **Molecular syndromology**, v.2, n. 1, p. 1-20, 2011.

VAN DIJK, F.S.; PALS, G.; VAN RIJN, R.R.; NIKKELS, P. G. J.; COBBEN, J. M. Classification of Osteogenesis Imperfecta revisited. **European journal of medical genetics**, v. 53, n. 1, p. 1-5, 2010.

VAN DIJK, F.S.; SILLENCE, D.O. Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. **American journal of medical genetics. Part A**, v. 164A, n.6, p. 1470-81, 2014.

VANZ, A. P *et al.* 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.

VETTER, U. *et al.* Osteogenesis imperfecta in childhood: cardiac and renal manifestations. **European journal of pediatrics**, v. 149, n. 3, p. 184-7, 1989.

VOLPON, J. Osteossíntese das fraturas diafisárias da criança com hastes intramedulares flexíveis. **Revista brasileira de ortopedia**, v. 43, n. 7, p. 261-70, 2008.

VOUYOUKA, A, G. *et al.* The role of type I collagen in aortic wall strength with a homotrimeric. **Journal of vascular surgery**, v. 33, n. 6, p. 1263-70, 2001.

WARMAN, M. *et al.* Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. **American journal of medical genetics. Part A**, v. 155 A, n. 5, p. 943-68, 2011.

WATZL, M.; ABREU, A.; KRUSE, R. Tratamento cirúrgico das deformidades e fraturas em membros inferiores na osteogênese imperfeita. **Acta ortopédica brasileira**, v. 17, n. 4, p. 202-6, 2009.

WEIS, S.M.; EMERY, J.L.; BECKER, K.D.; MCBRIDE, D.J.; OMENS, J. H. *et al.* Myocardial mechanics and collagen structure in the osteogenesis imperfecta murine (oim). **Circulation research**, v. 87, n.8, p. 663-9, 2000.

WEKRE, L.; KJENSLI, A.; AASAND, K.; FALCH, J.; ERIKSEN, E. Spinal deformities and lung function in adults with osteogenesis imperfecta. **The Clinical respiratory journal**, v.8, n. 4, p. 437-43, 2014.

WIDMANN, R. *et al.* Spinal deformity, pulmonary compromise, and quality of life in osteogenesis imperfecta. **Spine (Phila Pa 1976)**, v. 24, n. 16, p. 1673-8, 1999.

YIMGANG, D.; BRIZOLA, E.; SHAPIRO, J. Health outcomes of neonates with osteogenesis imperfecta: a cross-sectional study. **The Journal of maternal-fetal & neonatal medicine**, v. 29, n. 23, p. 3889-93, 2016.

ZAMBRANO, M.; BRIZOLA, E.; REFOSCO, L.; GIUGLIANI, Roberto.; FÉLIX, T. M. Anthropometry, nutritional status, and dietary intake in pediatric patients with

osteogenesis imperfecta. **Journal of American College of Nutrition**, v. 33, n. 1, p. 18-24, 2014.

ZHAO, X.; YAN, S. Recent progress in osteogenesis imperfecta. **Orthopaedic surgery**, v. 3, n. 2, p. 127-30, 2011.

## 5 RESULTADOS

Os resultados do trabalho serão apresentados em forma de artigos científicos.

**Artigo Científico I-** Publicado na revista Cardiology in the Young

Título em Inglês: Echocardiographic study in children with osteogenesis imperfecta

**Artigo Científico II-** Submetido à Revista International Heart Journal

Título em Inglês: Cardiovascular findings in adult patients with osteogenesis imperfecta

**Artigo Científico III-** Em revisão pelos autores

Título em Português: Função pulmonar, força muscular respiratória e tolerância ao exercício em pacientes com Osteogênese imperfeita

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As conclusões da presente tese serão apresentadas abaixo de acordo com os objetivos específicos:

1. *Avaliar a função cardiopulmonar e o padrão ventilatório dos indivíduos com Osteogênese Imperfeita em acompanhamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre;*

No presente estudo foi possível avaliar uma coorte de crianças, adolescentes e adultos acompanhados no Centro de Referência em Osteogênese Imperfeita no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CROI-HCPA). Em um período de um ano foram realizadas avaliações ecocardiográficas, teste de função pulmonar, força muscular respiratória e teste de caminhada de seis minutos (TC6M).

2. *Descrever a prevalência de alterações cardíacas e pulmonares nos indivíduos com diagnóstico de OI;*

a) Alterações cardíacas em crianças e adolescentes:

Nesta população realizamos um estudo caso-controle utilizando ecocardiograma sendo observado que os pacientes com OI apresentaram função cardíaca normal. Entretanto, quando comparados ao um grupo controle pareados pela área de superfície corporal, alguns parâmetros se mostraram significativamente alterados: DA, DAE, DDFVE, DSFVE e DVD. Esta tendência também foi observada quando os pacientes foram agrupados conforme a gravidade fenotípica da doença. Além disso, foi possível observar que mesmo assintomáticos, 48,1% dos pacientes com OI apresentaram insuficiência tricúspide fisiológica já nos controles este achado estava presente em 14, 8%.

Considerando que os distúrbios do colágeno tipo I causam a maioria dos casos de OI e que o envolvimento do sistema cardiovascular é uma das manifestações extra esqueléticas, sugerimos que todas as crianças com OI sejam avaliadas. O ecocardiograma é um exame de imagem acessível, de baixo custo, não invasivo e disponível no SUS,

que pode auxiliar no diagnóstico e acompanhamento do curso da doença ao longo da vida destes pacientes.

b) Alterações cardíacas em adultos com OI:

Neste grupo de pacientes foi realizado um estudo transversal. Foi possível observar que as manifestações cardíacas tem um comportamento diferente nos grupos de OI. Enquanto as alterações no VE pareciam ser mais pronunciadas no grupo de OI moderada e grave em comparação ao grupo de pacientes com OI leve, as valvulopatias, mesmo leves e assintomáticas, foram mais observadas nos pacientes com OI leve em comparação ao grupo OI moderada e grave. Assim como nas crianças, está indicado o acompanhamento através de exames periódicos em adultos com OI.

c) Alterações pulmonares em pacientes com OI.

Para as avaliações pulmonares dos pacientes realizamos uma coorte prospectiva. Foi realizado uma avaliação inicial em 56 pacientes através de exames de espirometria, manuvacuometria e teste de caminhada de seis minutos (TC6M). Esta avaliação foi repetida após um ano de seguimento sem nenhum tipo de intervenção. Foi possível observar que na espirometria os tipos mais graves de OI apresentaram valores absolutos menores do que os grupos leve e moderado. Destaca-se que não analisamos a correlação entre deformidades na coluna vertebral e função pulmonar.

3. *Determinar a capacidade ventilatória dos indivíduos com OI por um intervalo de tempo de 12 meses.*

Foi possível observar a capacidade ventilatória de pacientes em acompanhamento em nosso Centro de Referência. Optamos por não utilizar valores preditivos nesta população, uma vez que a estatura e peso de muitos pacientes é inferior ao esperado para a idade, levando a valores discrepantes com a realidade.

Acreditamos que estudos futuros utilizando valores preditos propostos para essa população serão mais enriquecedores. Além disso, possibilitará comparar com valores previstos numa população saudável.



4. *Comparar as alterações respiratórias por um período de tempo de 12 meses.*

Os resultados do presente trabalho evidenciaram que houve uma discreta melhora de CVC, VEF1 e MEF75 nos pacientes com OI ao longo dos 12 meses. Nenhum dos casos piorou ao longo do tempo, sendo que as médias de CVC e VEF1 melhoraram significativamente nos tipos leve e moderado de OI. Medidas como CVC, VEF1 e MEF75 foram estatisticamente menores no grupo mais grave.

O teste de força muscular respiratória realizado através da manuvacuometria não apresentou diferenças significativas em relação ao tempo, nem entre os tipos de OI.

Quanto ao TC6M não foi possível observar diferenças significativas entre os pacientes em relação aos parâmetros medidos na primeira e na segunda avaliação, nem entre os grupos. Entretanto, a distância percorrida pelos tipos mais graves foram significativamente menor que nos outros tipos de OI. Cabe ressaltar que o número de pacientes com OI 3/8 que conseguiram realizar o teste de caminhada foi menor que nos outros grupos, achado esperado devido a restrição de mobilidade destes pacientes.

Estes são os primeiros dados da avaliação da função pulmonar em pacientes com Osteogênese imperfeita acompanhados no Centro de Referência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O acompanhamento prospectivo dos mesmos será importante a fim de observar o comportamento destas alterações.

## **APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPANTES PEDIÁTRICOS**

### **Termo de consentimento livre e esclarecido**

O menor sob sua responsabilidade está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa “Avaliação da função cardiopulmonar em Osteogênese Imperfeita”. Trata-se do projeto de Doutorado da pesquisadora Bruna de Souza Pinheiro, sob a orientação da Dra. Têmis Maria Félix.

Este projeto tem como objetivo avaliar o sistema cardiopulmonar e a função respiratória em pacientes com Osteogênese Imperfeita que estão em acompanhamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você concordar com a participação na pesquisa, os procedimentos envolvidos são os seguintes:

1- Realização de avaliações com fisioterapeuta:

Visita 1

Serão coletados dados clínicos referentes à idade, tipo de OI, fraturas recentes. Será realizado um exame físico para obtenção de dados como: peso, estatura, envergadura (comprimento total dos braços abertos) e estatura sentado. A avaliação será realizada no Centro de Pesquisa Clínica (CPC) do HCPA com duração de 30 a 40 minutos.

Visita 2

Serão realizados os seguintes testes no Serviço de Pneumologia do HCPA:

- Teste de caminhada dos 6 minutos. Este exame será realizado para avaliar a tolerância às alterações cardiorrespiratórias ocorridas durante o esforço. O teste será realizado em uma superfície plana, neste caso no corredor de 25 a 30 metros de comprimento, sem obstáculo onde o local de fazer uma curva é marcado com um cone. O objetivo do teste é caminhar em ritmo próprio sozinho o mais longe possível durante os seis minutos. O participante deverá caminhar sem falar com as pessoas que estão ao seu redor até os cones e fará a volta em torno deles continuando assim a caminhada sem parar. O teste dura de 10 a 15 minutos.

- Espirometria. Este exame será realizado para avaliar e medir a quantidade de ar que o participante é capaz de inspirar ou expirar a cada vez que respira, ou seja, a quantidade de ar que ele é capaz de colocar para dentro e para fora dos

pulmões e a velocidade com que o faz. É realizado em sala adequada para realização do exame. O participante deverá estar em repouso por cinco a dez minutos antes do exame. Não é necessário jejum, mas não devem ser usados chás, cafés ou bebidas alcoólicas cerca de seis horas antes do início do exame. Será solicitado ao participante soprar o ar para dentro do espirômetro, aparelho que é semelhante a um tubo, com a maior força possível. Um computador registra todos os dados obtidos. O exame dura de 10 a 30 minutos, dependendo de quantas respirações serão feitas.

- Manovacuometria. Este exame consiste em medir a força dos músculos respiratórios. O teste é realizado de forma simples, com esforço voluntário, com a medição das pressões inspiratórias (puxar o ar profundamente) e expiratórias (soltar o ar até o fim) no aparelho, o manovacuômetro. Em condições normais, o participante deve ser testado deitado inclinado de barriga para cima ou sentado. Importante é que qualquer postura adotada deverá ser mantida na reavaliação para padronização do exame. Em um primeiro momento, para verificação da Pressão Inspiratória Máxima será solicitado ao participante que solte o ar até o fim, então o avaliador coloca a peça bucal do manovacuômetro na sua boca para ele então realizar um esforço de puxar o ar ao máximo. Para a verificação da Pressão Expiratória Máxima o participante permanecerá na mesma posição e deverá puxar o ar profundamente e então, conecta-se a peça bucal do manovacuômetro enquanto ele solta o ar ao máximo. São realizadas 3 (três) repetições de cada teste, podendo durar cerca de 30 minutos o exame.

Estas visitas serão realizadas novamente após um período de 12 meses e as mesmas avaliações serão realizadas, em data e horários agendados com você.

## 2- Realização de fotografias de tórax:

Serão realizadas pelo pesquisador nas visitas, caso sejam necessárias. Apenas o tórax será fotografado, preservando o rosto do (a) participante. As fotos serão armazenadas no Serviço de Genética do HCPA, sob a responsabilidade do pesquisador responsável e serão utilizadas somente para esta pesquisa.

## 3- Realização de polissonografia:

Alguns participantes da pesquisa de acordo com os resultados dos exames de rotina, também realizarão uma polissonografia. Este exame será realizado para monitorização de apneia obstrutiva durante o sono, que é a parada respiratória repentina durante o sono. Este acompanhamento é não invasivo, ou seja,

simplesmente verificam-se dados sem nada que entre no corpo, e deve ser realizado durante o sono espontâneo e noturno. O exame é realizado no laboratório do sono do HCPA. Sensores são colocados na pele para registrar a atividade do cérebro, coração e pulmões, os movimentos dos músculos, o nível de oxigênio no cérebro e o ruído do sono. Pela manhã, os fios são retirados e o paciente pode ter um dia normal. A polissonografia dura 8 horas, em geral entre as 23h e às 7h. mas os horários podem ser adaptados.

4- Coleta de dados em prontuário. Serão coletados no prontuário eletrônico do participante. Os resultados de exames de rotina (RX de coluna torácica, densitometria mineral óssea e ecocardiograma).

Os possíveis riscos e desconfortos envolvidos na participação são demora e/ou fadiga na realização de algum exame e ter que dormir no hospital para realizar o exame de polissonografia. Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da participação na pesquisa. O participante receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Este estudo poderá beneficiar o menor sob sua responsabilidade, uma vez que pesquisas relacionando Osteogênese Imperfeita, função cardiopulmonar e padrões respiratórios ainda são escassos. Isso poderá auxiliar o planejamento de estratégias de tratamento, visando o maior conforto do paciente. Não existe um benefício imediato pela participação nessa pesquisa, porém o participante estará nos ajudando a melhorar o que sabemos sobre a qualidade de vida na osteogênese imperfeita, tal conhecimento pode vir a beneficiar os pacientes no futuro.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não autorizar a participação, ou ainda, retirar a autorização após a assinatura desse Termo, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o participante da pesquisa recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. Procuraremos marcar as visitas do estudo junto às consultas de rotina.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Somente pessoas autorizadas da equipe de pesquisa poderão analisar os dados ou ter acesso a quaisquer informações coletadas no estudo. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a

identificação dos participantes, ou seja, o nome não aparecerá na publicação dos resultados. Os resultados desta pesquisa serão publicados em revistas científicas que circulam entre os profissionais de saúde que tenham interesse nessa área.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Dra. Têmis Maria Félix ou com as pesquisadoras Dra. Simone Chaves Fagundes e Bruna de Souza Pinheiro, pelo telefone (51) 3359 8011. Você poderá perguntar e ser informado sobre os achados desta pesquisa a qualquer momento.

O Comitê de Ética em Pesquisa também poderá ser contatado para esclarecimentos de dúvidas no 2º andar do HCPA, sala 2227, ou através do telefone (51) 33597640, das 8h às 17h. de segunda à sexta.

Em relação às fotografias de tórax:

Eu concordo que as fotos sejam realizadas.

Eu não concordo que as fotos sejam realizadas.

Este termo é assinado em duas vias, sendo que uma delas entregue ao participante e a outra mantida com os pesquisadores.

Nome do participante: \_\_\_\_\_ Assinatura:

\_\_\_\_\_

(Se aplicável)

Nome do responsável: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome do pesquisador: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Local e data: \_\_\_\_\_

## **APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPANTES ADULTOS**

### **Termo de consentimento livre e esclarecido**

Você está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa “Avaliação da função cardiopulmonar em Osteogênese Imperfeita”. Trata-se do projeto de Doutorado da pesquisadora Bruna de Souza Pinheiro, sob a orientação da Dra. Têmis Maria Félix.

Este projeto tem como objetivo avaliar o sistema cardiopulmonar e a função respiratória em pacientes com Osteogênese Imperfeita (OI) que estão em acompanhamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

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

1- Realização de avaliações com fisioterapeuta:

Visita 1

Serão coletados dados clínicos referentes à idade, tipo de OI, fraturas recentes. Será realizado um exame físico para obtenção de dados como: peso, estatura, envergadura (comprimento total dos braços abertos) e estatura sentado. A avaliação será realizada no Centro de Pesquisa Clínica (CPC) do HCPA com duração de 30 a 40 minutos.

Visita 2

Serão realizados os seguintes testes no Serviço de Pneumologia do HCPA:

- Teste de caminhada dos 6 minutos. Este exame será realizado para avaliar a tolerância às alterações cardiorrespiratórias ocorridas durante o esforço. O teste será realizado em uma superfície plana, neste caso no corredor, de 25 a 30 metros de comprimento, sem obstáculo, onde o – o local de fazer uma curva é marcado com um cone. O objetivo do teste é caminhar em ritmo próprio sozinho o mais longe possível durante os seis minutos. Você deverá caminhar sem falar com as pessoas que estão ao seu redor até os cones e fará a volta em torno deles continuando assim a caminhada sem parar. O teste dura de 10 a 15 minutos.

- Espirometria. Este exame será realizado para avaliar e medir a quantidade de ar que você é capaz de inspirar ou expirar a cada vez que respira, ou seja, a quantidade de ar que você é capaz de colocar para dentro e para fora dos

pulmões e a velocidade com que o faz. É realizado em sala adequada para realização do exame. Você deverá estar em repouso por cinco a dez minutos antes do exame. Não é necessário jejum, mas não devem ser usados chás, cafés ou bebidas alcoólicas cerca de seis horas antes do início do exame. Será solicitado que você sopre o ar para dentro do espirômetro, aparelho que é semelhante a um tubo, com a maior força possível. Um computador registra todos os dados obtidos. O exame dura de 10 a 30 minutos, dependendo de quantas respirações serão feitas.

- Manovacuometria. Este exame consiste em medir a força dos músculos respiratórios. O teste é realizado de forma simples, com esforço voluntário, com a medição das pressões inspiratórias (puxar o ar profundamente) e expiratórias (soltar o ar até o fim) no aparelho, o manovacuômetro. Em condições normais, você deve ser testado deitado inclinado de barriga para cima ou sentado. Importante é que qualquer postura adotada deverá ser mantida na reavaliação para padronização do exame. Em um primeiro momento, para verificação da Pressão Inspiratória Máxima (PI máx.) Será solicitado a você que solte o ar até o fim, então o avaliador coloca a peça bucal do manovacuômetro na sua boca para você então realizar um esforço de puxar o ar ao máximo. Para a verificação da Pressão Expiratória Máxima (PE máx.), você permanecerá na mesma posição e deverá puxar o ar profundamente e, então, conecta-se a peça bucal do manovacuômetro enquanto você solta o ar ao máximo. São realizadas 3 (três) repetições de cada teste, podendo durar cerca de 30 minutos o exame.

Estas visitas serão realizadas novamente após um período de 12 meses, e as mesmas avaliações serão realizadas, em data e horários agendados com você.

## 2- Realização de fotografias de tórax:

Serão realizadas pelo pesquisador nas visitas, caso sejam necessárias. Apenas o tórax será fotografado, preservando o rosto do (a) participante. As fotos serão armazenadas no Serviço de Genética do HCPA, sob a responsabilidade do pesquisador responsável, e serão utilizadas somente para esta pesquisa.

## 3- Realização de polissonografia:

Alguns participantes da pesquisa, de acordo com os resultados dos exames de rotina, também realizarão uma polissonografia. Este exame será realizado para monitorização de apneia obstrutiva durante o sono, que é a parada respiratória repentina durante o sono. Este acompanhamento é não invasivo, ou seja,

simplesmente verificam-se dados sem nada que entre em seu corpo e deve ser realizado durante o sono espontâneo e noturno. O exame é realizado no laboratório do sono do HCPA. Sensores são colocados na pele para registrar a atividade do cérebro, coração e pulmões, os movimentos dos músculos, o nível de oxigênio no cérebro e o ruído do sono. Pela manhã, os fios são retirados e o paciente pode ter um dia normal. A polissonografia dura 8 horas, em geral entre as 23h e às 7h. mas os horários podem ser adaptados.

4- Coleta de dados em prontuário. Serão coletados no seu prontuário eletrônico, os resultados de exames de rotina (RX de coluna torácica, densitometria mineral óssea e ecocardiograma).

Os possíveis riscos e desconfortos envolvidos na participação são demora e/ou fadiga na realização de algum exame e ter que dormir no hospital para realizar o exame de polissonografia. Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Este estudo poderá beneficia-lo, uma vez que pesquisas relacionando Osteogênese Imperfeita função cardiopulmonar e padrões respiratórios ainda são escassos. Isso poderá auxiliar o planejamento de estratégias de tratamento, visando o maior conforto do paciente. Não existe um benefício imediato em sua participação nessa pesquisa, porém você estará nos ajudando a melhorar o que sabemos sobre a qualidade de vida na osteogênese imperfeita, tal conhecimento pode vir a beneficiar os pacientes no futuro.

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. Procuraremos marcar as visitas do estudo junto às consultas de rotina.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Somente pessoas autorizadas da equipe de pesquisa poderão analisar seus dados ou ter acesso a quaisquer informações coletadas no estudo. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação



dos resultados. Os resultados desta pesquisa serão publicados em revistas científicas que circulam entre os profissionais de saúde que tenham interesse nessa área.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Dra. Têmis Maria Félix ou com as pesquisadoras Dra. Simone Chaves Fagundes e Bruna de Souza Pinheiro, pelo telefone (51) 3359 8011. Você poderá perguntar e ser informado sobre os achados desta pesquisa a qualquer momento.

O Comitê de Ética em Pesquisa também poderá ser contatado para esclarecimentos de dúvidas no 2º andar do HCPA, sala 2227, ou através do telefone (51) 33597640, das 8h às 17h. de segunda à sexta.

Em relação às fotografias de tórax:

( ) Eu concordo que as fotos sejam realizadas.

( ) Eu não concordo que as fotos sejam realizadas.

Este termo é assinado em duas vias, sendo que uma delas entregue ao participante e a outra mantida com os pesquisadores.

Nome do participante: \_\_\_\_\_ Assinatura:  
\_\_\_\_\_

Nome \_\_\_\_\_ do  
responsável: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

(Se aplicável)

Nome do pesquisador: \_\_\_\_\_ Assinatura:  
\_\_\_\_\_

Local e data: \_\_\_\_\_

**APÊNDICE C – FICHA CLÍNICA**

Data da coleta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Prontuário:

Nome:

Data de Nasc: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino

Tipo de OI: ( ) 1 ( ) 3 ( ) 4 ( ) 5

Atividade física: ( ) Não ( ) Sim

Qual? \_\_\_\_\_ Freqüência: \_\_\_\_\_ Duração:

\_\_\_\_\_

<b>Mobilidade - Nível da Marcha:</b>		Marcar X
0	restrito a cadeira de rodas	
1	capaz de caminhar com ajuda	
2	capaz de caminhar em casa com ou sem ajuda	
3	capaz de caminhar curtas distâncias com ou sem ajuda	
4	capaz de caminhar independentemente	

Critério de Bleck (1981) modificado por Land *et al* (2006)

<b>Tratamento suplementação:</b>	<b>e/ou</b>	
	<b>Não</b>	<b>Sim</b>
Alendronato de sódio		
Pamidronato de Sódio		
Cálcio		
Número de ciclos de administração de Pamidronato:		
Idade de início de uso de pamidronato:		

**APÊNDICE D - FICHA DE ACOMPANHAMENTO**

Prontuário:

Nome:

Data de Nascimento:

Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino

Momento	Zero (data)	12 meses (data)
Peso		
Estatura/comprimento		
Envergadura		
Estatura /envergadura		

**APÊNDICE E - TESTE DA CAMINHADA DE 6 MINUTOS (TC6M)**

Prontuário:

Nome:

Data de Nascimento:

Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino

Data 1:	FC (bpm)	FR (irpm)	SatO <sub>2</sub> (%)	Escala de Borg	Dor em Msls
Repouso					
Pós-caminhada					

	1 minuto	2 minutos	3 minutos	4 minutos	5 minutos	6 minutos
<b>FC</b>						
<b>SatO<sub>2</sub></b>						

N° de voltas: \_\_\_\_\_ Total: \_\_\_\_\_ metros

Tempo de retorno aos parâmetros iniciais: \_\_\_\_\_

Data 2:	FC (bpm)	FR (irpm)	SatO <sub>2</sub> (%)	Escala de Borg	Dor em Msls
Repouso					
Pós-caminhada					

	1 minuto	2 minutos	3 minutos	4 minutos	5 minutos	6 minutos
<b>FC</b>						
<b>SatO<sub>2</sub></b>						

N° de voltas: \_\_\_\_\_ Total: \_\_\_\_\_ metros

Tempo de retorno aos parâmetros iniciais: \_\_\_\_\_

**APÊNDICE F - MANOVACUOMETRIA**

<b>Data 1:</b>	<b>PI máx (cmH<sub>2</sub>O)</b>	<b>PE máx (cmH<sub>2</sub>O)</b>
<b>1ª medida</b>		
<b>2ª medida</b>		
<b>3ª medida</b>		

<b>Data 2:</b>	<b>PI máx (cmH<sub>2</sub>O)</b>	<b>PE máx (cmH<sub>2</sub>O)</b>
<b>1ª medida</b>		
<b>2ª medida</b>		
<b>3ª medida</b>		

## ANEXO A - APROVAÇÃO DO PROJETO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (HCPA)



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

### COMISSÃO CIENTÍFICA

A Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

**Projeto:** 150602

**Data da Versão do Projeto:** 14/12/2015

**Pesquisadores:**

TEMIS MARIA FELIX

BRUNA DE SOUZA PINHEIRO

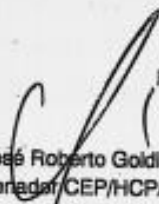
SIMONE CHAVES FAGONDES

**Título:** Avaliação da função cardiopulmonar em Osteogênese Imperfeita

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

Porto Alegre, 16 de janeiro de 2016.

  
Prof. José Roberto Goldim  
Coordenador CEP/HCPA

**ANEXO B – ESCALA DE BORG**

0	NENHUMA FALTA DE AR
0.5	MUITO. MUITO LEVE
1	MUITO LEVE
2	LEVE
3	MODERADA
4	POUCO SEVERA
5	SEVERA
6	SEVERA
7	MUITO SEVERA
8	MUITO SEVETA
9	MUITO. MUITO SEVERA
10	MÁXIMA FALTA DE AR