

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

**ESTUDO CLÍNICO-FUNCIONAL DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

EVELISE SILVA BRIZOLA

PORTO ALEGRE, BRASIL, 2012

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

**ESTUDO CLÍNICO-FUNCIONAL DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA**

EVELISE SILVA BRIZOLA

ORIENTADORA: TÊMIS MARIA FÉLIX

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

PORTO ALEGRE, BRASIL, 2012

CIP - Catalogação na Publicação

Brizola, Evelise
ESTUDO CLÍNICO-FUNCIONAL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS
COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA / Evelise Brizola. --
2012.
174 f.

Orientador: Têmis Maria Félix.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. Osteogênese Imperfeita. 2. Aspectos
funcionais. 3. Aspectos clínicos. 4. Pediatria. I.
Félix, Têmis Maria, orient. II. Título.

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

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

24/09/2012

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dr^a Lavínia Schüler Faccini

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

Prof. Dr^a Patrícia Pelufo da Silveira

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

Prof. Dr^a Carla Skilhan de Almeida

Escola de Educação Física/
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais, José Antonio e Vera Lúcia pelo amor, educação, incentivo e apoio incondicional.

Aos meus irmãos Paula e Lucas pelo amor, incentivo e parceria na vida.

Aos meus padrinhos Paulo (*in memoriam*) e Lia pelo amor e por me mostrar o que realmente é importante quando somos paciente ou familiar.

AGRADECIMENTOS

À **Dra. Têmis Maria Félix** pela oportunidade, confiança e dedicação. Obrigada pelos ensinamentos profissionais e pessoais, é gratificante e enriquecedor trabalhar ao seu lado.

A fisioterapeuta **Ana Lúcia P. Staub** pela amizade e incentivo constantes em minha vida acadêmica. Obrigada por me auxiliar a dar os primeiros passos nessa profissão.

A minha colega e amiga **Marina Zambrano** pelo companheirismo nos momentos de estudo e trabalho e, também, nos litros de café consumidos.

As minhas queridas amigas pela amizade, incentivo e bons momentos.

Ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente pela oportunidade e comprometimento com meu aprimoramento profissional.

A **Rosane Blanguer**, secretária do PPGSCA, pela paciência, assistência e disponibilidade em todas as etapas da realização deste trabalho.

Ao **Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE)** pelo apoio financeiro.

À **CAPES** pelo incentivo a pesquisa e patrocínio.

Aos **pacientes e familiares** que participaram deste trabalho e dão sentido às pesquisas e melhorias no atendimento à saúde, meus sinceros agradecimentos.

À **DEUS**, sempre.

“No mistério do sem-fim equilibra-se um planeta. E no planeta
um jardim e no jardim um canteiro, no canteiro uma Violeta
e sobre ela o dia inteiro entre o planeta e o sem-fim
a asa de uma borboleta.”

Cecília Meireles

RESUMO

A Osteogênese Imperfeita (OI) é caracterizada por fragilidade óssea e susceptibilidade a fraturas. As complicações da patologia podem afetar o desenvolvimento físico e motor, comprometendo as habilidades funcionais, o nível da marcha e a independência do indivíduo.

Objetivo: Avaliar as características clínico-funcionais de crianças e adolescentes com Osteogênese Imperfeita (OI).

Métodos: Estudo transversal no qual foram avaliados sujeitos de ambos os gêneros com idade entre 0 e 18 anos e diagnóstico de OI, em tratamento no CROI-RS. Os dados clínicos e funcionais foram coletados através de fichas específicas e avaliação funcional. Foram avaliados aspectos relacionados à presença de fraturas e deformidades ósseas, habilidade da marcha, força muscular e amplitude de movimento articular. A densidade mineral óssea (DMO) foi mensurada através do *Dual Energy X-Ray Absorptometry* (DEXA). O nível de significância adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$).

Resultados: Encontramos diferença significativa na ocorrência de fraturas, presença de deformidades ósseas, uso de haste intramedular, baixa densidade mineral óssea, tratamento medicamentoso e aspectos relacionados à marcha comparando OI tipo I, III e IV. As formas mais graves de OI (tipo III e IV) apresentaram fraturas nos primeiros meses de vida, maior deformidade óssea. Associação inversa entre amplitude de movimento articular geral e o nível da marcha e uma associação direta com idade de início de marcha, o número total de fraturas e a presença de deformidades ósseas. Encontrou-se uma associação direta entre a

força muscular geral e o nível da marcha e uma associação inversa com a idade de início de marcha e presença de deformidades ósseas.

Conclusão: Estes dados sugerem que as características clínico-funcionais variam de acordo com os tipos de OI. Nas formas moderada e grave de OI há maior limitação funcional influenciada pelo número de fraturas e presença de deformidades ósseas afetando negativamente o nível da marcha.

Palavras Chaves: Osteogenêse Imperfeita, funcionalidade, marcha, desenvolvimento neuromotor.

ABSTRACT

Osteogenesis Imperfecta (OI) is characterized by bone fragility and susceptibility to fractures. Complications of the disease can affect the physical and motor development, compromising the functional skills, level of gait and independence of the individual.

Objective: To evaluate the clinical and functional features of children and adolescents with OI.

Methods: A cross-sectional study which evaluated subjects of both genders aged between 0 and 18 years attended in the Reference Center for Treatment of OI of Rio Grande do Sul (CROI-RS). Clinical and functional data were evaluated through specific tokens and functional assessment. We evaluated aspects related to the presence of fractures and bone deformities, gait ability, muscle strength, joint range of motion and use of intramedullary rod. Bone mineral density (BMD) was measured by Dual Energy X-Ray Absorptometry (DEXA). The level of significance was set at 5% ($p \leq 0.05$).

Results: We found significant differences in the occurrence of fractures, presence of bone deformities, use of intramedullary rod, bone mineral density, drug therapy and aspects related to gait comparing OI types I, III and IV. The age of gait acquisition showed a direct association with overall joint range of motion and an inverse relationship with overall muscle strength. The level of ambulation was directly associated with overall muscle strength and inversely associated with overall joint range of motion.

Conclusion: Our findings confirm that clinical and functional features vary according to OI type. Moderate and severe forms of OI are associated with greater functional limitation,

influenced by fractures in early life, number of fractures and the presence of bone deformities, which negatively affect the acquisition and level of ambulation.

Key Words: Osteogenesis Imperfecta, functionality, gait, neuromotor development.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Desenho esquemático do osso longo.....	24
Figura 2. Padrão de lamelação óssea visto sob luz polarizada.....	36
Figura 3. Esquema representativo da estrutura em tripla hélice do colágeno e sua formação a partir das cadeias alfa.....	39
Figura 4. Passos críticos na biossíntese do colágeno tipo I e indicação de genes conhecidamente envolvidos na OI.....	41
Figura 5. Modelo de mecanismo de ação do tratamento com bifosfonados - pamidronato de sódio.....	47
Figura 6. Alterações histológicas durante o tratamento com pamidronato.....	51
Figura 7. Alterações histológicas ósseas em OI.....	56
Figura 8. Processo de Incapacidade em OI.....	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação de Osteogênese Imperfeita.....	30
Tabela 2. Características clínicas e tipos de OI.....	37
Tabela 3. Exemplo de tipo de bifosfonados, mecanismos de ação e administração.....	48
Tabela 4. Marcos do Desenvolvimento Motor para o Primeiro Ano de Vida.....	83
Tabela 5. Pontuação do Teste Manual Muscular (TMM).....	85
Tabela 6. Escala EPM-ROM Pediátrica.....	88
Tabela 7. Resultados complementares do estudo.....	144

LISTA DE ABREVIATURAS

ADM -	Amplitude de movimento
CIF -	Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde
CPT -	Capacidade pulmonar total
CROI-RS -	Centro de Referência em Osteogênese Imperfeita do Rio Grande do Sul
CVF -	Capacidade Vital Forçada
DEXA -	<i>Dual Energy X-Ray Absorptiometry</i>
DI -	Dentinogênese Imperfeita
DMO -	Densidade Mineral Óssea
DP -	Desvio Padrão
EA -	Esclera Azulada
MRC -	<i>Medical Research Council</i>
OI -	Osteogênese Imperfeita
RER -	Retículo Endoplasmático Rugoso
TMM -	Teste Manual Muscular
VEF ¹ -	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VO ² -	Volume de oxigênio

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	21
2.1. O TECIDO ÓSSEO	21
2.2. OSTEOGÊNESE IMPERFEITA	26
2.3. EPIDEMIOLOGIA	27
2.5. GENÉTICA DA OI.....	38
2.6. TRATAMENTO CLÍNICO	42
3.1. FRATURAS E DEFORMIDADES	56
3.3. O MOVIMENTO E A SAÚDE ÓSSEA.....	63
3.4. A MARCHA INFANTIL.....	71
3.5. O PROCESSO DE INCAPACIDADE	75
4. JUSTIFICATIVA.....	77
5. OBJETIVOS.....	78
5.1. OBJETIVO GERAL	78
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	78
6. METODOLOGIA	79
6.1. Delineamento	79
6.2. Local do Estudo	79
6.4. Critérios de Exclusão	80
6.5. Considerações Éticas.....	80
6.6.1. Dados Clínicos	80
6.6.2. Dados Funcionais.....	81

6.6.3. Avaliação Funcional.....	81
6.7. Análise Estatística	89
7. ARTIGO ORIGINAL.....	91
7.1. ARTIGO EM PORTUGUÊS	91
7.2. ARTIGO EM INGLÊS	119
8. DADOS COMPLEMENTARES	143
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	145
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	147
ANEXOS	165
Anexo A. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	166
Anexo B. Ficha clínico-funcional	167

1. INTRODUÇÃO

A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma patologia genética do tecido conjuntivo que afeta um a cada 10.000 a 20.000 recém-nascidos sem distribuição preferencial em relação ao gênero ou à etnia (GLORIEUX, 2008; MONTI *et al.*, 2010; SHAPIRO e GERMAIN-LEE, 2012).

No ano de 1678, Malebranche já havia realizado as primeiras observações e registrado as características da doença. Em 1849 surgiu pela primeira vez na literatura o termo *Osteogenesis Imperfecta* por Vrolick ao relatar o caso de um recém-nascido com múltiplas fraturas e ossos wormianos. Em 1969 foi descrita por Gray, evidências do acometimento de OI em múmias egípcias do período de aproximadamente 1.000 a.c. (CHONG, 1992).

A OI é caracterizada por fragilidade óssea, fraturas de repetição e frouxidão ligamentar podendo acarretar prejuízos no crescimento infantil devido ao comprometimento físico e funcional. Outros sinais clínicos podem ser relacionados à OI, como: esclera azulada, dentinogênese imperfeita, surdez e presença de ossos wormianos no crânio, principalmente, na sutura lambdóide (ROUGHLEY *et al.*, 2003; GLORIEUX, 2008; RAUCH *et al.*, 2010; BEN AMOR *et al.*, 2011; GERMAIN-LEE, 2011; SHAPIRO e GERMAIN-LEE, 2012).

Na maioria dos casos, o padrão de herança é autossômico dominante causado por mutações nos genes *COL1A1* ou *COL1A2*, genes codificadores do colágeno tipo I, sendo o

colágeno tipo I a maior proteína estrutural dos ossos, tendões e ligamentos. Pesquisas recentes detectaram padrão de herança autossômica recessiva relacionada a mutações em outros genes também envolvidos na biossíntese do colágeno (RAUCH *et al.*, 2010; GERMAIN-LEE, 2011; STEINLEIN *et al.*, 2011; VAN DIJK *et al.*, 2012).

Existe uma ampla variabilidade clínica, desde formas leves com poucas fraturas e crescimento normal até formas graves com risco de fraturas ainda intraútero e morte perinatal. O tradicional critério de classificação proposto por Sillence *et al.* em 1979 foi modificado e, atualmente, a OI é classificada em oito tipos distintos de acordo com as características clínicas, histológicas e/ou diferentes genes causadores (MALDONADO *et al.*, 2010; VAN DIJK *et al.*, 2010; VAN DIJK *et al.*, 2012).

Recentemente, o tratamento medicamentoso associado à atuação de uma equipe multidisciplinar tem sido valioso para o bom prognóstico da doença, visando melhorar a qualidade óssea (ENGELBERT *et al.*, 1998; ZEITLIN *et al.*, 2003; GLORIEUX, 2008; SHAPIRO e GERMAIN-LEE, 2012).

A formação óssea inicia na fase intraútero e segue pela adolescência até a vida adulta. Mais de 90% da massa óssea é adquirida no período entre a infância e a adolescência, sendo estes os únicos períodos de crescimento físico longitudinal, com altos índices de mineralização da matriz óssea (JONES e BOON, 2008; SILVA *et al.*, 2011).

O desenvolvimento esquelético acontece em um ritmo próprio; embora haja um padrão similar para mudanças no tamanho, geometria e aquisição mineral dos ossos, esse padrão não é o mesmo para crianças e adolescentes (BACHRACH e WARD, 2009; JONES e BOON, 2008). A resistência à força externa ou a uma fratura depende da quantidade e da

qualidade do tecido ósseo; e a qualidade é dependente da forma dos ossos, da microarquitetura trabecular e das remodelações, tanto minerais quanto do colágeno (BACHRACH e WARD, 2009).

Na OI há uma alta prevalência de fraturas, principalmente nos membros inferiores, levando a deformidades esqueléticas das diáfises dos ossos longos (GLORIEUX, 2007; WATZL *et al.*, 2009). Na maioria dos casos, é necessário um acompanhamento contínuo e específico, no intuito de evitar as fraturas e prevenir as deformidades, assim garantindo melhor prognóstico global e máxima independência funcional (TOLO, 2000; GLORIEUX, 2008; BASEL e STEINER, 2009).

Sendo o diagnóstico de OI baseado em critérios clínicos, moleculares e radiográficos, a identificação das características clínicas e funcionais é de extrema importância, principalmente quando relacionadas à população pediátrica, auxiliando no manejo e na escolha do tratamento de acordo com as necessidades individuais do paciente.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. O TECIDO ÓSSEO

O tecido ósseo humano é o principal constituinte do esqueleto e caracteriza-se como o tecido mais rígido, forte e resistente do corpo. Tem como funções principais: o suporte e a ancoragem dos músculos, a proteção dos órgãos internos e da medula óssea e ainda serve como depósito e reserva de íons, principalmente de cálcio e fósforo, além de interagir com os outros sistemas participando da homeostase mineral (WATKINS, 2001; SILVA *et al.*, 2010). Estas características que definem o tecido ósseo devem-se ao *sal ósseo*, uma substância basal constituída por uma combinação de pirofosfato de cálcio e carbonato de cálcio com menores porções de magnésio, sódio e cloro, associados com o colágeno. (WATKINS, 2001).

Do ponto de vista microscópico, os ossos são constituídos por componentes orgânicos, inorgânicos e água. O componente orgânico mais abundante é o colágeno tipo I, mas também inclui células ósseas e uma pequena quantidade de proteínas não-colágenas. O componente inorgânico é composto por íons fosfato, cálcio e em menor quantidade, bicarbonato, magnésio, potássio, sódio e citrato. A união do fosfato e do cálcio forma cristais de hidroxiapatita que, associados às fibras colágenas, fornecem resistência e rigidez ao tecido ósseo (ANDIA *et al.*, 2006).

O colágeno é a proteína estrutural mais importante do corpo, representa 30% da proteína total e pode ser encontrado em diferentes tecidos, como ossos, pele, tendões, dentina, tecidos conectivos, pulmões, escleras e córneas. O colágeno tipo I corresponde a quase 90% do colágeno total do organismo e alterações genéticas nesta proteína promovem doenças relacionadas à fragilidade óssea, como a OI (MARINI *et al.*, 2007; NASSA, 2012).

A manutenção e qualidade da massa óssea dependem diretamente do equilíbrio homeostático entre a formação e a reabsorção óssea. A formação óssea é regulada por diversos fatores locais e sistêmicos que atuam sobre células osteoprogenitoras, osteoblastos e osteócitos; e a reabsorção óssea é realizada pela atividade dos osteoclastos (WU *et al.*, 2008). A manutenção e qualidade da massa óssea dependem diretamente do equilíbrio homeostático entre a formação e a reabsorção óssea (BARON, 2003; BAYRAMOGLU *et al.*, 2005).

Quando ocorre uma fratura óssea há uma grande formação de novos osteoblastos a partir das células progenitoras e em pouco tempo ocorre um aumento do tecido osteoblástico e de uma nova matriz orgânica, entre as extremidades da fratura, formando um calo ósseo no local fraturado (KARSENTY, 2003; GILBERT, 2006; WU *et al.*, 2008).

Esse processo concede ao osso a capacidade de regeneração que ocorre com a idade e em casos de fraturas ou processos patológicos graves, levando a uma modificação na sua microarquitetura permitindo o processo de remodelamento. O osso, por ser composto por material adaptativo encontra-se em constante troca de propriedades devido aos estímulos que recebe continuamente, como: cargas externas, influência hormonal, medicamentos, entre outros (WEBBER, 2009).

A osteogênese é o processo responsável pela formação dos diferentes segmentos ósseos que tem início no período embrionário. Ocorre através de dois processos de diferenciação de células mesenquimais distintas: a diferenciação direta denominada de ossificação intramembranosa e o processo indireto de diferenciação chamado de ossificação endocondral. O processo de ossificação endocondral é o responsável pela formação da maior parte dos ossos onde um modelo cartilaginoso regula o crescimento e padronização do desenvolvimento esquelético (OLSEN, 2003; GILBERT, 2006).

A ossificação endocondral é responsável pela origem dos ossos longos que compõem o esqueleto apendicular, vértebras e costelas. A ossificação intramembranosa é o processo pelo qual se formam os ossos frontal, parietal e partes do occipital, temporal e dos maxilares, contribuindo também para o crescimento dos ossos curtos e para regeneração e crescimento dos ossos longos (KARSENTY, 2002; GILBERT, 2006).

Em nível macroscópico, os ossos podem ser divididos em esqueleto axial e esqueleto apendicular. O esqueleto apendicular adulto é composto por 126 ossos que formam os membros superiores e inferiores e o esqueleto axial é constituído por 80 ossos, dentre eles o crânio, a coluna vertebral e as costelas. A forma e o tamanho dos ossos são variáveis e por isso eles são divididos de acordo com a sua geometria em: ossos longos, ossos curtos, ossos planos e ossos irregulares (SALTER, 2001).

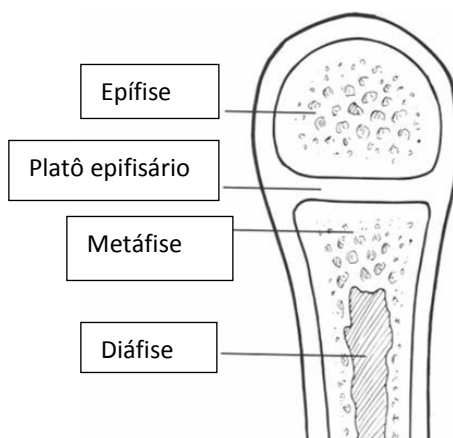


Figura 1. Desenho esquemático do osso longo (ALANAY e LACHMAN, 2011).

O osso longo possui um formato cilíndrico e é dividido em duas epífises (extremidades) e a diáfise (parte central), a diáfise é formada por tecido ósseo cortical abrigando no seu interior o canal medular (Figura 1). Até chegar à idade adulta ou de maturação esquelética, as partes do osso longo estão unidas através de um tecido cartilaginoso permitindo o crescimento ósseo (SALTER, 2001; VONDRACEK, 2004).

Os ossos curtos possuem uma geometria mais uniforme, ou seja, nenhuma das três dimensões se destaca; geralmente são formados por tecido esponjoso. Os ossos planos são aqueles com aspecto de lâmina onde duas dimensões prevalecem, são formados por tecido cortical e uma pequena camada trabecular. Já os ossos irregulares possuem formas diferentes e funções específicas, como por exemplo, as vértebras (SALTER, 2001).

Diversos fatores influenciam a massa óssea como: idade, etnia, fatores genéticos, ambientais e comportamentais. Os fatores genéticos correspondem a uma variação na quantidade de massa óssea entre 60 a 80%. Fatores ambientais e nutricionais são dependentes diretamente da cultura e da ingestão adequada de nutrientes. Fatores comportamentais estão relacionados à atividade física, ao alcoolismo e ao tabagismo. Como exemplo de fatores étnicos, sabe-se que afrodescendentes possuem maiores valores de densidade mineral óssea do que caucasianos e asiáticos (MACHADO e BARBANTI, 2007; ANDRADE *et al.*, 2010; FONSECA *et al.*, 2011).

A osteoporose é o distúrbio osteometabólico definido pela diminuição da densidade mineral e deterioração da microarquitetura óssea, acarretando maior fragilidade esquelética e, conseqüentemente, deformidades ósseas e aumento do risco de fraturas. Apesar de ser uma doença comumente relacionada aos idosos, aproximadamente 60% do risco de desenvolver osteoporose pode ser explicado pela baixa aquisição de massa óssea durante a infância e a adolescência (ANDRADE *et al.*, 2010; FONSECA *et al.*, 2011). A quantidade de massa óssea é maior no sexo masculino devido ao seu esqueleto ser maior quando comparados ao sexo feminino. O período de perda óssea no sexo feminino inicia, cerca de uma década antes da desmineralização no sexo masculino. Estudos têm demonstrado que um dos principais fatores preventivos de doenças crônicas não transmissíveis, como a osteoporose, é a tentativa de atingir o pico ideal de massa óssea durante a adolescência ou no final da maturação esquelética (CAMPOS *et al.*, 2003; MACHADO e BARBANTI, 2007; SILVA *et al.*, 2010).

2.2. OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

A Osteogênese Imperfeita (OI) é um distúrbio genético do tecido conjuntivo caracterizado por fragilidade óssea e susceptibilidade à fratura por mínimo ou nenhum trauma. É considerada a osteocondrodysplasia letal mais comum (ENGELBERT *et al.*, 1998; RAUCH e GLORIEUX, 2004; VENTURI *et al.*, 2006; CHEUNG e GLORIEUX, 2008; STAHELI, 2008; BASEL e STEINER, 2009; SHAPIRO e GERMAIN-LEE, 2012).

As principais características clínicas são diminuição generalizada da massa óssea (osteopenia) causando fragilidade óssea, frouxidão cápsulo-ligamentar, cor azulada das escleras (EA), anormalidades dentárias (dentinogênese imperfeita - DI), presença de ossos wormianos, diminuição progressiva da acuidade auditiva, baixa estatura, deformidade torácica podendo levar a problemas respiratórios (GLORIEUX, 1998; RAUCH e GLORIEUX, 2004; GLORIEUX, 2008; CHEUNG e GLORIEUX, 2008; BASEL e STEINER, 2009; BEN AMOR *et al.*, 2011; SHAPIRO e GERMAIN-LEE, 2012).

A inteligência é normal nos indivíduos com OI e eles são capazes de adaptar-se às suas limitações (ROUGLEY *et al.*, 2003; CHEUNG e GLOURIEUX, 2008). Disfunções nas válvulas mitral e aórtica podem estar presentes como manifestação cardiovascular (BONITA *et al.*, 2010; SOMA *et al.*, 2012). Outras manifestações clínicas podem estar relacionadas com OI, como: aumento da circunferência craniana, platibasia nos tipos III e IV, facilidade para desenvolvimento de hematomas, cifoescoliose grave e compressão vertebral, atraso no desenvolvimento motor amplo, invaginação basilar e sequelas

neurológicas, e ainda, ruptura espontânea escleral e potenciais lesões oculares (PIROUZIAN *et al.*, 2007; BASEL e STEINER, 2009).

O diagnóstico geralmente é feito com base em critérios clínicos, aspecto ao exame físico e estudos radiográficos. A presença de fraturas associada à esclera azulada, dentinogênese imperfeita ou história familiar de doença é usualmente suficiente para se fazer o diagnóstico. Outras causas de fraturas patológicas precisam ser excluídas, dentre as quais a síndrome da criança sacudida, deficiências nutricionais, neoplasias ou outra patologia do tecido conjuntivo como condrodisplasias e hipofosfatemia (GLORIEUX, 1998; RAUCH e GLORIEUX, 2004; SANTILI *et al.*, 2005; CHEUNG e GLORIEUX, 2008; BASEL e STEINER, 2009).

A ultrassonografia pré-natal pode detectar fetos com OI na 17^a semana gestacional, através do reconhecimento da baixa ecogenicidade de todos os ossos, forma anormal do crânio, arcos costais em forma de sino, costelas finas, ossos longos disformes ou curtos, metáfises largas e diáfises finas (PEPIN *et al.*, 1997; DE VOS *et al.*, 2000; ULLA *et al.*, 2011).

2.3. EPIDEMIOLOGIA

A incidência de OI nas populações mundiais é variável, afetando em torno de um a cada 10.000 a 20.000 recém-nascidos (GLOURIEX, 2008; MONTI *et al.*, 2010). Estima-se que nos Estados Unidos existam aproximadamente entre 25.000 e 50.000 indivíduos com

OI (MARTIN e SHAPIRO, 2007) e uma frequência de nascimentos na ordem de 1: 30.000 nascidos vivos para OI tipo I (SHAPIRO e GERMAIN-LEE, 2012).

Um estudo epidemiológico realizado na Dinamarca mostrou uma prevalência ao nascimento de OI naquele país de 21,8: 100.000 e prevalência populacional de 10,6: 100.000 habitantes (MARTIN e SHAPIRO, 2007). No Brasil não há dados oficiais, porém segundo a Associação Brasileira de Osteogênese Imperfeita a estimativa é que existam pelo menos 12.000 indivíduos com OI (ABOI, 2009).

2.4. CLASSIFICAÇÃO - TIPOS DE OI

Em 1979, Sillence e Danks, delineararam quatro tipos distintos de OI, baseados em características clínicas, genéticas e radiológicas. Estes critérios foram modificados e expandidos por Rauch e Glorieux (2004) e por Cabral (2007), passando a OI a ser classificada em oito tipos baseados em diferenças na apresentação clínica, na arquitetura óssea e na análise molecular.

A classificação quanto à gravidade da doença tem sido objeto de diversos estudos, uma vez que, recentemente, novos genes foram descobertos relacionados às formas recessivas de OI (Tabela 1). Estes tipos mais novos de osteogênese imperfeita, tipos V, VI, VII e VIII não estão associados somente às alterações no gene do colágeno tipo I (GLORIEUX, 2008; VAN DIJK *et al.*, 2009; VAN DIJK *et al.*, 2010).

Plotkin em 2004 propôs classificar como OI os casos em que mutações em *COL1A1* ou *COL1A2* pudessem ser identificadas e os casos decorrentes de mutações em outros genes seriam classificados como síndromes semelhantes à OI. Van Dijk *et al.* (2010) propuseram adotar uma revisão da classificação de Sillence constando os tipos I ao VI de OI, mas com a exclusão dos tipos VII e VIII que estão relacionados às mutações em *CRTAP* e *LEPRE1*, respectivamente, mas têm características clínicas e radiológicas indistinguíveis dos tipos II e IV da classificação de Sillence.

Em 2011, Forlino *et al.* propuseram uma classificação baseada na alteração genética, mantendo os tipos clássicos de Sillence - OI tipos I a IV, seguidos em ordem crescente pelos novos tipos V, VI, VII e VIII, incluindo também o tipo IX, onde cada novo tipo (V a IX) estaria relacionado à mutação em um diferente gene.

Warman *et al.* (2011) sugeriram assim como Van Dijk *et al.* (2010) manter a classificação de Sillence para classificar o grau de gravidade da OI, porém não relacioná-la a referências moleculares diretas. É importante considerar que a classificação estritamente genética pode ser bastante útil, mas é provável que diferentes etiologias baseadas em outros mecanismos, possam necessitar de uma diferente abordagem terapêutica (MORELLO e ESPOSITO, 2011).

Contudo, segue sendo amplamente utilizada à classificação clínica descrita por Sillence e modificada por Glorieux, onde a gravidade varia de acordo com os tipos de OI (Tabela 2). Em ordem crescente de gravidade temos: tipo I < tipos IV, V, VI, VII < tipo III < tipos II e VIII (RAUCH e GLORIEUX, 2004; MARTIN e SHAPIRO, 2007; GLORIEUX, 2008; VAN DIJK *et al.*, 2009).

Tabela 1: Classificação de Osteogênese Imperfeita proposta por VAN DIJK *et al.* em 2009 (modificado após Silience, 1979 e Rauch, 2004)

TIPO	SUBTIPO		GENE
Tipo I		}	Osteogênese Imperfeita
Tipo II	A →B C	}	Osteogênese Imperfeita
Tipo III			
Tipo IV			
Type V		}	Desconhecido
Type VI			

OI TIPO I

O Tipo I é a forma mais frequente e mais leve da doença (FANO *et al.*, 2010; MONTI *et al.*, 2010). Os indivíduos com este tipo podem apresentar estatura próxima ao normal, escleras azuladas e perda auditiva progressiva em 50% dos adultos (MONTPETIT

et al., 2009; BASEL e STEINER, 2009; FANO *et al.*, 2010; BEN AMOR *et al.*, 2011). Observa-se ausência de dentinogênese imperfeita e de deformidade ósseas graves, porém a hipermobilidade articular pode estar presente aumentando o risco de degeneração articular prematura (BASEL e STEINER, 2009; FANO *et al.*, 2010).

Pode haver uma grande variação no número total de fraturas, sendo que estas, em geral, ocorrem na primeira infância, principalmente na fase de início da deambulação, e podem diminuir ou até mesmo não ocorrer após a puberdade ou na vida adulta (ROUGLEY *et al.*, 2003). As fraturas vertebrais típicas podem ocorrer na primeira infância levando a escoliose e cifo escoliose moderadas e as fraturas por compressão, em geral, ocorrem mais tardiamente em torno dos 30 anos associadas ao grau de osteoporose vertebral. Há um aumento na taxa de fraturas após a quinta década de vida, quando ocorrem mais de 25% das fraturas da vida toda, relacionada com o período pós-menopausa nas mulheres (ABELIN *et al.*, 2008; CHEUNG e GLORIEUX, 2008; GLORIEUX, 2008).

OI TIPO II

O tipo II abrange 10% dos casos e é a forma mais grave de OI, caracterizado pela extrema fragilidade óssea causando inúmeras fraturas intraútero e levando à morte no período perinatal ou logo após o nascimento (ROUGLEY *et al.*, 2003; MONTPETIT *et al.*, 2003; BASEL e STEINER, 2009).

Em geral, neste tipo, as anormalidades são evidentes no ultrassom pré-natal e ao exame clínico ao nascimento. A criança apresenta escleras azuis escuras, face triangular, nariz pequeno, crânio com pobre ossificação, deformidades esqueléticas graves com

múltiplas fraturas, além de ser pequena para a idade gestacional e apresentar baixo índice de Apgar ao nascimento (BASEL e STEINER, 2009; FANO *et al.*, 2010).

Em 60% dos casos ocorre o óbito no primeiro dia de vida. Quando sobrevivem por mais tempo, necessitam de cuidados contínuos e intensivos e, geralmente, falecem por insuficiência respiratória devido a uma pequena caixa torácica, associada a fraturas de costelas (ROUGLEY *et al.*, 2003; GLORIEUX, 2008).

O exame histológico mostra importante diminuição na espessura da cortical óssea e na quantidade de osso trabecular. O exame radiográfico revela deformidades nos ossos longos e fraturas em diversos estágios de mineralização (GLORIEUX, 2008; BASEL e STEINER, 2009).

OI TIPO III

O tipo III é considerado o mais grave tipo de OI compatível com a vida, o prognóstico grave está relacionado à significativa fragilidade óssea acarretando deformidade esquelética progressiva e múltiplas fraturas, muitas delas espontâneas (ROUGLEY *et al.*, 2003; RAUCH e GLORIEUX, 2004; GLORIEUX, 2008).

Ao nascimento, o peso e o comprimento podem estar dentro da faixa normal esperada, porém o atraso no crescimento surge ainda no primeiro ano de vida associado à presença de diversas fraturas (GLORIEUX, 2008).

Corresponde a 20% dos casos de OI. Os indivíduos com OI tipo III apresentam: esclera azulada ou acinzentada, grave dentinogênese imperfeita, face triangular, baixa estatura grave, prognatismo leve, perda auditiva, deformidade da coluna vertebral associada

à deformidade torácica progressiva levando a insuficiência e falência respiratória, sendo a principal causa de óbito durante a primeira infância (RAUCH e GLORIEUX, 2004; GLORIEUX, 2008; FANO *et al.*, 2010). Silience *et al.*, 1979 sugeriram que cerca de 30% dos indivíduos com o tipo III sobrevivem até a segunda ou terceira década de vida.

A associação de extrema fragilidade óssea, fraturas frequentes e deformidades esqueléticas graves podem prejudicar o desenvolvimento neuromotor de crianças com o tipo III levando a necessidade do uso de cadeira de rodas precocemente, pois esta tríade impossibilita a aquisição da marcha e de outras habilidades (ROUGLEY *et al.*, 2003; GLORIEUX, 2008).

OI TIPO IV

Na OI tipo IV há grande variabilidade clínica, podendo o fenótipo ser leve a moderado. Indivíduos com OI tipo IV podem ainda apresentar: esclera azulada, dentinogênese imperfeita, surdez, hiperfrouxidão cápsulo-ligamentar, escoliose leve a moderada e variada diminuição da estatura (ROUGLEY *et al.*, 2003; RAUCH e GLORIEUX, 2004; GLORIEUX, 2008).

Apresentam ossos osteoporóticos e displásicos e deformações esqueléticas complexas como encurvamento dos ossos longos, o que o diferencia da OI tipo I. Há grande variedade na frequência e no número de fraturas, ocorrendo mais frequentemente nos primeiros anos de vida, havendo redução na incidência das mesmas após a puberdade e na vida adulta (GLORIEUX *et al.*, 2002; ROUGLEY *et al.*, 2003; RAUCH e GLORIEUX, 2004).

Devido a grande diversidade clínica, os indivíduos podem ser totalmente independentes, inclusive para deambular, assim como indivíduos completamente dependentes, necessitando da assistência de um cuidador e do uso de cadeira de rodas (RAUCH e GLORIEUX, 2004; GLORIEUX, 2008).

OI TIPO V

Este tipo representa cerca 4-5% da população de OI. Estes indivíduos não apresentam escleras azuladas e dentinogênese imperfeita que são características clássicas da OI, porém apresentam moderada a grave fragilidade e deformidade ósseas com formação de calos hipertróficos nos locais das fraturas, calcificação das membranas interósseas entre os ossos do antebraço e a presença de uma faixa hiperdensa metafisária subjacente às placas de crescimento vistas no exame radiológico. Histologicamente, a organização lamelar do osso possui uma aparência irregular diferente da organização lamelar normal (GLORIEUX *et al.*, 2000; LEE *et al.*, 2006; ZEITLIN *et al.*, 2006; BASEL e STEINER, 2009; VAN DIJK *et al.*, 2010).

OI TIPO VI

Representa aproximadamente 4% dos casos de OI, varia de forma moderada a grave e os indivíduos afetados não apresentam escleras azuladas ou dentinogênese imperfeita. As características histológicas da OI tipo VI são um padrão anormal de lamelação com aparência de escama de peixe no osso lamelar (Figura 2) e a uma quantidade maior de

tecido osteóide na superfície formadora dos ossos sob exame histológico (RAUCH e GLORIEUX, 2004; GLORIEUX, 2008; BASEL e STEINER, 2009).

Embora o acúmulo de osteóide sugira um defeito na mineralização, não há nenhuma anormalidade de cálcio, fosfato, hormônio paratireoideo ou no metabolismo da vitamina D. Os pacientes com este tipo de OI não respondem bem a terapia com bifosfonados quando comparados com os outros tipos de OI (GLORIEUX *et al.*, 2002; RAUCH e GLORIEUX, 2004; CHEUNG e GLORIEUX, 2008).



Figura 2. Padrão de lamelação óssea visto sob luz polarizada. A) Controle normal; B) OI tipo I, as lamelas são mais finas que o normal, mas a lamelação é regular; C) OI tipo III, lamelação levemente; D) OI tipo IV, lamelação similar ao tipo III; E) OI tipo V, padrão parecido com uma rede; F) OI tipo VI, padrão semelhante à escama de peixe (RAUCH e GLORIEUX, 2004).

OI TIPO VII

O tipo VII de OI possui um padrão de herança autossômico recessivo e foi descrito até o momento em apenas uma comunidade de nativos no Quebec, Canadá. Estes indivíduos podem apresentar de moderada à grave deformidade esquelética e fragilidade óssea, incluindo coxa vara mesmo na infância, ausência de EA ou DI. As crianças tendem a ter fratura congênita e importante baixa mineralização dos ossos, como aspecto diferencial deste tipo observa-se a presença de encurtamento rizomélico do úmero e do fêmur (RAUCH e GLORIEUX, 2004; CHEUNG e GLORIEUX, 2008; GLORIEUX, 2008; BASEL e STEINER, 2009).

OI TIPO VIII

Descrito em 2007 por *Cabral et al.*, é uma forma grave de OI herdada por padrão autossômico recessivo. Seu grau de gravidade está relacionado a mutações no gene *LEPRE1* que codifica a prolil 3 hidroxilase 1 (P3H1) (VAN DIJK *et al.*, 2010). Indivíduos com mutações no *LEPRE1* têm sido identificados e apresentam características fenotípicas similares a OI tipo II e III (CHEUNG e GLORIEUX, 2008; BASEL e STEINER, 2009; VAN DIJK *et al.*, 2010).

Tabela 2. Características clínicas e tipos de OI

Tipo	Herança	Gravidade	Fraturas	Deformidade	Estatura	DI	Esclera	Perda auditiva
I	AD	Leve	Múltiplas	Incomum	Normal ou levemente baixo para a família	Raro	Azul	Presente em 50% dos indivíduos
II	AD/AR	Morte perinatal	Múltiplas fraturas de costela, compressão dos ossos longos	Grave	Baixa estatura grave	+	Azul escuro	-
III	AD/ Raro Recessivo	Grave	Costelas finas, osso grácil fino com muitas fraturas , epífises em forma de pipocas	Moderada/ Grave	Baixa estatura grave	+	Azul	Frequente
IV	AD	Moderado/leve	Múltiplas	Leve/ moderada	Baixa estatura variável	+/-	Normal/ cinza	Alguns indivíduos
V	AD	Moderado	Múltiplas com calosidade hipertrófica	Moderada	Variável	Não	Normal	Não
VI	Incerto	Moderado	Múltiplas	Encurtamento Rizomélico	Baixa estatura leve	Não	Normal	Não
VII	AR	Moderado	Múltiplas	Moderada/Grave	Baixa estatura leve	Não	Normal	Não
VIII	AR	Letal	Múltiplas	Grave	Baixa estatura grave	-	-	-

* Fonte: www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=oi

2.5. GENÉTICA DA OI

A variabilidade encontrada na OI resulta de heterogeneidade genética e bioquímica. Grande parte dos casos apresenta herança autossômica dominante e a minoria dos casos resulta de herança autossômica recessiva. Em 85% dos casos ocorrem mutações dominantes nos genes *COL1A1* e *COL1A2* que atuam na biossíntese da cadeia α (alfa) do colágeno tipo I. As mutações recessivas nos genes que codificam uma proteína associada à cartilagem e a 3-prolyl-hidroxilase, peças chaves na formação do colágeno tipo I, estão relacionadas a 10% dos casos (NIYIBIZI *et al.*, 2004; VENTURI *et al.*, 2006; GLORIEUX, 2008; CHEUNG e GLORIEUX, 2008; VAN DIJK *et al.*, 2010; BEN AMOR *et al.*, 2011). Recentemente foram relacionados à forma recessiva de OI outros genes também envolvidos no processamento, montagem e transporte de cadeias procolagênicas (GLORIEUX, 2008; VAN DIJK *et al.*, 2009; BEN AMOR *et al.*, 2011; VAN DIJK *et al.*, 2012).

O colágeno tipo I é um heterotrímero (Figura 3), constituído por uma hélice tripla contendo duas cadeias idênticas $\alpha 1$ codificadas pelo gene *COL1A1* e uma cadeia $\alpha 2$ codificada pelo gene *COL1A2*, presentes respectivamente nos cromossomos 7 e 17. (ROUGLEY *et al.*, 2003; BEN AMOR *et al.*, 2011; VAN DIJK *et al.*, 2012).

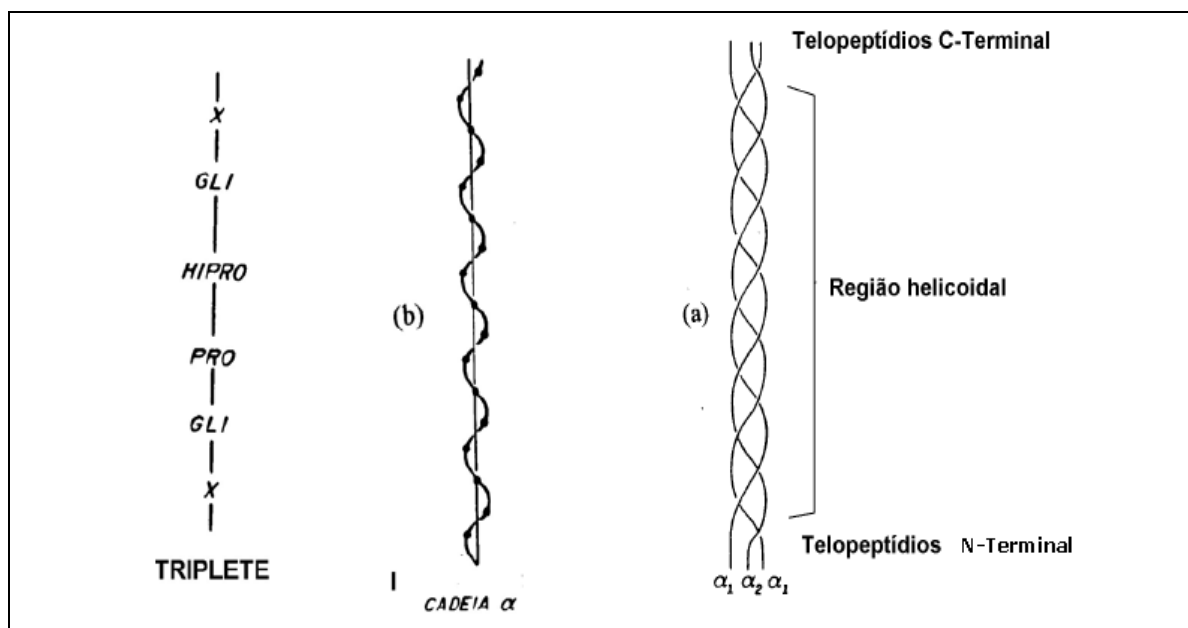


Figura 3. Esquema representativo da estrutura em tripla hélice do colágeno e sua formação a partir das cadeias alfa (GOISSISS, 2007).

A fórmula molecular da cadeia pode ser representada como gli-x-y, onde x e y são em geral, prolina e hidroxiprolina, respectivamente. A biossíntese dessas cadeias envolve a formação das moléculas de procolágeno, estas contêm extensões de comprimento variáveis tanto na posição aminoterminal quanto carboxiterminal e devem ser clivadas antes da deposição das fibrilas colágenas nos tecidos (MARINI *et al.*, 2007; CHEUNG e GLORIEUX, 2008; BEN AMOR *et al.*, 2011; VAN DIJK *et al.*, 2012).

A presença da glicina para cada terceira porção inicial da sequência molecular e a hidroxiprolina na posição y, são cruciais para o alinhamento e a montagem das cadeias em uma tripla hélice. Qualquer substituição neste resíduo pode resultar em uma anormalidade estrutural e produzir uma mistura normal e anormal nas vertentes do colágeno (MARINI *et al.*, 2007; BEN AMOR *et al.*, 2011; XIAO *et al.*, 2011; VAN DIJK *et al.*, 2012).

Desregulação de hidroxilação de um único resíduo de prolina na posição 986 de ambos os domínios da tripla-hélice do colágeno tipo I, cadeias $\alpha 1$ (I), e tipo II, colágeno $\alpha 1$ (II), também tem sido implicado na patogênese de formas recessivas de OI (VAN DIJK *et al.*, 2009; BEN AMOR *et al.*, 2011; VAN DIJK *et al.*, 2012).

Mutações que levam a um decréscimo quantitativo na produção estruturalmente normal do colágeno tipo I resultam em um fenótipo mais leve de OI (OI tipo I), já mutações que causam alterações estruturais em qualquer uma das cadeias de procolágeno tipo I pode afetar a associação da cadeia, a formação de tripla hélice, secreção, e/ou formação da fibrila, e geralmente resultam em fenótipos mais graves, incluindo o fenótipo letal perinatal (CHEUNG e GLORIEUX, 2008; GLORIEUX, 2008; BEN AMOR *et al.*, 2011; VAN DIJK *et al.*, 2012).

Foram descritas mutações em diferentes genes (Figura 4) com as formas recessivas de OI, dentre eles os genes *CRTAP*, *LEPRE1* e *PPIB*, genes codificadores de proteínas que contribuem para a fase inicial de reconhecimento da cadeia procolágena e propagação do dobramento molecular; *FKBP10* e *SERPINH1* genes codificadores de proteínas envolvidas no controle da qualidade final do colágeno tipo I; *PLOD2* que envolve um gene codificador de proteínas envolvidas na modificação tardia e formação de ligações cruzadas; *SP7* e *SERPINF1*, genes codificadores de proteínas envolvidas na diferenciação das células ósseas (GLORIEUX, 2008; VAN DIJK *et al.*, 2009; MARINI *et al.*, 2010; FRATZL-ZELMAN *et al.*, 2010; BEN AMOR *et al.*, 2011; STEILIN *et al.*, 2011; GERMAIN-LEE, 2011; VAN DIJK *et al.*, 2012).

Mutações em homozigose em *CRTAP*, *LEPRE1*, *PPIB* e/ou *SP7* (proteína Osterix) foram descritos como causa de tipos mais graves de OI que resultam da supermodificação das cadeias de procolágeno e sua retenção no retículo endoplasmático rugoso (RER). A não ocorrência de supermodificação do procolágeno pode ser causada por mutações nos genes *SERPINH1* ou *FKBP10* também levando a formas autossômicas recessivas, sendo que mutações em *FKBP10* foram descritas em pacientes com uma forma moderada a grave de OI tipo IV (STEINLEIN *et al.*, 2011; GERMAIN-LEE, 2011; VAN DIJK *et al.*, 2012).

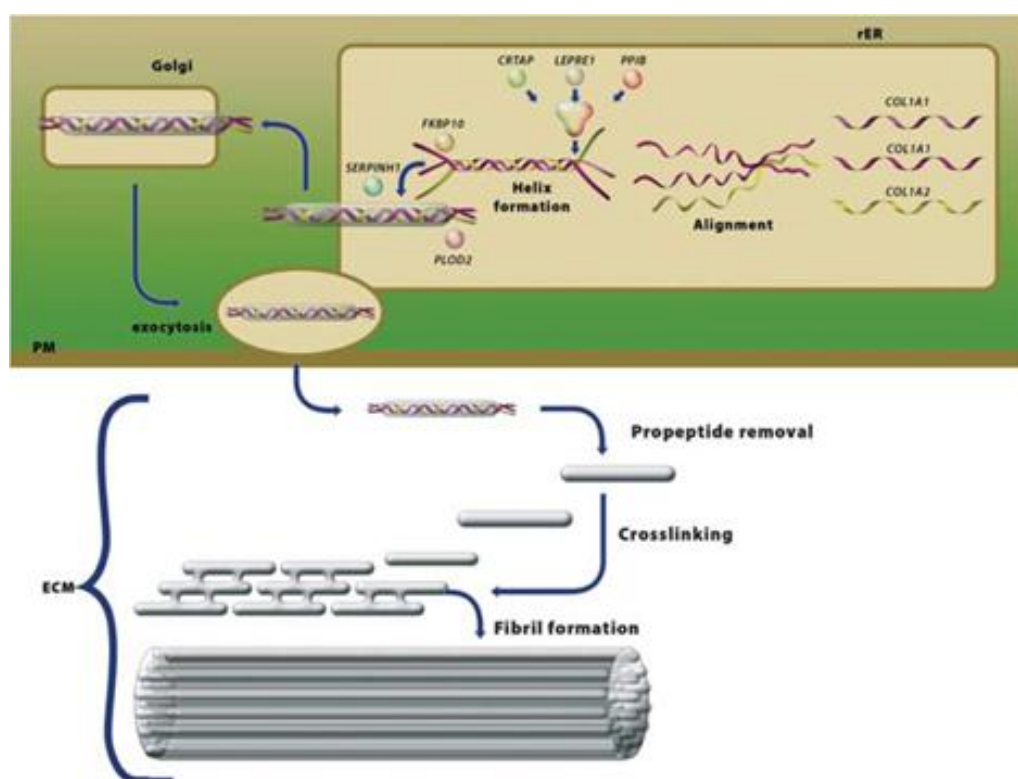


Figura 4. Passos críticos na biossíntese do colágeno tipo I e indicação de genes conhecidamente envolvidos na OI (VANDIJK *et al.*, 2010).

As proteínas codificadas pelos genes *Ciclofilina B (PPIB)*, *CRTAP*, *LEPRE 1* e *P3HI* (prolyl 3-hydroxylase 1) formam um complexo colágeno intracelular que catalisa a modificação pós-tradução específica dos colágenos tipos I, II e V, podendo atuar como acompanhante molecular geral (VENTURI *et al.*, 2006; CABRAL *et al.*, 2007; BODIAN *et al.*, 2009; VAN DIJK *et al.*, 2010).

As características clínicas resultantes de mutações em *CRTAP* ou *LEPRE1* são difíceis de distinguir no momento do nascimento, pois os pacientes podem apresentar uma forma de OI grave a letal que se diferenciam dos tipos II e III de Sillence apresentando características distintas, como epífises com aspecto de “pipoca” resultando de anormal hidroxilação do colágeno tipo I na cartilagem (BODIAN *et al.*, 2008; VAN DIJK *et al.*, 2009; FRATZL-ZELMAN *et al.*, 2010). Mais de 2000 mutações diferentes no *COL1A1* e *COL1A2* já foram identificadas em indivíduos com OI, refletindo a importância da correlação genótipo-fenótipo (BEN AMOR *et al.*, 2011).

2.6. TRATAMENTO CLÍNICO

A OI é uma patologia para a qual não há uma terapia totalmente efetiva. Devido à variabilidade clínica e funcional o tratamento deve ser multidisciplinar, incluindo na equipe especialidades como pediatria, endocrinologia, genética, ortopedia e fisioterapia entre outras (ENGELBERT *et al.*; 2000; CHEUNG e GLORIEUX, 2008; MONTI *et al.*, 2010). Os objetivos do tratamento podem ser reduzidos em três situações típicas: a forma leve

(tipo I), no qual o objetivo é alcançar um estilo de vida “normal”; as formas graves e moderadas (tipos III-IV) no qual o objetivo é alcançar autonomia para as atividades diárias; e a forma letal (tipo II) no qual o objetivo é a sobrevivência após o nascimento (MONTI *et al.*, 2010).

As estratégias de tratamento disponíveis concentram-se, principalmente, em três tipos: não-cirúrgico (fisioterapia, reabilitação, órtese e talas), tratamento cirúrgico (intervenção com haste intramedular, cirurgia de coluna e impressão basilar) e farmacológico (medicamentos para aumentar a força dos ossos e diminuir o número de fraturas) (GLORIEUX, 1998; CHEUNG e GLORIEUX, 2008; BASEL e STEINER, 2009; MONTI *et al.*, 2010).

A fisioterapia e reabilitação na OI tem como principais objetivos a melhoria da amplitude de movimento articular, o incremento da força muscular do tronco e dos músculos das extremidades e a independência funcional. Em grande parte dos casos, é necessário um acompanhamento contínuo e específico, no intuito de evitar fraturas e prevenir deformidades, assim garantindo melhor prognóstico global e maior autonomia em relação à deambulação (ENGELBERT *et al.*, 1998; ENGELBERT *et al.*, 2000; ZEITLIN *et al.*, 2003; GLORIEUX, 2008).

O manejo ortopédico e cirúrgico-ortopédico é essencial para os pacientes mais gravemente afetados, pois em muitos casos pode haver deformidades e fraturas desde o período gestacional e perinatal. Os objetivos deste tratamento são tratar e prevenir fraturas, corrigir deformidades e evitar sua recorrência, conseqüentemente, possibilitando a

ortetização e, até mesmo, a deambulação (SANTILI *et al.*, 2005; CHEUNG e GLORIEUX; 2008; WATZL *et al.*, 2009).

O acompanhamento nutricional torna-se necessário devido ao controle na ingestão de cálcio e de vitamina D oriundos de uma alimentação balanceada ou através da reposição destes nutrientes de acordo com as condições clínicas, bioquímicas e nutricionais. A ingestão regular de cálcio durante a infância e a adolescência é fundamental para a manutenção da saúde óssea e a vitamina D desempenha um papel essencial na homeostase do cálcio e no desenvolvimento e conservação do esqueleto (MORAIS e BURGOS, 2007; MONTI *et al.*, 2010; EDOUARD *et al.*, 2011).

Na grande maioria dos casos, o acompanhamento psicológico tanto do paciente quanto dos seus familiares, torna-se um facilitador e auxilia no tratamento, pois proporciona suporte emocional, possibilidade de intervenção em casos de alterações de comportamentos ou alterações decorrentes da instalação da incapacidade (LIANZA, 2007). Por ser uma doença crônica, interfere nas atividades diárias, sendo importante a atenção ao aspecto psicossocial (BASEL e STEINER, 2009).

O tratamento odontológico está indicado nos casos em que há DI. Sabendo-se que 85% do tecido dentinário é constituído por colágeno tipo I, a OI também afeta o desenvolvimento dentinário através da alteração da dentina provocando nos dentes descoloração (azul acinzentado ou marrom amarelado) e excessiva translucidez. Os dentes acometidos sofrem um rápido desgaste e tornam-se quebradiços. Assim o tratamento odontológico e ortodôntico deve iniciar precocemente, visto que a OI leva a alterações na função e na estética de toda a dentição (GLORIEUX, 2008; MALDONADO *et al.*, 2010).

Considerando que na OI as características clínicas podem variar desde sintomas leves a letalidade neonatal, e com isso a abordagem terapêutica se torna distinta entre os tipos, Aglan *et al.* (2012) propuseram um escore para classificar de forma quantitativa os níveis de gravidade da doença. Este sistema de pontuação incluiu cinco critérios de relevante valor clínico: número de fraturas por ano, marcos motores, deformidades de ossos longos, desvio padrão para comprimento/altura e densidade mineral óssea; para cada critério foi atribuído um valor entre 1 a 4. Os autores incluíram 43 pacientes com OI classificados de acordo com a classificação de Sillence (I a IV).

Ao aplicar o escore clínico proposto os autores observaram que todos os 11 pacientes com tipo I (100%) tiveram uma pontuação entre 6 e 10, o que corresponde a um comprometimento leve, o único paciente com tipo II obteve 19 pontos o que denota uma condição grave, dos pacientes com o tipo III, 7 (31,8%) foram moderadamente afetados e 15 (68,2%) foram gravemente afetados, e 88,9% do pacientes do tipo IV foram classificados como moderadamente afetados. Com estes resultados, concluíram que o sistema de pontuação proposto reflete quantitativamente o grau de gravidade clínica da dos pacientes com OI e pode ser utilizado como um complemento da classificação de Sillence e dos estudos moleculares, desta forma auxiliando na determinação das estratégias de tratamento para cada indivíduo.

2.7. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO – OS BIFOSFONADOS

O tratamento da OI é variado, individualizado e depende do grau de gravidade e do comprometimento funcional e da idade do indivíduo (RAUCH e GLORIEUX, 2004; GLORIEUX, 2007; MONTI *et al.*, 2010). Diferentes agentes farmacológicos, incluindo hormônios (calcitonina, cortisona, estrogênios, androgênios, e tiroxina), vitaminas (A, C e D) e minerais (alumínio, cálcio, fluoreto de magnésio, fosfato, e estrôncio) foram administrados na tentativa de reduzir a incidência de fraturas e de deformidades, porém sem resultados adequados (GLORIEUX, 2001).

Na última década, tratamento com bifosfonados foram propostos. Embora a ação dos bifosfonados não melhore a anormalidade do colágeno característico da OI, a sua administração aumenta a densidade óssea impactando positivamente no curso clínico da desordem (RAUCH e GLORIEUX, 2004; GLORIEUX, 2008, BASEL e STEINER, 2009; BISHOP *et al.*, 2010). A terapia medicamentosa, através da administração de bifosfonados, apresenta efeitos benéficos como o aumento da densidade mineral óssea e, conseqüentemente, a diminuição na incidência de fraturas. Para os pacientes gravemente afetados, o efeito mais relevante é a redução subjetiva na dor óssea crônica, permitindo maior mobilidade e incremento na força muscular, proporcionando assim, a execução de tarefas físicas e melhoria na qualidade de vida (RAUCH e GLORIEUX, 2004; VALLO *et al.*, 2006; GLORIEUX, 2007; GLORIEUX, 2008; PHILLIPI *et al.*, 2009; BISHOP *et al.*, 2010).

Os bifosfonados são potentes drogas que atuam inativando os osteoclastos e consequentemente, inibindo a reabsorção óssea (Figura 5). Também diminuem o remodelamento ósseo através da alteração do mecanismo de homeostase. Análogos de pirofosfato são caracterizados pela forte ligação aos cristais de hidroxiapatita no osso que após sua fixação ao esqueleto só são liberados mediante destruição do osso no processo de remodelação óssea. Esta atividade previne a perda de ambos os ossos trabecular e cortical resultando em aumento da massa óssea (RAUCH e GLORIEUX, 2004; RUSSEL, 2007; ROUGHLEY *et al.*, 2003; MONTI *et al.*, 2010).

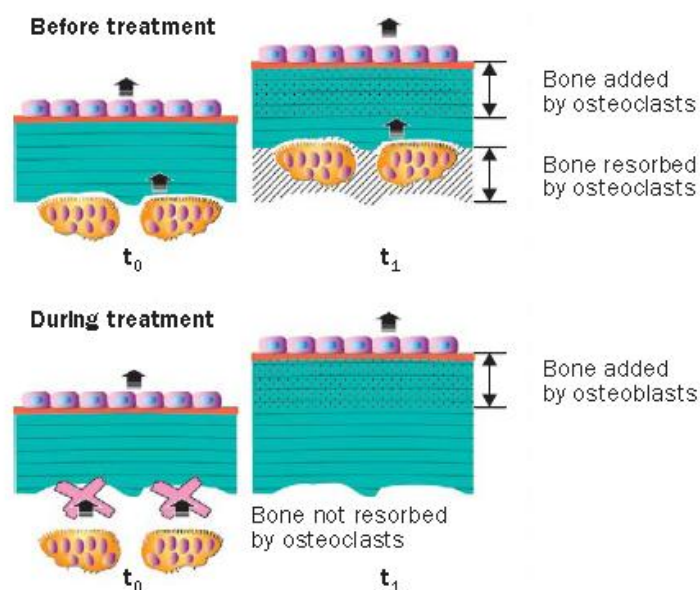


Figura 5. Modelo de mecanismo de ação do tratamento com bifosfonado (pamidronato de sódio).

Durante o período de crescimento a largura da cortical é determinada pelo remodelamento ósseo. Neste mecanismo, osteoblastos e osteoclastos são ativos em lados opostos do córtex não são diretamente emparelhados. Os osteoclastos são seletivamente alvos do pamidronato e a contínua formação óssea pode aumentar a espessura da cortical (RAUCH e GLORIEUX, 2004).

Existem duas classes de bisfosfonados, nitrogenado e não-nitrogenados (Tabela 3). Os bisfosfonados nitrogenados perturbam a formação dos osteoclastos, sobrevivência e dinâmica do citoesqueleto, e os não-nitrogenados iniciam a apoptose de osteoclastos. Conforme sua administração, os bisfosfonados variam na sua eficácia e absorção (PHILLIPI *et al.*, 2009).

Tabela 3. Exemplo de tipo de bifosfonados, mecanismos de ação e administração (PHILLIPI *et al.*, 2009).

Bifosfonado	Mecanismo de Ação	Via de Administração
Alendronato	Nitrogenado	Oral
Clodronato	Não-nitrogenado	Oral, Intravenoso
Etidronato	Não-nitrogenado	Oral
Ibandronato	Nitrogenado	Oral
Neridronato	Nitrogenado	Intravenoso
Olpadronato	Nitrogenado	Oral, Intravenoso
Pamidronato	Nitrogenado	Intravenoso
Risendronato	Nitrogenado	Oral
Tiludronato	Não-nitrogenado	Oral
Zolendronato	Nitrogenado	Intravenoso

Em 1987, Devogelaer *et al.* descreveram uma significativa melhora clínica e radiológica através do relato de caso de um paciente com OI de 12 anos de idade após um

ano de tratamento com pamidronato (GLORIEUX, 2001). Huaux e Lokietek (1988) publicaram um relato de caso sobre uma criança com OI grave tratada através de administração intravenosa de pamidronato onde observaram um aumento da densidade óssea da metáfise do pulso determinada através de exame radiográfico (ÅSTRÖM e SÖDERHÄLL, 2002). Estes primeiros relatos de casos trouxeram uma nova perspectiva para o tratamento da OI.

Glorieux *et al.* em 1998 publicaram um ensaio clínico com uma série de trinta crianças e adolescentes com forma moderada a grave de OI tratados com administração cíclica de pamidronato por via intravenosa, encontrando resultados como: diminuição acentuada e rápida da dor óssea crônica e da fadiga, maior sensação de bem-estar, aumento da massa mineral óssea e dos corpos vertebrais, diminuição na incidência média de fraturas por ano e melhora na mobilidade. Desta forma, os autores concluíram que em crianças com OI grave, a administração cíclica de pamidronato intravenoso melhorou os resultados clínicos, reduziu a reabsorção óssea e aumentou a densidade óssea. Este estudo foi o pioneiro na tentativa de tratar OI através da administração cíclica de pamidronato, a partir de sua divulgação o uso dessas drogas foi amplamente difundido (BASEL e STEINER, 2009; PHILLIPI *et al.*, 2009).

Plotkin *et al.* em 2000, trataram crianças menores de três anos com pamidronato, nove crianças com OI grave fizeram o tratamento durante 12 meses e os resultados foram comparados com os de crianças não tratadas pareados por idade e sexo. Os resultados mostraram que o grupo tratado aumentou a densidade mineral entre 65% e 227% com um expressivo incremento do escore-z ($p < 0,001$) e observou-se também a aceleração do

crescimento, provavelmente devido à diminuição do número de microfraturas no nível das cartilagens de crescimento.

Diversos estudos demonstraram a eficácia do tratamento com pamidronato de sódio encontrando resultados significativos em diferentes variáveis de estudo, como: recuperação de corpos vertebrais achatados e redução de fraturas por compressão vertebral, incremento na densidade mineral óssea, diminuição na incidência de fraturas ósseas, ganho na estatura, aumento na força de preensão isométrica máxima e na força muscular global, melhora na função motora, aumento do nível de deambulação, supressão ou redução significativa de dor óssea crônica, maior sensação de bem-estar, espessamento do osso cortical, diminuição da remodelação óssea, boa segurança em curto prazo (particularmente em relação à função renal) e, ainda, diminuição no número de consultas ambulatoriais e na frequência de intervenção cirúrgica (ÅSTRÖM e SÖDERHÄLL, 2002; FALK *et al.*, 2003; RAUCH *et al.*, 2002; MONTPETIT *et al.*, 2003; RAUCH *et al.*, 2003; ZEITLIN *et al.*, 2003; MARINI *et al.*, 2004; LAND *et al.*, 2006; VALLO *et al.*, 2006; ÅSTRÖM *et al.*, 2007; POYRAZOGLU *et al.*, 2008; HASEGAWA *et al.*, 2009; GLORIEUX, 2009; ALHARBI *et al.*, 2009; DE GRAAFF *et al.*, 2011).

Segundo a literatura, quanto mais precocemente se inicia o tratamento com pamidronato, maiores são os ganhos relacionados à mobilidade e deambulação em indivíduos com OI (GLORIEUX, 2007; CHEUNG e GLORIEUX, 2008; BISHOP *et al.*, 2010). Glorieux em 2008 divulgou resultados promissores em relação ao uso da droga nos dois primeiros anos de vida da criança, considerando que o efeito dos bifosfonados no esqueleto é dependente do crescimento ósseo, relatou que adultos e adolescentes após a

puberdade não são tão beneficiados com o tratamento quando comparados aos indivíduos mais jovens.

Estudos histomorfométricos também mostraram que o efeito principal do pamidronato é aumentar a espessura cortical e o volume de osso trabecular devido a um maior número de trabéculas (Figura 6). Em um estudo observacional, 15 crianças foram submetidas por três anos ao uso de alendronato, observando-se ao final do tratamento um incremento na densidade mineral óssea da coluna lombar e uma diminuição no número de fraturas em comparação ao período pré-tratamento (RAUCH e GLORIEUX, 2004; GLORIEUX, 2008).

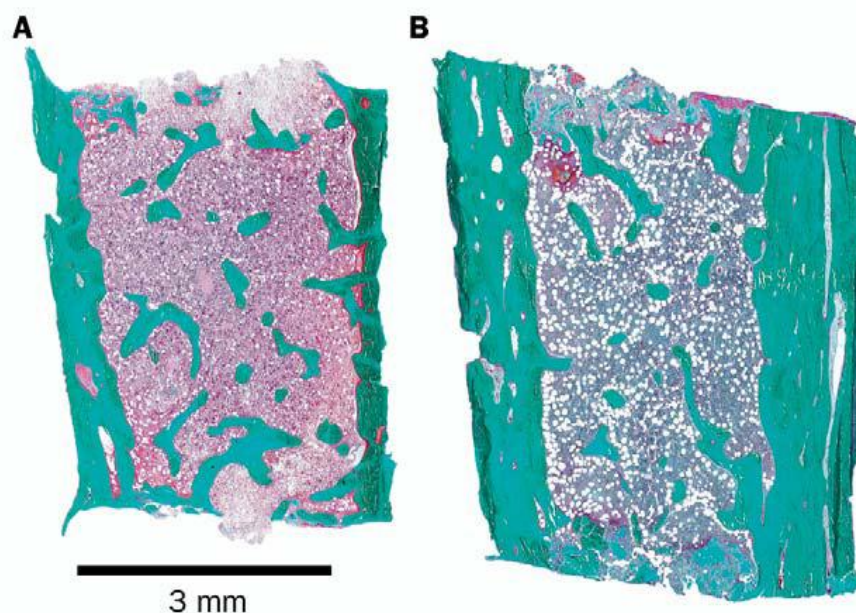


Figura 6: Alterações histológicas durante o tratamento com pamidronato.

Biópsia de osso ilíaco de um menino portador de OI tipo IV. (A) Amostra obtida aos 2 anos, época da primeira infusão com Pamidronato. (B) Amostra após 3 anos de tratamento com Pamidronato. Houve um notável aumento da espessura do córtex ósseo durante o tratamento (Glorieux, 2008).

Ao comparar a segurança da administração do tratamento intravenoso e oral com bifosfonados, Dimeglio *et al.* (2005), definiram que tanto a terapia intravenosa quanto a oral são igualmente seguras. Geralmente, o alendronato é indicado para os tipos mais brandos da doença, ou seja, os casos de OI com fenótipo mais leve (WARD *et al.*, 2005).

Castillo *et al.* (2008) publicaram uma revisão sistemática dos efeitos do tratamento com bifosfonados em crianças com osteogênese imperfeita destacando estudos com um nível suficientemente elevado de validade interna sendo verdadeiramente informativos: SAKKERS *et al.*, 2004; GATTI *et al.*, 2005; LETOCHA *et al.*, 2005; SEIKALY *et al.*, 2005; RAUCH *et al.*, 2006; DIMEGLIO *et al.*, 2005; DIMEGLIO e PEACOCK, 2006. Estes estudos confirmaram a relação entre o tratamento com bifosfonados e o incremento na densidade mineral óssea, efeito benéfico sobre o crescimento e quase todos demonstraram redução no número de fraturas.

Porém os autores ressaltaram que esses estudos não contemplam o impacto do tratamento com bisfosfonados em crianças com formas mais leves de osteogênese imperfeita ou com formas graves não relacionadas a mutações no gene do colágeno tipo I (formas novas). Desta forma, mais estudos avaliando opções de medicação, dosagem ideal, duração do tratamento, impacto após o tratamento e os efeitos secundários a longo prazo são necessários (CASTILLO *et al.*, 2008; GLORIEUX, 2008, BASEL e STEINER, 2009).

Bishop *et al.* (2010) investigaram ao acaso qual em três doses diferentes do risedronato era mais eficaz na redução da incidência de fraturas. Os autores avaliaram 53 crianças com OI moderada a grave que receberam doses de 0,2; 1 ou 2 mg / kg por semana de risedronato, considerando a incidência de fraturas e a mensuração óssea aos 3, 6, 12, 18

e 24 meses. Os resultados não apontaram eventos adversos graves, houve um aumento da massa óssea e uma redução das deformidades conforme a crescente dose de risedronato. De forma geral as crianças sofreram menos fraturas independentemente da dose e os autores concluíram que a dose mais adequada de risedronato para crianças com OI moderada a grave foi 2 mg / kg por semana.

O ácido zolendrônico é um novo bifosfonado administrado por via intravenosa utilizado para tratar a osteoporose pós-menopausa, porém sua utilidade para o tratamento de crianças e adolescentes com OI está sendo investigado (GLORIEUX, 2008). Em 2010 pesquisadores indianos publicaram uma análise sobre a resposta ao ácido zolendrônico administrado por três anos em crianças com o OI tipo III (n=10), observaram em todos os pacientes uma redução na frequência de fraturas ($p = 0,002$) e um aumento na densidade óssea ($p = 0,01$), concluindo em seu estudo que o ácido zolendrônico é uma forma segura e eficaz de bifosfonado para tratamento de crianças com OI tipo III. Contudo sugerem que mais pesquisas deverão ser realizadas para se definir a dosagem exata e os efeitos a longo prazo (PANIGRAHI *et al.*, 2010).

Atualmente, os bifosfonados orais e intravenosos são a terapia mais utilizada para o tratamento de OI e o tratamento cíclico com pamidronato de sódio intravenoso tem sido o mais utilizado em crianças com OI moderada a grave segundo a literatura (GLORIEUX, 2008; PHILLIPI *et al.*, 2009; BISHOP *et al.*, 2010). Em geral, os bifosfonados têm sido bem tolerados em pacientes pediátricos, entretanto alguns efeitos colaterais e adversos têm sido descritos.

Os efeitos colaterais mais sérios ligados ao uso de bifosfonados em adultos, como uveíte, trombocitopenia e ulceração esofágica raramente acometem crianças e não houve nenhuma ocorrência registrada de necrose avascular da mandíbula em criança ou adolescente até o momento. Reações associadas à fase aguda, incluindo febre, mal-estar, náuseas, diarreia e/ou dor muscular podem ocorrer ao iniciar o tratamento com bifosfonados, tanto orais quanto intravenosos. Estes sintomas normalmente duram apenas poucos dias, e raramente ocorrem em doses subsequentes; contudo, essa reação pode ser preocupante em bebês e crianças que estão em uma condição geral comprometida ou que apresentem dificuldades respiratórias (RAUCH e GLORIEUX, 2004; TANVETYANON e STIFF, 2006; GLORIEUX, 2008; BACHRACH e WARD, 2009; BISHOP *et al.*, 2010).

Também foram registrados alguns raros episódios de hipocalcemia, hipofosfatemia, e hipomagnesemia, em geral assintomáticos, facilmente resolvidos no mesmo dia. Desconforto respiratório grave também foi relacionado ao início da terapia com pamidronato em crianças com história prévia de hiperreatividade das vias aéreas (TANVETYANON e STIFF, 2006; GLORIEUX, 2008; BACHRACH e WARD, 2009). Glorieux em 2008, também observou em seu estudo alguns efeitos negativos relacionados ao tratamento com estas drogas, salientando: diminuição na taxa de remodelação óssea, redução na reabsorção da placa de cartilagem de crescimento e atraso na cicatrização dos sítios de osteotomia.

Em meninas adolescentes, há uma preocupação com potenciais efeitos adversos sobre a saúde reprodutiva. Considerando que os bifosfonados permanecem no osso por muito tempo e podem ser liberados durante a remodelação óssea, não se sabe se isso

causaria problemas durante a gravidez. Por isso, nesta situação é prudente restringir esta abordagem terapêutica para casos moderados a graves de OI em que os potenciais benefícios claramente superariam os riscos (BACHRACH e WARD, 2009; PHILLIPI *et al.*, 2009).

Desta forma, surge a relevante questão da segurança quanto ao uso de bifosfonados por crianças e adolescentes, em relação à segurança em longo prazo o possível efeito prejudicial dos bifosfonados no crescimento longitudinal ósseo é uma preocupação primordial (PLOTKIN *et al.*, 2000; RAUCH *et al.*, 2003; GLORIEUX, 2008). O tempo de tratamento que o paciente deve ser submetido, os critérios para a interrupção do tratamento e os critérios para a reativação do tratamento numa fase posterior, permanecem ainda sem definição (RAUCH *et al.*, 2003; RAUCH e GLORIEUX, 2004; BACHRACH e WARD, 2009; BISHOP *et al.*, 2010).

Considerando que o pamidronato aumenta a quantidade de osso produzido, mas falha em melhorar a qualidade óssea, pois a anormalidade genética do colágeno persiste ao longo da vida, não há um protocolo de tratamento oficial definido (RAUCH e GLORIEUX, 2004; BACHRACH e WARD, 2009; BISHOP *et al.*, 2010). No Brasil, o Ministério da Saúde em dezembro de 2001 criou Centros de Referência para Tratamento de Osteogênese Imperfeita (CROI) com pamidronato de sódio através da portaria 2305. O pamidronato é indicado para pacientes com OI forma grave tipo III e IV ou forma leve com história de três ou mais fraturas anuais incluindo fraturas de coluna ou que possuam deformidades dos membros que necessitem de cirurgia, com idades entre 0 meses e 21 anos (PORTARIA MS 2305, 2001).

3. ENFOQUE FUNCIONAL

3.1. FRATURAS E DEFORMIDADES

Sabe-se que a relação entre a densidade mineral óssea e uma história de fratura prévia são fatores de risco para fraturas futuras na vida adulta (OLNEY *et al*, 2008). Na OI o osso mineralizado pode ser mais duro, porém quebra com maior facilidade quando submetido a cargas externas, além disso, a quantidade de osso é insuficiente e a espessura da cortical óssea e quantidade de osso trabecular são baixas (Figura 7) (ROUGHLEY *et al.*, 2003; RAUCH e GLORIEUX, 2004; GLORIEUX, 2008).

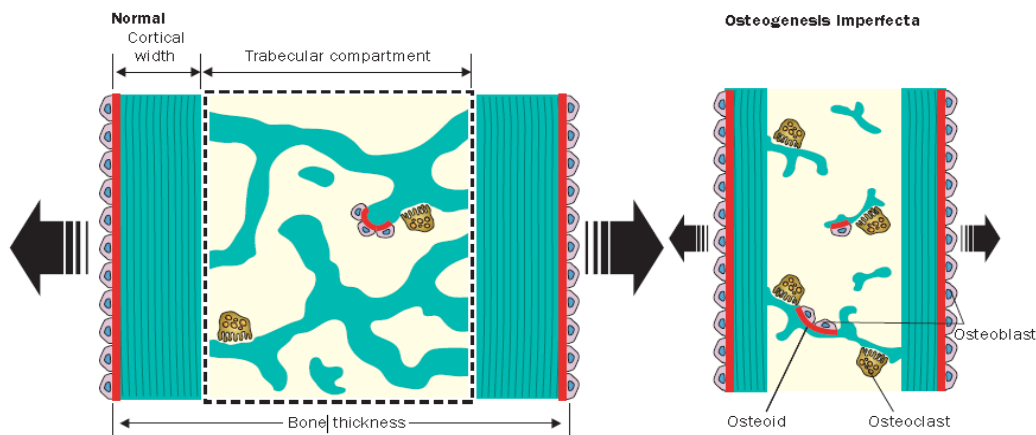


Figura 7. Alterações histológicas ósseas em OI: o osso tem uma espessura cortical externa menor que o normal causado pela lenta formação óssea periosteal tornando o trabeculado fino e reduzido. A quantidade de osso formado no trabeculado é ampliada devido ao aumento do número de osteoblastos, no entanto, esse aumento não leva a ganho na massa óssea porque a atividade de reabsorção também é aumentada (RAUCH e GLORIEUX, 2004).

Entretanto, como os pacientes com OI apresentam uma alta prevalência de fraturas é imprescindível diferenciá-lo de crianças que sofrem maus tratos. Qualquer tipo de fratura pode ser causado em casos de abuso infantil, porém fraturas metafisárias (microfraturas planares através do osso esponjoso primário) e fraturas de costelas posteriores são mais frequentemente encontradas em crianças que sofreram maus tratos, sendo que crianças com OI não são suscetíveis a este tipo de lesão. Outros sinais que podem auxiliar diferenciação entre OI e casos de maus tratos, pois não estão presentes na desordem: presença de múltiplas fraturas relacionadas com uma história inconsistente, presença de equimoses, queimaduras, hematomas e arranhões inexplicáveis, atraso na procura de cuidados de saúde após uma lesão e mudança grave de comportamento tanto dos responsáveis quanto da criança (JENNY, 2006; BERGAMASCHI *et al.*, 2007; OLNEY *et al.*, 2008; GLORIEUX, 2008).

Na OI, as deformidades dos ossos longos são causadas pela tração dos músculos durante o crescimento ósseo, desta forma seguem um padrão que pode ser identificado, praticamente, em todas as crianças, mesmo que ainda deambulem. As deformidades podem ser classificadas como funcionais ou estruturais, as funcionais são secundárias às alterações musculares, como contraturas ou fixações produzindo modificação da posição articular normal e as estruturais estão diretamente relacionadas ao interior do membro, como um encurtamento ósseo (STAHELI, 2008; WATZL *et al.*, 2009; FANO *et al.*, 2010).

O objetivo do tratamento de uma fratura é a consolidação, de modo que seja restaurada a função mecânica do osso, ou seja, sua capacidade de suportar peso e possibilitar o movimento à articulação. Sempre quando ocorre uma fratura existe uma

relação entre o tempo de consolidação e as sequelas negativas, como a perda da redução da fratura, enrijecimento dos tecidos adjacentes e atrofia muscular (STACHELI, 2008; WATZL *et al.*, 2009).

A localização da fratura também é um ponto chave para o tratamento, pois o processo de consolidação óssea é variável. Fraturas metafisárias estáveis tendem a consolidar com pouco calo visível devido à interdigitação dos fragmentos e da mínima presença de periósteo, porém as fraturas diafisárias, quando estabilizadas adequadamente, unem-se com um calo externo secundário à ausência de impactação e na presença de um intervalo que é preenchido pela formação do novo osso (SANTILI *et al.*, 2005; STACHELI, 2008; WATZL *et al.*, 2009).

Diversos tipos de dispositivos são utilizados para a fixação de uma fratura, a biomecânica deste método baseia-se em dispositivos de compartilhamento de estresse ou de proteção contra estresse. Ao tratar a fratura com um dispositivo de compartilhamento de estresse, o micromovimento no local onde ocorreu a fratura induz a formação do calo ósseo, alguns exemplos destes dispositivos são aparelho de gesso, hastes e pinos intramedulares (STACHELI, 2008).

Já o dispositivo de proteção contra estresse protege o local fraturado da atuação de forças externas, mediante a transferência do estresse para o dispositivo. Como as extremidades ósseas das fraturas são mantidas sob pressão, não ocorre movimento no local fraturado resultando numa consolidação primária sem formação de calo; para este método de tratamento as placas de compressão são um exemplo de tratamento (STACHELI, 2008).

Geralmente, em crianças, as fraturas isoladas dos ossos longos são tratadas com redução fechada e imobilização com tala ou aparelho gessado, mas podem causar problemas para alguns pacientes com múltiplas lesões (TOLO, 2000). Quando as fraturas são tratadas de maneira incruenta, com imobilização do membro afetado, a inatividade agrega maior osteoporose ao osso. Sendo assim, a imobilização deve ser usada pelo tempo mínimo necessário, a fim de evitar a piora da osteopenia aumentando o risco de fraturas, principalmente dos ossos longos que vão sofrendo deformação pela tensão muscular mediante crescimento ósseo (SANTILI *et al.*, 2005; VOLPON, 2008; WATZL *et al.*, 2009).

Fraturas vertebrais por compressão estão associadas à OI e requerem um tratamento adequado, a fim de aliviar a dor postural e restaurar as atividades da vida diária. Estas fraturas podem ter um impacto sobre a função pulmonar devido à deformidade cifótica e da caixa torácica podendo elevar o risco de morbimortalidade (ABELIN *et al.*, 2008; BUCHBINDER *et al.*, 2009). A cifoplastia constitui uma alternativa terapêutica invasiva mínima no tratamento de fraturas vertebrais graves e em casos de dor resistente ao tratamento conservador (FÜRSTENBERG *et al.*, 2010).

Abelin *et al.* (2008) sugeriram que nas formas graves de OI, múltiplas fraturas por compressão da coluna vertebral e encurtamento da altura vertebral poderiam estar associadas a um aumento da cifose torácica ou uma diminuição da lordose lombar, concluindo em seu estudo que deformações vertebrais pioram em pacientes com OI na parte superior da coluna torácica, porém mais estudos são necessários para determinar a localização e frequência exata das deformidades.

3.2. TRATAMENTO CIRÚRGICO DAS DEFORMIDADES E FRATURAS

O tratamento cirúrgico visa à máxima funcionalidade, observando a necessidade de manter a postura ereta e alinhamento ósseo adequado, minimizando os problemas surgidos com o crescimento e assim, propiciando um desenvolvimento normal na medida do possível (SANTILI *et al.*, 2005; ABULSAAD e ABDELRAHMAN; 2008; WATZL *et al.*, 2009).

Ofertando um suporte de maior resistência ao osso, devido à presença da haste intramedular, Sofield e Millar em 1959, revolucionaram o tratamento das deformidades e das fraturas dos ossos longos na OI. O tratamento cirúrgico proposto preconiza múltiplas osteotomias do segmento deformado, realinhamento dos fragmentos e fixação com haste intramedular, permitindo corrigir as deformidades e diminuir o tempo de imobilização, possibilitando assim que o crescimento dos ossos longos forme segmentos ósseos sem a proteção da haste, a qual eventualmente apresenta fraturas ou deformidades necessitando de reintervenções (SANTILI *et al.*, 2004; ABULSAAD e ABDELRAHMAN, 2008; WATZL *et al.*, 2009).

Porém, a necessidade de múltiplas cirurgias levou Bailey e Dubow, em 1963, a desenvolver hastes extensíveis, capazes de alongarem-se por telescopagem passiva, uma vez que são fixas nas extremidades do osso (BAILEY E DUBOW, 1981; SANTILI *et al.*, 2004; WATZL *et al.*, 2009). Considerando que o tratamento ortopédico tanto para fraturas como para correção das deformidades esqueléticas consiste de osteotomia corretiva e estabilização do osso, para a realização da osteossíntese podem-se utilizar as hastes fixas ou

não extensíveis ou as hastes extensíveis com diferentes técnicas de fixação na região epifisária dos ossos longos (SANTILI *et al.*, 2004; ABULSAAD e ABDELRAHMAN, 2008; STAHELI, 2008; VOLPON, 2008; WATZL *et al.*, 2009).

Em relação à indicação, as hastes extensíveis estão indicadas em casos de pacientes com expectativa de crescimento ósseo maior que três centímetros e as hastes não extensíveis são indicadas para pacientes já na fase de maturidade esquelética ou com expectativa de crescimento ósseo menor que três centímetros, pois o risco de recidiva da deformidade ou de fratura é menor (SANTILI *et al.*, 2004; STAHELI, 2008; VOLPON, 2008; WATZL *et al.*, 2009).

Entretanto, não há um consenso sobre a indicação do uso de hastes não extensíveis ou extensíveis, pois se por um lado o uso da haste extensível retarda a necessidade de revisão por outro lado aumenta a morbidade, pois prolonga o tempo cirúrgico devido à dificuldade na sua execução, por exemplo, durante a infância quando o canal medular da tíbia e do fêmur é muito estreito dificultando a passagem da haste, estando assim sujeitas a um número maior de complicações (SANTILI *et al.*, 2004; STAHELI, 2008; VOLPON, 2008; WATZL *et al.*, 2009; SANTILI *et al.*, 2010).

O sucesso do uso da haste não extensível é diretamente dependente de duas condições: primeiro que a haste mantenha-se no local apropriado e segundo, que seja de um tamanho adequado. Este método está sujeito a complicações, principalmente devido à falta de extensibilidade da síntese intramedular que não acompanha o crescimento ósseo e o risco de protrusão da haste através da cortical (SANTILI *et al.*, 2004; VOLPON, 2008).

Embora a operação de Sofield e Millar possibilite a correção das deformidades e reduza a frequência das fraturas dos ossos longos, em relação à deambulação existem outros fatores que interferem nesta capacidade, como o período de imobilização, a diminuição da força muscular e da massa óssea corporal, assim como o medo de novas fraturas (SANTILI *et al.*, 2004; ABULSAAD e ABDELRAHMAN, 2008; WATZL *et al.*, 2009). Apesar das complicações já citadas, este tratamento tem sido aceito como tratamento de preferência para prevenção de fraturas e deformidades, enfatizando que o realinhamento e a estabilização precoce dos membros inferiores propiciam um desenvolvimento motor mais adequado, não havendo uma idade mínima para a cirurgia (WATZL *et al.*, 2009; MORELLO e ESPOSITO, 2011).

Esposito e Plotkin (2008) salientam que para crianças tratadas com técnica de osteotomia múltipla com fixação intramedular é segura e eficaz, principalmente porque o período de imobilização pós-operatório é significativamente reduzido com esta técnica. Soni *et al.* (2008) sugerem que as hastes flexíveis intramedulares de titânio são o implante ideal para as fraturas femorais na população pediátrica, porém, ensaios biomecânicos são ainda escassos, tornando-se fundamental o desenvolvimento de estudos de comportamento biomecânico desses implantes ortopédicos.

Contudo, o tratamento cirúrgico com hastes intramedulares flexíveis, sejam de aço inoxidável ou titânio, têm sido apontado como excelente opção para o tratamento das fraturas pediátricas há mais de duas décadas, pois proporcionam diferentes vantagens: são inseridas através de pequenas incisões, poupam as placas de crescimento, utilizam

instrumentos cirúrgicos simples e permitem carga precoce, devido à sua flexibilidade (SANTILI *et al.*, 2004; SONI *et al.*, 2008; VOLPON, 2008; WATZL *et al.*, 2009).

3.3. O MOVIMENTO E A SAÚDE ÓSSEA

Devido às características da OI e o medo da ocorrência de novas fraturas, existe uma tendência à inatividade e ao sedentarismo, porém diversos autores já provaram os benefícios da prática de atividade física sobre o sistema ósseo (TAKKEN *et al.*, 2004; BRUSSEL *et al.*, 2008).

A mineralização óssea é parcialmente regulada através da quantidade de tensão imposta ao osso. Ossos sob maior tensão e maior capacidade de resistir à carga possuem osteoblastos mais ativos, e conseqüentemente, ossos mais fortes e mais resistentes. A carga mecânica exerce uma força de deformação no osso, gerando estímulo para uma resposta óssea local. Esta força externa aplicada, por unidade de área do osso, pode ser classificada como compressão, tração e cisalhamento, que somadas estabelecem a carga (SILVERWOOD, 2003; STEAR *et al.*, 2003).

O esqueleto humano responde de formas diferentes a distribuição e freqüência da tensão geradas nos ossos, além de possuir diferentes propriedades quando se aplica carga em direções diferentes, sendo classificado como anisotrópico. O estímulo mecânico dinâmico é o mais eficaz para a formação do osso, pois sob cargas estáticas, as células ósseas se acomodam, tornando-se menos responsivas aos estímulos (WEINSTEIN e BUCKWALTER, 2000). Portanto, indivíduos que não realizam atividades físicas regulares

ou que permanecem por longos períodos imobilizados tendem a receber estímulos mecânicos para crescimento e remodelamento ósseo com menor intensidade, levando ao agravamento da condição óssea (GALERA *et al.*, 2000).

Um adequado programa regular de atividade física beneficia tanto crianças quanto adultos, garantindo a função ideal através do fortalecimento e alongamento muscular e da atividade aeróbica. A atividade física é um grande fator que influencia a maximização da densidade de massa óssea na infância, principalmente em atividades com aplicação de carga (NICKOLS-RICHARDSON *et al.*, 2000).

Considerando os achados da literatura que o exercício é fundamental para a maximização da densidade mineral óssea, principalmente quando realizado durante a infância e a puberdade, alguns autores sugerem ainda que algum incremento de carga na realização de atividades físicas na infância influencia positivamente a saúde óssea (BIDDLE *et al.*, 2004; ECONOMOS *et al.*, 2010; WEKRE *et al.*, 2011).

Para os pacientes de OI, a orientação quanto ao programa de atividade física varia de acordo com a idade, o nível de função, a gravidade da OI e as necessidades do indivíduo (MONTI *et al.*, 2010). O programa de atividades visa prevenir deformidades, restaurar a função e garantir maior independência funcional possível. Estes programas podem incluir exercícios específicos recomendados pelos profissionais de reabilitação (fisioterapeutas, fisiatras, terapeutas ocupacionais, terapeutas e recreação), bem como orientação quanto à prática esportiva e as atividades recreativas (ENGELBERT *et al.*, 2004; BRUSSEL *et al.*, 2008; SHAPIRO e GERMAIN-LEE, 2012).

O tratamento fisioterápico torna-se fundamental no desenvolvimento desses pacientes, deve iniciar o mais cedo possível e tem objetivos diferentes de acordo com a fase em que o indivíduo se apresenta (ENGELBERT *et al.*, 2000; LAND *et al.*, 2006). De forma geral, os principais objetivos são: estimular o desenvolvimento neuropsicomotor, melhorar as condições músculo-esqueléticas e articulares prevenindo e reduzindo problemas relacionados diretamente com a inatividade ou imobilidade, como nos períodos pós-fratura. Visa também a máxima independência funcional, a prevenção de complicações pulmonares, correção de posturas inadequadas, e orientação aos familiares e/ou cuidadores quanto ao manuseio das crianças no domicílio (ENGELBERT *et al.*, 1998; ENGELBERT *et al.*, 2000; BRUSSEL *et al.*, 2008).

Sabe-se que o alto risco de fraturas leva os pais, cuidadores e profissionais da área da saúde a sentirem receio de manusear o paciente, principalmente, quando ainda criança. Esta atitude além da acarretar prejuízos ao desenvolvimento e independência do mesmo, demonstra o pouco esclarecimento e a dificuldade ao lidar com esses pacientes, pois se sabe que as fraturas podem ocorrer até mesmo espontaneamente (RAUCH e GLORIEUX, 2004).

Os exercícios físicos podem propiciar aos pacientes com OI melhora em relação à mobilidade articular, levando a manutenção da amplitude das articulações não comprometidas e ampliando a capacidade articular dos segmentos afetados. Quanto à condição musculoesquelética, capacitando músculos e tendões, proporcionado ao indivíduo condições elementares de executar adequadamente os movimentos, promovendo maior flexibilidade e menor gasto energético (ENGELBERT *et al.*, 2000; ENGELBERT *et al.*, 2004; GLORIEUX, 2008; MORELLO e ESPOSITO, 2011). Benefícios podem ser

atingidos através de exercícios de equilíbrio, estas atividades exigem uma boa integração corporal e emocional levando à maior segurança na locomoção, facilitando e até mesmo possibilitando a realização das tarefas de vida diárias (ENGELBERT *et al.*, 2006; BRUSSEL *et al.*, 2008).

Em relação à coordenação motora e ao controle motor, a prática física quando devidamente orientada e direcionada a cada indivíduo respeitando suas particularidades, atinge resultados positivos, pois ativa as funções proprioceptivas para um mais refinado controle motor e exige completa organização do sistema nervoso, com utilização dos músculos certos, no tempo certo e intensidade correta para a efetiva realização da atividade proposta, alcançando através da prática de movimentos mais precisos com menor gasto energético (ENGELBERT *et al.*, 1998; ENGELBERT *et al.*, 2006).

Resultados positivos também são esperados em relação à condição respiratória, pois a realização de exercícios envolve a readaptação de padrões ventilatórios através da propriocepção da musculatura envolvida, sem condução rítmica do movimento de inspiração e expiração. Em relação ao relaxamento, há um alívio na tensão muscular de forma global, aliviando as dores e promovendo melhor alinhamento corporal (TAKENN *et al.*, 2004; SHAPIRO e GERMAIN-LEE, 2012).

Além dos benefícios funcionais, podemos incluir benefícios secundários como controle de peso e compromisso com um estilo de vida saudável que são essenciais para a longevidade e uma melhor qualidade de vida. De fato, tem sido demonstrado que os aumentos da DMO com o treinamento físico podem ser influenciados pelo estilo de vida adotado pelo indivíduo (SILVERWOD *et al.*, 2003; BARROS *et al.*, 2008; SHAPIRO e GERMAIN-LEE, 2012).

Entretanto, intolerância para a prática de exercício é uma queixa frequente de pacientes com OI e seus familiares. Segundo eles, a fadiga e a dor são fatores limitantes para os pacientes na realização das suas atividades da vida diária. Estes sinais, geralmente, representam um mau condicionamento e preparo físico surgindo a partir da combinação de fraqueza muscular proximal e generalizada e hiper mobilidade articular (ENGELBERT *et al.*, 2004; LAND *et al.*, 2006; BRUSSEL *et al.*, 2008; TOFTS *et al.*, 2009; GENTRY *et al.*, 2010).

Diferentes órgãos como coração, pulmões e outros podem estar envolvidos, já que o colágeno tipo I é um componente importante na formação destes órgãos. Entretanto, sabe-se que pacientes com doenças crônicas, frequentemente, apresentam uma capacidade de exercício subnormal. Isto corresponde, geralmente, a duas causas principais: a hipoatividade que leva a um despreparo físico e a fatores fisiopatológicos específicos que limitam uma ou mais funções relacionadas ao exercício (SILVERWOOD *et al.*, 2003; TAKKEN *et al.*, 2004).

Na OI, o crescimento corporal pode estar comprometido afetando mais as pernas e os braços do que o tronco e os pulmões. Em um estudo comparando relação os valores reais de função pulmonar entre crianças saudáveis e crianças com OI foram observados valores normais na capacidade pulmonar total (CPT) em crianças com OI, mas redução significativa nos valores de capacidade vital forçada (CVF) e no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1). A tolerância ao exercício e força muscular foram significativamente reduzidas em pacientes com OI, o que pode explicar os níveis mais elevados de fadiga durante as atividades da vida diária. Embora as crianças com OI apresentassem volumes pulmonares totais normais, o esvaziamento do pulmão pode estar

reduzido devido à rigidez da caixa torácica. Dessa forma a queixa de fadiga dos pacientes com OI no estudo, provavelmente, estavam relacionadas à fraqueza muscular proximal e uma redução no pico de volume de oxigênio (VO₂). Além disso, os autores encontraram uma baixa pressão arterial em repouso na amostra, sugerindo como causa os níveis mais baixos de colágeno tipo I nos vasos sanguíneos, resultando em uma maior frouxidão destes vasos e uma pressão arterial mais baixa, podendo levar a um transporte sub-ótimo de oxigênio, metabólitos e nutrientes para os músculos (TAKKEN *et al.*, 2004).

As atividades físicas podem ser influenciadas por determinantes biológicos da doença e/ou por comportamentos aprendidos. Suskauer *et al.* (2003) ao avaliar crianças com OI afirmaram que a expressão do temperamento de crianças com OI tipo III e IV não difere de seus pares saudáveis. Embora, o temperamento seja considerado um atributo biológico, pode ser influenciado por comportamentos aprendidos, afetando a capacidade da criança de beneficiar-se com intervenções melhorando as habilidades motoras e níveis de atividade. Desta forma, é possível relacionar a influência da experiência precoce de vida com a expressão do temperamento da criança, logo como as crianças com OI aprendem muito cedo que a atividade física pode levar a fraturas e dores, conseqüentemente, há uma diminuição na realização de atividades (ENGELBERT *et al.*, 2001).

No entanto, embora as atividades e o desempenho motor sejam positivamente associados, independentemente cada um apresenta associações negativas com os fatores biológicos e clínicos da doença. Entretanto, foi observada uma relação inversa significativa entre o desempenho motor e a soma da gravidade de fatores clínicos e biológicos. Problemas como fraqueza muscular e redução do crescimento de ossos longos, que são intrínsecos à doença, claramente influenciam o desempenho físico e podem assim restringir

as atividades da criança. Manifestações da doença podem afetar o nível de função motora, sugerindo que estes fatores podem ter uma influência mais forte sobre atividades motoras do que sobre o aspecto comportamental (ENGELBERT *et al.*, 2000; SUSKAUER *et al.*, 2003; BASEL e STEINER, 2009).

Embora não existam muitos estudos ou protocolos que estabeleçam a realização de atividade física ou esportes em pacientes com OI, sabe-se que os esportes de contato, como futebol e basquete, não são indicados devido à alta probabilidade de choques entre os participantes (BASEL e STEINER, 2009). O alto impacto gerado pelas atividades aeróbicas, não é alcançado por pacientes com OI, devido às consequências da atividade onde as forças de compressão que ocorrem nas superfícies da articulação conduzem a dor e a lesão articular, impedindo assim a intensidade máxima do exercício (TAKKEN *et al.*, 2004; ENGELBERT *et al.*, 2006; BRUSSEL *et al.*, 2008).

Sendo assim, a hidroterapia e a natação têm sido as atividades de preferência para a OI. A natação destaca-se como o esporte mais adequado para potencializar o crescimento longitudinal, por ser uma atividade de carga ativa com reduzido impacto. Na OI as atividades realizadas na água têm sido indicadas devido à possibilidade de realização com baixo risco de ocorrer fraturas, já que nesta atividade a ação da gravidade está inativa, o peso da água propicia o fortalecimento muscular, a temperatura aquecida da água promove o relaxamento muscular e as reações de ajuste e equilíbrio corporais são extremamente exigidas a fim de o indivíduo manter-se na posição escolhida, melhorando o alinhamento e a percepção corporal (MONTI *et al.*, 2010).

A imersão na água aquecida desencadeia respostas fisiológicas por um aumento na pressão hidrostática. Um aumento na pressão venosa distal leva a hipovolemia central, com

subsequentes respostas cardiovasculares, resultando em aumento no débito cardíaco e no volume sistólico, que conduzem a inibição do sistema nervoso simpático, que por sua vez reduz o tônus vasomotor vagal induzindo ao relaxamento muscular e sensibilização da dor a nível central (EPPS *et al.*, 2005; MONTI *et al.*, 2010).

Além disso, o aquecimento superficial da pele e das estruturas subjacentes leva a uma redução no tônus muscular, vasodilatação e uma redução na resistência vascular periférica, resultando no aumento do fluxo sanguíneo e carreando as toxinas que estimulam o aumento da dor na atividade metabólica levando a analgesia. Tem sido sugerido que estes processos levam ao aumento da atividade anti-inflamatória. Isso permite que os alongamentos passivos e movimentos ativos sejam realizados mais facilmente e confortavelmente em água aquecida, o que é particularmente benéfico se a criança está ansiosa ou com dor (EPPS *et al.*, 2005).

Contudo, a natação e a hidroterapia são modalidades que podem exigir altos níveis de energia a serem despendidos para sua execução. Sendo o ambiente aquático um meio adequado para pacientes com OI realizar exercícios, principalmente quando estão iniciando uma atividade física e apresentam uma capacidade inicial de trabalho reduzida devido ao período de imobilidade e características da doença. Há também uma melhora na aptidão física e na resposta do sistema cardiorrespiratório mediante ao esforço (EPPS *et al.*, 2005; MONTI *et al.*, 2010).

3.4. A MARCHA INFANTIL

A aquisição da marcha é um importante marco motor que ocorre no final do primeiro ano de vida. Resulta da interação de múltiplos fatores, incluindo as características antropométricas da criança, o contexto no qual a criança está inserida e da necessidade maturacional de locomoção (THELEN e ULRICH, 1991; SUTHERLAND, 1997).

O andar exige complexos mecanismos de controle. A aquisição de habilidades em crianças está vinculada a diversos fatores como: maturacionais, ambientais, sociais e biológicos, e estes devem sempre ser considerados para explicar diferenças no ritmo de desenvolvimento infantil. A marcha independente requer que a criança mantenha uma base postural estável em contínua progressão anterior, sendo definida pelo momento em que a criança realiza cinco passos consecutivos e independentes (SUTHERLAND, 1997; CHAGAS *et al.*, 2006).

As mudanças antropométricas influenciam a aquisição de marcos básicos do desenvolvimento motor, como sustentar a cabeça, sentar e andar. As alterações na composição e proporção corporal impõem uma demanda diferenciada às crianças durante a fase inicial da aquisição da marcha, afetando a locomoção (GARRETT *et al.*, 2002). Alterações na massa corporal são consideradas um fator de instabilidade inerente ao processo de aquisição da marcha independente. Mesmo em crianças com desenvolvimento típico, o aumento nas proporções corporais da criança pode requerer sua adaptação neuromuscular (CHAGAS *et al.*, 2006).

Embora as modificações de massa corporal e estatura estejam correlacionadas na primeira infância, essas mudanças ocorrem em ritmos não lineares. Algumas crianças aumentam proporcionalmente mais a massa corporal do que estatura, enquanto outras ganham mais rapidamente em estatura do que em massa corporal (CHAGAS *et al.*, 2006). Bartlett (1998) demonstrou uma alteração na habilidade de locomoção das crianças de acordo com as dimensões corporais. Crianças mais altas têm o centro de gravidade mais alto, podendo também influenciar a estabilidade para a realização do movimento.

Diversos estudos têm como alvo de investigação a aquisição da marcha em crianças buscando revelar e registrar como esse processo se desenvolve até ser considerado maduro. Diferentes condições envolvidas são estudadas, como: postura e equilíbrio, mecanismos neuromusculares, atividade eletromiográfica, características antropométricas, características cinéticas e/ou cinemáticas da marcha, dentre outras (SUTHERLAND, 1997; BARLETT, 1998; GARRETT *et al.*, 2002; ADOLPH *et al.*, 2003). A habilidade de se locomover de forma independente requer a exploração dos recursos neuromusculoesqueléticos disponíveis para adequação da capacidade da criança às possibilidades de ação e demandas do contexto no qual esta atividade é desenvolvida (CHAGAS *et al.*, 2006.)

Um fator extremamente relevante em relação à aquisição e ao desenvolvimento da marcha é a idade, pois a criança inicia a deambulação em torno dos 12 meses e, em torno, dos 18 meses se torna independente realizando-a de fato sem apoio. Nesta fase as crianças apresentam um padrão de marcha imaturo, caracterizado pela base alargada, aumento da flexão dos quadris e joelhos e braços ao lado do corpo com os cotovelos estendidos; esse mecanismo inconsciente melhora a fase de balanço, que está naturalmente desequilibrado. Ainda não conseguem aumentar o tamanho do passo devido à falta de maturidade

neuromuscular e os movimentos são ainda incoordenados, então há um aumento na cadência com objetivo de ganhar velocidade (GARRETT *et al.*, 2002; CHAGAS *et al.*, 2006; SANTILI *et al.*, 2009).

A marcha infantil apresenta um padrão maduro entre 3 anos e meio e 4 anos de idade quando analisadas variáveis cinemáticas angulares e variáveis espaço-temporais normalizadas (SUTHERLAND, 1997; O'CONNOR *et al.*, 2007). Estudos destacam a importância de dados de referência em relação à marcha normal de acordo com as faixas etárias para auxiliar no diagnóstico e tratamento da marcha patológica em crianças (CHAGAS *et al.*, 2006; SANTILI *et al.*, 2009; SCHLITTLER *et al.*, 2011).

Os distúrbios que causam alterações na marcha podem ser divididos de acordo com o padrão da claudicação e a idade de aparecimento (LEUNG e LEMAY, 2004). A claudicação na criança é uma queixa comum e de difícil diagnóstico, sendo necessário observar as principais doenças que causam este distúrbio, o grupo etário e a frequência de aparecimento, para que se busquem detalhes da história referida pelo paciente e seus cuidadores e que se realize o exame físico e diagnóstico de alteração da marcha (SANTILI *et al.*, 2009).

Alterações patológicas devido a uma fratura de membros inferiores podem ocorrer em consequência de encurtamento, fraqueza, dor, ansiedade ou receio. Há diminuição na eficiência, com redução da velocidade, aumento do gasto energético e perda da estética normal da marcha nestes casos. Se ao longo do tempo houver persistência da fraqueza ou do encurtamento muscular, a marcha patológica inicial altera-se à medida que o corpo tenta compensar o problema (STAHELI, 2008).

Em um estudo com crianças com OI, foi observado progressão da deambulação em 35% dos casos, regressão do nível de deambulação em 17% dos casos e em 48% dos casos estabilização no nível de deambulação. Os autores encontraram desproporções esqueléticas em crianças com OI tipo III, devido à diminuição e alteração do crescimento dos ossos longos e da coluna vertebral, causadas pelas fraturas frequentes, afetando a estatura das crianças, mas não o peso corporal, gerando um sobrepeso relativo (ENGELBERT *et al.*, 2004).

Oliveira *et al.* em 2007, encontraram associação entre a presença de coxa vara e comprometimento da marcha, sugerindo que também existem outros fatores relacionados à capacidade de marcha, como as deformidades associadas, como a cifoescoliose, angulação excessiva do membro superior impedindo o uso de suportes, o desvio de eixo da perna, a discrepância dos membros, o início do aparecimento das fraturas, gravidade da fragilidade óssea.

Após uma fratura, os padrões de marcha podem ser classificados de acordo com o tipo de passo (passo dado até a mesma posição do membro fraturado ou passo ultrapassando o membro sadio) ou pelo número de pontos de contato utilizados para dar o passo (marcha de dois, três ou quatro pontos). Considerando-se que a sustentação do peso corporal no membro afetado é restringida, o paciente pode utilizar, nesta fase, diversos padrões de marcha com diferentes dispositivos auxiliares ou muletas no intuito de facilitar a locomoção (STAHOLI, 2008).

3.5. O PROCESSO DE INCAPACIDADE

De acordo com a Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF) a funcionalidade é “um termo que classifica a capacidade e incapacidade do indivíduo e é constituída pelos seguintes componentes: estruturas e funções do corpo, atividade, participação social e fatores ambientais em uma perspectiva biopsicossocial” (SILVA *et al.*, 2008).

Desta forma, o aspecto negativo da funcionalidade corresponde à incapacidade, sendo a incapacidade resultante da interação entre os seguintes fatores: disfunção do indivíduo (seja orgânica e/ou da estrutura do corpo), limitação na realização de atividades, restrição da participação social e dos fatores ambientais, atuando tanto como facilitadores quanto como barreiras para o desempenho de atividades (ALVARENGA *et al.*, 2007).

As principais características da OI, como fragilidade óssea, comprometimento musculoesquelético e fraturas de repetição, acometem o crescimento e desenvolvimento humano gerando um processo de incapacidade. O processo de incapacidade refere-se aos vários impactos das condições crônicas e agudas sobre o funcionamento de sistemas específicos do corpo, sobre o desempenho humano básico e sobre as pessoas em relação aos papéis pessoais na sociedade (NAGI, 1965; ENGELBERT *et al.*, 1999).

Diferentes autores descreveram em seus estudos processos de incapacidade. Nagi (1965) definiu o processo como um conceito que consistia em quatro domínios: patologia ativa, deficiência, limitação funcional e incapacidade. Diferentes adaptações deste conceito para as crianças foram incluídas por Haley *et al.* (1994). Jette em 1995, implementou o

conceito para fisioterapia e reabilitação. O processo de incapacidade em OI foi estudado usando a estrutura conceitual de Nagi e as possíveis relações entre os domínios. Na OI o domínio patologia ativa corresponde ao defeito na biossíntese do colágeno, o domínio deficiência está expresso através da desproporção do esqueleto e alteração da função articular, o domínio limitação funcional vem associado à limitação no desenvolvimento neuromotor e nas habilidades funcionais e por último o domínio da invalidez representado pela necessidade da assistência de um cuidador (Figura 8) (ENGELBERT *et al.*, 1999).

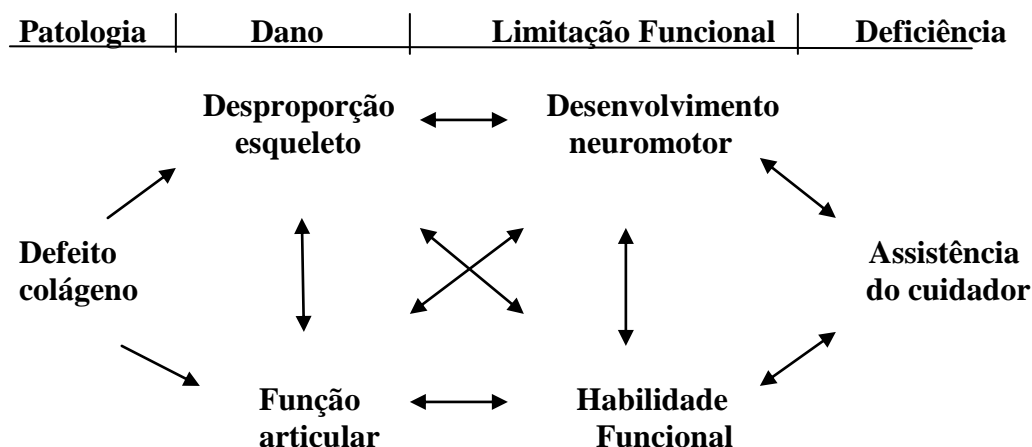


Figura 8. Esquema do processo de incapacidade em OI (ENGELBERT *et al.*, 1999).

Na abordagem da reabilitação para crianças todos os domínios podem estar afetados individualmente e nas suas relações. O nível do processo de incapacidade será dependente do nível de gravidade da OI, da idade da criança e do tratamento recebido para a doença (BINDER *et al.*, 1993; GERBER *et al.*, 1990; ENGELBERT *et al.*, 1997). Engelbert *et al.* (1997, 1999, 2004) encontraram indícios sugerindo que as características clínicas da OI

envolvem deficiências, limitações funcionais e incapacidade em relação às habilidades funcionais. Neste contexto a avaliação funcional torna-se útil e esclarece diferentes aspectos relacionados às sequelas da OI.

A avaliação funcional corresponde à avaliação e ao estudo dos parâmetros de funcionalidade do ser humano, dentre eles os ângulos articulares, a força muscular, a tensão muscular, o desenvolvimento neuropsicomotor, as habilidades, a marcha, entre outros, enfim todos os aspectos envolvidos no movimento. Essas informações são relevantes e possibilitam a avaliação da gravidade, da progressão da doença, e até mesmo, do sucesso do tratamento. Através da avaliação funcional as capacidades residuais e potenciais serão estabelecidas, a partir das quais, serão determinados meios, metas e parâmetros para o processo de reabilitação dos pacientes (ENGELBERT *et al.*, 1998; ENGELBERT *et al.*, 2001; GURUCHARRI, 2003; LIANZA, 2007; CHAMLIAN e MELO, 2008).

4. JUSTIFICATIVA

A OI é uma patologia frequente que causa fragilidade óssea e maior susceptibilidade a fraturas levando a limitações funcionais podendo comprometer a independência, a mobilidade e a qualidade de vida do indivíduo. O estudo das características funcionais é escasso na literatura, principalmente na população pediátrica. Portanto, o conhecimento destas características contribuirá para uma

melhor compreensão das complicações da doença e assim, colaborando com o tratamento no futuro.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar as características clínico-funcionais de crianças e adolescentes com OI.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever as características clínicas de pacientes pediátricos com OI;
2. Avaliar as características funcionais de crianças e adolescentes com OI em relação à mobilidade, flexibilidade, força muscular, deformidade, desenvolvimento neuromotor e marcha;
3. Analisar parâmetros funcionais de acordo com tipo de OI, número de fraturas e tratamento medicamentoso realizado.

6. METODOLOGIA

6.1. Delineamento

Estudo transversal por amostra de conveniência.

6.2. Local do Estudo

Este estudo foi realizado no Centro de Referência em Tratamento de Osteogênese Imperfeita do Rio Grande do Sul (CROI-RS) localizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre vinculado à Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

6.3. Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo crianças e adolescentes, segundo critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde, com diagnóstico de Osteogênese Imperfeita. Indivíduos de ambos os gêneros com idade entre 0 e 18 anos, que estavam em tratamento ou acompanhamento clínico no CROI-RS foram convidados a participar do estudo.

6.4. Critérios de Exclusão

Não foram incluídos neste estudo indivíduos com instabilidade hemodinâmica, alteração neurológica grave e fratura instável.

6.5. Considerações Éticas

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o número 09-501. A realização do estudo ocorreu mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo responsável legal por cada criança ou adolescente (Anexo 1).

6.6. Coleta de Dados

Os dados foram coletados em uma única avaliação por paciente no período entre abril e dezembro de 2011.

6.6.1. Dados Clínicos

Os dados clínicos foram obtidos através de uma ficha clínico-funcional desenvolvida especificamente para o estudo (Anexo 2). Esta ficha incluiu os itens: idade, gênero, presença de escleras azuladas, dentinogênese imperfeita e uso de haste

intramedular. Em relação à presença de fratura, foi observado se houve fratura ao nascimento, a idade da primeira fratura, o número total, o local da fratura e ocorrência de fratura recente.

Para o tratamento com bifosfonado avaliou-se o tipo utilizado, alendronato ou pamidronato de sódio. Em caso de uso de pamidronato de sódio também a idade de início de uso e o número de ciclos realizados.

6.6.2. Dados Funcionais

Os dados funcionais foram coletados conforme a ficha clínico-funcional específica desenvolvida (Anexo 2). Estes dados correspondem à presença de assimetria de membros inferiores, deformidades ósseas, uso de órteses funcionais, idade de início da marcha, atraso na aquisição da marcha, interrupção após aquisição da marcha e nível da marcha.

6.6.3. Avaliação Funcional

Neste estudo a avaliação funcional foi realizada por um único observador. Foram analisados os seguintes parâmetros:

6.6.3.1. Hiper mobilidade Articular

Foram adotados os critérios de Carter e Wilkinson (1964), parcialmente modificados por Beighton e Horan (1969), para o diagnóstico de hiper mobilidade articular:

- 1) aproximação passiva dos polegares sobre a região anterior do antebraço (2 pontos);
- 2) hiperextensão dos dedos das mãos, até que os mesmos fiquem paralelos à região dorsal do antebraço (2 pontos);
- 3) hiperextensão dos cotovelos em ângulo maior que 10 graus (2 pontos);
- 4) hiperextensão dos joelhos em ângulo maior que 10 graus (2 pontos);
- 5) flexão da coluna mantendo os joelhos estendidos, até encostar as palmas das mãos no chão (1 ponto).

Para avaliação dos critérios 3 e 4, foi utilizado um goniômetro para a medida da amplitude articular. Considerou-se critério diagnóstico de hiper mobilidade articular a presença de no mínimo 5 do total de 9 pontos.

6.6.3.2. Marcha

Consideraram-se os critérios de Bayley (1969) adaptados por Tecklin (2002) para idade de aquisição de marcha e atraso na aquisição da marcha. Adotaram-se para idade média de aquisição 11,7 meses com uma variação normal da idade da aquisição da habilidade entre 9-17 meses e para atraso na aquisição da marcha idade superior a 18

meses (Tabela 4). Os dados referentes às idades de aquisição das habilidades motoras foram obtidos com base na informação materna e avaliação da criança pelo profissional.

Para casos em que houve interrupção da marcha considerou-se a criança apresentar a habilidade da marcha sem apoio por longas distâncias para que posteriormente pudesse ocorrer a interrupção.

Tabela 4: Marcos do Desenvolvimento Motor para o Primeiro Ano de Vida

Conquistas Funcionais	Idade Média de Aquisição (em meses)	Variação Normal de Idade (em meses)
Mantém a cabeça ereta e firme	0,8	0,7 - 4
Vira-se da posição lateral para a posição supina	1,8	0,7 - 5
Senta-se com apoio	2,3	1 - 5
Vira-se da posição supina para a posição lateral	4,4	2 - 7
Senta-se sozinho (momentaneamente)	5,3	4 - 8
Rola da posição supina para a posição prona	6,4	4 - 10
Senta-se sozinho (firmemente)	6,6	5 - 9
Primeiros movimentos de passos (com apoio)	7,4	5 - 11
Puxa-se para a posição em pé	8,1	5 - 12
Anda com auxílio	9,6	7 - 12
Em pé sozinho	11,0	9 - 16
Anda sozinho	11,7	9 - 17

De Bayley N. Bayley Scales of Infant Development, New York, Psychological Corp.:1969

O nível da marcha do paciente foi avaliado de acordo com critério de Bleck (1981) modificado por Land *et al.* (2006):

- 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.

6.6.3.3. Força Muscular

A força muscular foi avaliada através da aplicação do Teste Manual Muscular utilizando a escala *Medical Research Council* que gradua a força muscular de 0 a 5 (Tabela 5) (MEDICAL RESEARCH COUNCIL, 1943; KENDALL *et al.*, 1993). Quanto maior a pontuação melhor o desempenho no movimento solicitado. Os movimentos foram avaliados de acordo com os critérios de Palmer e Epler (2009) conforme as orientações de provas de função muscular, primeiramente, através da realização bilateral do movimento ativo pelo paciente e posteriormente, com auxílio do profissional através do movimento ativo-assistido garantindo a máxima amplitude para cada articulação avaliada.

Tabela 5: Pontuação do teste manual muscular (TMM)

Grau	Movimento
0	Sem contração
1	Traço de contração
2	Movimento ativo com eliminação da gravidade
3	Movimento ativo com ação da gravidade
4	Movimento ativo com ação da gravidade e da resistência
5	Movimento normal

Os movimentos avaliados foram:

- **Membros Superiores:**
 - Ombro: flexão (90°), extensão, abdução horizontal (90°) e adução horizontal;
 - Cotovelo: flexão, extensão, pronação e supinação
 - Punho: flexão e extensão

- **Membros Inferiores:**
 - Quadril: flexão, extensão, abdução e adução,
 - Joelho: flexão e extensão,
 - Tornozelo: dorsiflexão e plantiflexão.

Após a realização da avaliação foi calculado o percentual de força muscular através do índice MRC para membros superiores e inferiores utilizando a seguinte fórmula:

$$\text{Índice MRC (\%)} = \frac{\text{soma da pontuação dos testes}}{\text{número de grupos musculares testados} \times 5} \times 100$$

O cálculo do índice MRC abrangeu os grupos musculares citados para membros superiores e membros inferiores bilateralmente, a fim de evitar que a dominância corporal ou as sequelas decorrentes de fraturas pudessem ser um viés do estudo.

6.6.3.4. Amplitude de Movimento Articular

A análise de amplitude de movimento articular (ADM) foi realizada através da escala EPM-ROM (FERRAZ *et al.*, 1990), modificada para um formato pediátrico por Len *et al.* em 1999, sendo portanto denominada escala EPM-ROM Pediátrica (Tabela 6).

A escala EPM-ROM Pediátrica foi desenvolvida para avaliação específica de pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil. Como não existe escalas específicas que avaliem amplitude articular em pacientes com Osteogênese Imperfeita, elegemos este instrumento para a avaliação por ser um instrumento de fácil aplicação, baixo custo e formado por faixas de grau de amplitude de movimento articular.

Para a medida da ADM foi utilizado um goniômetro universal. A goniometria foi realizada pela examinadora, em ambiente calmo, adotando-se a posição anatômica como zero grau.

Para a mensuração da ADM foram realizados movimentos ativo-assistidos, ou seja, o paciente foi orientado a executar o movimento até o seu limite, com um pequeno auxílio do examinador no final do movimento. A escala é formada por 10 movimentos que englobam coluna cervical, membros superiores e membros inferiores.

As notas de cada movimento articular foram baseadas na capacidade dos pacientes em realizar as atividades, e classificadas bilateralmente em:

- 0 - ADM normal; função normal,
- 1 - perda pequena de ADM; necessidade de esforço em algumas funções,
- 2 - perda moderada de ADM; muita dificuldade funcional,
- 3 - limitação intensa da ADM; impossibilidade funcional quase que total.

A nota de cada articulação foi definida através da soma da nota do lado esquerdo com o lado direito, dividida por dois. A nota geral foi calculada partindo da soma de todos os movimentos dividido pelo número total de movimentos e as notas específicas de cada grupo avaliado (coluna cervical, membros superiores e membros inferiores) foram calculadas através da soma dos movimentos específicos de cada grupo bilateralmente dividida pelo número de movimentos avaliados em cada grupo especificamente.

Tabela 6: Escala EPM-ROM Pediátrica

<u>Lado direito</u> Nota				Articulação / Movimento	<u>Lado esquerdo</u> Nota			
3	2	1	0		0	1	2	3
≤ 40		70 - 41	90 - 71	Coluna cervical / rotação lateral	90 - 71	70 - 41		≤ 40
≤ 70	120 - 71	160 - 121	180 - 161	Ombro / abdução	180 - 161	160 - 121	120 - 71	≤ 70
≤ 30	55 - 31	70 - 56	90 - 71	Punho / flexão	90 - 71	70 - 56	55 - 31	≤ 30
≤ 30	55 - 31	70 - 56	90 - 71	Punho / extensão	90 - 71	70 - 56	55 - 31	≤ 30
≤ 30		50 - 31	70 - 51	Polegar (MCF) / flexão	70 - 51	50 - 31		≤ 30
≤ 10	25 - 11	35 - 26	45 - 36	Coxofemural / rotação externa	45 - 36	35 - 26	25 - 11	≤ 10
≤ 10	25 - 11	35 - 26	45 - 36	Coxofemural / rotação interna	45 - 36	35 - 26	25 - 11	≤ 10
> 25	11 - 25	5 - 10	0 - 4	Joelho / extensão	0 - 4	5 - 10	11 - 25	> 25
0	10 - 1	15 - 11	20 - 16	Tornozelo / flexão dorsal	20 - 16	15 - 11	10 - 1	0
≤ 10	25 - 11	35 - 26	45 - 36	Tornozelo / flexão plantar	45 - 36	35 - 26	25 - 11	≤ 10

MCF = metacarpofalangeanas

6.6.4. Densidade Mineral Óssea

A densidade mineral óssea foi mensurada através do DEXA (*dual energy x-ray absorptometry*) utilizando o aparelho HOLOGIC QDR-4500 (Versão 8 26 a:3). O cálculo dos valores de densitometria óssea foi expresso em gramas de conteúdo mineral. Foi utilizado para definição de baixa massa óssea para a idade cronológica um Z-escore abaixo da faixa esperada para a idade ($Z\text{-Score} < -2\text{ DP}$) seguindo o consenso oficial da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica de 2006 (ZERBINI *et al.*, 2007).

6.7. Análise Estatística

A análise estatística foi feita através do programa SPSS (versão 18.0). Utilizou-se o teste Qui-quadrado para avaliar a associação entre as variáveis categóricas. Para complementar essa análise, o teste dos resíduos ajustados foi utilizado.

As variáveis quantitativas e qualitativas ordinais foram descritas ou por média e desvio padrão ou por mediana e percentil (25-75). As qualitativas foram descritas por frequências absolutas e relativas.

Para a correlação entre as variáveis quantitativas e qualitativas ordinais, o teste de correlação de Spearman foi aplicado.

Para a avaliação do Teste Manual Muscular entre os grupos, foi utilizado o teste *t-student* ou ANOVA *one-way* com *post-hoc* de Tukey. Na avaliação da escala EPM-ROM pediátrica entre os grupos foi aplicado o teste de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis.

Para controlar o efeito da idade na comparação entre os tipos de OI na avaliação do número de fraturas, a análise de Regressão de Poisson foi aplicada. A medida de associação utilizada foi a Razão de Prevalências com o intervalo de 95% de confiança.

O nível de significância adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$).

7. ARTIGO ORIGINAL

7.1. ARTIGO EM PORTUGUÊS

AVALIAÇÃO CLÍNICO-FUNCIONAL DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

Evelise Brizola¹, Ana Lúcia Portella Staub², Têmis Maria Félix^{1,3}

¹Programa de Pós -Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

²Serviço de Fisiatria, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

³Serviço de Genética Medica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

Corresponding author:

Têmis Maria Félix

Servico de Genética Medica

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350

Porto Alegre, RS

90035-903

Brasil

RESUMO

A Osteogênese Imperfeita (OI) é caracterizada por fragilidade óssea e susceptibilidade a fraturas. As complicações da patologia podem afetar o desenvolvimento físico e motor, comprometendo as habilidades funcionais, o nível da marcha e a independência do indivíduo.

Objetivo: Avaliar as características clínico-funcionais de crianças e adolescentes com Osteogênese Imperfeita (OI).

Métodos: Estudo transversal. Foram avaliados sujeitos de ambos os gêneros com idade entre 0 e 18 anos e diagnóstico de OI, em tratamento no CROI-RS. Os dados clínicos e funcionais foram coletados através de fichas específicas e avaliação funcional. Foram avaliados aspectos relacionados à presença de fraturas e deformidades ósseas, habilidade da marcha, força muscular e amplitude de movimento articular. A densidade mineral óssea (DMO) foi mensurada através do *Dual Energy X-Ray Absoptometry* (DEXA). O nível de significância adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$).

Resultados: Encontramos diferença significativa entre o tipo de OI e ocorrência de fraturas, presença de deformidades ósseas, uso de haste intramedular, baixa densidade mineral óssea, tratamento medicamentoso e aspectos relacionados à marcha. Em relação à idade de aquisição da marcha encontramos associação direta com amplitude de movimento articular geral e inversa com a força muscular geral. Para o nível da marcha encontramos uma associação direta com a força muscular geral e inversa com amplitude de movimento articular geral.

Conclusão: Estes dados sugerem que as características clínico-funcionais variam de acordo com os tipos de OI. Nas formas moderada e grave de OI há maior limitação funcional influenciada pelo número de fraturas e presença de deformidades ósseas afetando negativamente a aquisição e o nível da marcha.

Palavras Chaves: Osteogênese Imperfeita, funcionalidade, marcha, desenvolvimento motor.

INTRODUÇÃO

A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma patologia genética do tecido conjuntivo caracterizada por fragilidade óssea e susceptibilidade à fratura por mínimo ou nenhum trauma (ENGELBERT *et al.*, 1998; RAUCH & GLORIEUX, 2004; VENTURI *et al.*, 2006; CHEUNG & GLORIEUX, 2008; BASEL & STEINER, 2009; SHAPIRO & GERMAIN-LEE, 2012).

A incidência de OI nas populações mundiais é variável, afetando em torno de um a cada 10.000 a 20.000 recém-nascidos (GLOURIEX, 2008; MONTI *et al.*, 2010; SHAPIRO & GERMAIN-LEE, 2012). Estima-se que nos Estados Unidos existam aproximadamente entre 25.000 e 50.000 indivíduos com OI (MARTIN & SHAPIRO, 2007).

Além da fragilidade óssea e das fraturas de repetição, outras características clínicas podem estar relacionadas: frouxidão ligamentar, escleras azuladas, dentinogênese imperfeita, surdez, baixa estatura e presença de ossos wormianos no crânio (GLORIEUX, 2008; RAUCH *et al.*, 2010; BEN AMOR *et al.*, 2011; GERMAIN-LEE, 2011; SHAPIRO & GERMAIN-LEE, 2012). Na maioria dos casos, o padrão de herança é autossômico dominante causado por mutações nos genes *COL1A1* ou *COL1A2*, genes codificadores do colágeno tipo I. Entretanto, pesquisas recentes detectaram padrão de herança autossômica recessiva relacionada a mutações em outros genes da biossíntese do colágeno: *CRTAP*, *FKBP10*, *LEPRE1*, *PLOD2*, *PPIB*, *SERPINF1*, *SERPINH1* e *SP7* (RAUCH *et al.*, 2010; GERMAIN-LEE, 2011; STEINLEIN *et al.*, 2011; VAN DIJK *et al.*, 2012).

Apresenta grande variabilidade clínica, desde formas leves com poucas fraturas e crescimento normal até formas graves com risco de fraturas ainda intraútero e morte perinatal. Sillence *et al.* em 1979 esboçaram a primeira classificação baseada em critérios clínicos e radiológicos dividindo em quatro tipos de OI. Recentemente outros tipos de OI foram descritos, porém a classificação de Sillence *et al.* em tipos I a IV segue sendo a mais utilizada no manejo clínico (VAN DIJK *et al.*, 2010; VAN DIJK *et al.*, 2012).

Devido à alta prevalência de fraturas e as demais características clínicas o tratamento da OI é complexo. Exige atuação multidisciplinar, acompanhamento contínuo e específico, com o intuito de garantir melhor prognóstico global e máxima independência funcional (TOLO; 2000; SANTILI *et al.*; 2005; GLORIEUX, 2008; BASEL & STEINER, 2009; GLORIEUX, 2007; WATZL *et al.*, 2009). Reabilitação, fisioterapia e cirurgia ortopédica são os pilares do tratamento da OI (ENGELBERT *et al.*, 1999; ZEITLIN *et al.*, 2003; GLORIEUX, 2008). Na última década o uso de bifosfonados tem demonstrado melhora da massa óssea com conseqüente diminuição do número de fraturas, redução subjetiva da dor óssea crônica, e conseqüentemente, maior mobilidade e incremento na força muscular facilitando a execução de tarefas físicas e melhoria na qualidade de vida (RAUCH & GLORIEUX, 2004; GATTI *et al.*, 2005; LETOCHA *et al.*, 2005; VALLO *et al.*, 2006; GLORIEUX, 2007; GLORIEUX, 2008; ALHARBI *et al.*, 2009; BASEL & STEINER, 2009; PHILLIPI *et al.*, 2009; BISHOP *et al.*, 2010; DE GRAAFF *et al.*, 2011).

Considerando que a OI é uma patologia que acarreta limitações funcionais podendo comprometer a independência, a marcha e a qualidade de vida do indivíduo, este trabalho tem como objetivo descrever as características clínico-funcionais de pacientes pediátricos com OI.

MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) sob o número 09-501 e o termo de consentimento foi assinado pelos pais ou responsáveis.

Amostra

Estudo transversal por amostra de conveniência. Foram incluídos crianças e adolescentes com diagnóstico clínico e radiológico de Osteogênese Imperfeita atendidos no Ambulatório de OI, Centro de Referência em Tratamento de Osteogênese Imperfeita do Rio Grande do Sul (CROI-RS) localizado no HCPA.

Foram incluídos sujeitos de ambos os gêneros com idade entre 0 e 18 anos. Foram excluídos sujeitos com instabilidade hemodinâmica, alteração neurológica grave e fratura instável. Os dados clínicos foram coletados incluindo características clínicas, história das fraturas apresentadas, uso de haste intramedular e tratamento medicamentoso realizado.

A densidade mineral óssea (DMO) foi mensurada através do DEXA (*Dual-Energy X-Ray Absorptiometry*) utilizando para definição de baixa massa óssea para a idade cronológica um Z-escore abaixo da faixa esperada para a idade ($Z\text{-Score} < -2\text{ DP}$) seguindo o consenso oficial da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (2006) (ZERBINI *et al.*, 2007).

Avaliação funcional

Avaliação funcional foi realizada por um único observador capacitado. Foram avaliados os seguintes critérios:

1) Hiper mobilidade articular: avaliados segundo os critérios de Carter e Wilkinson (1964) modificados por Beighton e Horan (1969). Considerou-se critério diagnóstico de hiper mobilidade articular a presença de no mínimo 5 do total de 9 pontos.

2) Deformidade óssea: a presença de deformidades em ossos longos foi avaliada por inspeção e palpação, conforme proposto por Sillence *et al.* (1979) mediante pelo menos um osso longo fora do alinhamento biomecânico adequado.

3) Marcha: Consideramos os critérios de Bayley (1969) adaptados por Tecklin (2002) para idade de aquisição de marcha e atraso na aquisição da marcha. Adotamos para idade média de aquisição da marcha 11,7 meses com uma variação normal da idade da aquisição da habilidade entre 9-17 meses e para atraso na aquisição da marcha idade superior a 18 meses. O nível da marcha foi avaliado de acordo com o critério de Bleck (1981) modificado por Land *et al.* (2006): (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.

4) Força muscular: foi avaliada através do Teste Manual Muscular (TMM) baseado no Índice *Medical Research Council* (MRC) nos membros superiores (10 movimentos bilaterais) e membros inferiores (8 movimentos bilaterais). Este teste pontua a força

muscular de 0 a 5, quanto maior a pontuação maior a força muscular (*MEDICAL RESEARCH COUNCIL*, 1943; KENDALL *et al*, 1993).

5) Amplitude de movimento articular (ADM): foi avaliada utilizando um goniômetro universal de acordo com os critérios da escala EPM-ROM Pediátrica (Len *et al.*, 1999) por meio da mensuração da ADM de 10 articulações. Os movimentos são pontuados de 0 (sem limitação) a 3 (limitação grave).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada através do programa SPSS (versão 18.0). Utilizou-se o teste Qui-quadrado para avaliar a associação entre as variáveis categóricas. As variáveis quantitativas e qualitativas ordinais foram descritas ou por média e desvio padrão ou por mediana e percentil (25-75). As qualitativas foram descritas por frequências absolutas e relativas. Para a correlação entre as variáveis quantitativas e qualitativas ordinais, o teste de correlação de Spearman foi aplicado. Para a avaliação do Teste Manual Muscular entre os grupos musculares foi utilizado o teste *t-student* ou ANOVA *one-way* com *post-hoc* de Tukey. Na avaliação da escala EPM-ROM pediátrica entre os grupos foi aplicado o teste de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis. O nível de significância adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$).

RESULTADOS

Características Clínicas

A tabela 1 apresenta a comparação entre o tipo de OI e as características clínicas. Sessenta e dois pacientes foram avaliados no estudo (32 do gênero feminino), a mediana (percentil 25-75) da idade foi de 96 meses (48-168 meses). Em relação à classificação de Sillence *et al.* (1979), 31 (50%) pacientes foram classificados como OI tipo I, 9% (14,5%) OI tipo III e 22 (35,5%) OI tipo IV. Houve diferença significativa entre o tipo de OI e a presença de fraturas ao nascimento, a idade da primeira fratura, a ocorrência de fraturas em membros inferiores, uso de haste intramedular, baixa densidade mineral óssea e uso de bifosfonados, porém não houve correlação com o tipo de bifosfonado utilizado. Na comparação entre os diferentes tipos de OI e as características clínicas, observamos que os tipos moderado e grave de OI (tipo IV e III) apresentaram maior comprometimento clínico quando comparados com a forma considerada leve, OI tipo I. Os indivíduos com OI dos tipos III e IV mostraram alta incidência de fraturas nos primeiros 6 meses de vida, sendo que em 88,9% dos casos de OI tipo III e em 40,9% dos casos de OI tipo IV a primeira fratura ocorreu ao nascimento.

Foi encontrada uma associação direta entre a idade de início de uso de pamidronato e a idade da primeira fratura ($r_s = 0,552$; $p < 0,001$) e uma associação inversa entre o número total de fraturas e a idade da primeira fratura ($r_s = - 0,528$; $p < 0,001$). Para OI tipo III a observação de 10 ou mais fraturas foi 2,6 vezes mais prevalente quando comparado com OI tipo I (IC 95% = 1,28 a 5,37) quando ajustado para idade. Entretanto, não houve

diferença em relação ao número de fraturas quando comparados OI tipo I e tipo IV ($p = 0,806$).

Características Funcionais

Na comparação entre os tipos de OI e as características funcionais (Tabela 2), observou-se diferença significativa em relação à idade de início da marcha, atraso na aquisição da marcha, nível da marcha e presença de deformidades ósseas, entretanto, não encontramos diferença significativa na comparação com hiper mobilidade articular.

Encontramos associação direta entre a presença de deformidades ósseas e o número total de fraturas (≤ 10 ou > 10) ($p=0,02$) e a idade de início de marcha ($p=0,01$).

A Tabela 3 mostra os resultados das escalas EPM-ROM pediátrica e TMM. Houve uma associação inversa entre a nota geral na escala EPM-ROM pediátrica e o nível da marcha ($r_s = - 0,464$; $p = 0,001$). Também observamos uma associação direta entre a nota geral na escala EPM-ROM pediátrica e a idade de início de marcha ($r_s = 0,330$; $p = 0,014$), o número total de fraturas ($r_s = 0,480$; $p = 0,001$) e a presença de deformidades ósseas ($p=0,001$).

Através da avaliação da força muscular encontrou-se uma associação direta entre a força muscular em ambos os segmentos (membros superiores e inferiores) e o nível da marcha ($p=0,001$; $p<0,001$) e uma associação inversa com a idade de início de marcha ($p=0,019$; $p=0,309$) e presença de deformidades ósseas ($95 \pm 9,7$ vs $100 \pm 0,0$; $p = 0,026$).

DISCUSSÃO

Nosso estudo mostrou a variabilidade clínica da OI. Os dados clínicos e a associação entre um maior número de fraturas e uma menor idade na primeira fratura, corroboraram com achados prévios da literatura que sugerem que crianças com tipos mais graves apresentam a primeira fratura ainda intraútero ou ao nascimento e um elevado número de fraturas ao longo do seu crescimento (GLORIEUX *et al.*, 2002; ROUGLEY *et al.*, 2003; RAUCH & GLORIEUX, 2004; GLORIEUX, 2008). Na OI tipo III a grave fragilidade óssea leva a deformidade esquelética progressiva e múltiplas fraturas e no tipo IV há uma grande variabilidade na frequência e no número de fraturas, ocorrendo mais frequentemente nos primeiros anos de vida (ROUGLEY *et al.*, 2003; RAUCH & GLORIEUX, 2004; GLORIEUX, 2008; FANO *et al.*, 2010). Mutações que levam a um decréscimo quantitativo na produção estruturalmente normal do colágeno tipo I resultam em um fenótipo mais leve de OI (OI tipo I), já mutações que causam alterações estruturais em qualquer uma das cadeias de procolágeno tipo I pode afetar a associação da cadeia, a formação de tripla hélice, secreção, e/ou formação da fibrila, e geralmente resultam em fenótipos mais graves, incluindo o fenótipo letal perinatal (CHEUNG e GLORIEUX, 2008; BEN AMOR *et al.*, 2011; VAN DIJK *et al.*, 2012). Estudos correlacionando fenótipo-genótipo mostraram que mutações nos genes *COL1A1* e *COL1A2* que levam a diminuição quantitativa na produção do colágeno são responsáveis por uma forma leve de OI, enquanto uma diminuição qualitativa na produção do colágeno, leva a formas moderada a grave de OI.

Em relação ao local de fraturas, observamos maior acometimento de fraturas em membros inferiores na OI tipo III e IV quando comparado ao tipo I. Entretanto, 77,8% dos pacientes do tipo I também apresentaram fraturas de membros inferiores. Uma alta prevalência de fraturas principalmente nos membros inferiores tem sido descrita em OI. (GLORIEUX, 2007; WATZL *et al.*, 2009). Crianças com tipo moderado a grave de OI são suscetíveis a maior número de fraturas. A ocorrência de fratura num local onde já havia deformidade óssea, provavelmente, leva a um aumento da deformidade devido à tração muscular, gerando um ciclo repetitivo de fratura e progressão da deformidade. Com isso, crianças com curvatura significativa dos ossos longos que estão iniciando a posição ortostática, previsivelmente, sofrerão alguma fratura, prejudicando seu desenvolvimento neuropsicomotor (FASSIER AND GLORIEUX, 2003; FASSIER *et al.*, 2006; ESPOSITO & PLOTKIN, 2008; MONTI *et al.*, 2010).

Baixa DMO foi observada em 65% da amostra, respectivamente, em 88,9% dos indivíduos do tipo III de OI, 77,3% dos com OI tipo IV e 48,3% nos com tipo I de OI ($p=0,026$). Na OI o osso mineralizado pode ser mais duro, porém quebra com maior facilidade quando submetido a cargas externas (GLORIEUX, 1998; ROUGHLEY *et al.*, 2003; RAUCH e GLORIEUX, 2004; GLORIEUX, 2008; SHAPIRO e GERMAIN-LEE, 2012). A fratura na infância está associada ao tamanho do osso e sua massa, sendo a baixa DMO do corpo total e da área de osso para estatura os melhores parâmetros de previsão de risco de fratura (BACHRACH & WARD, 2009).

A terapia com bifosfonados foi mais utilizada pelos pacientes com OI tipos III e IV. Desta forma, concordando com o estudo de Glorieux (2008) que sugere que essas drogas

estão associadas à melhoria na qualidade de vida de pacientes com OI moderada a grave. Segundo a literatura, quanto mais precocemente se inicia o tratamento com pamidronato, maiores são os ganhos relacionados à mobilidade e marcha em indivíduos com OI (GLORIEUX, 2007; CHEUNG & GLORIEUX, 2008; BISHOP *et al.*, 2010).

Diferentes centros de tratamento de crianças com OI tem relatado um aumento acentuado nos níveis de funcionalidade e de marcha associados ao uso de bifosfonados, incluindo crianças com OI grave (GLORIEUX *et al.*, 1998; FORIN *et al.*, 2005; PLOTKIN *et al.*, 2006; RAUCH & GLORIEUX, 2006; GLORIEUX, 2007; CHEUNG & GLORIEUX, 2008; DE GRAAFF *et al.*, 2011). Estudos demonstraram resultados promissores em relação ao uso da droga nos dois primeiros anos de vida da criança, considerando que o efeito dos bifosfonados no esqueleto é dependente do crescimento ósseo (ASTROM *et al.*, 2007; GLORIEUX, 2008; BISHOP *et al.*, 2010).

Em relação à idade de aquisição da marcha, observamos que quase todas as crianças com OI tipo I adquiriram marcha até os 18 meses, enquanto na OI tipo IV a aquisição até esta idade foi observada em somente 55% dos casos. Portanto, atraso na aquisição da marcha foi observado em 45% das crianças com OI tipo IV, 100% na OI tipo III e apenas 16,1% na OI tipo I. Estes dados refletem o nível de marcha dos casos, onde todas as crianças com OI tipo I e a maioria do tipo IV eram capazes de caminhar independentemente, porém somente um dos nove pacientes com OI tipo III era capaz de caminhar independentemente.

Os estudos disponíveis na literatura reforçam a idéia que as mudanças antropométricas influenciam a aquisição de marcos básicos do desenvolvimento motor.

Alterações na composição e proporção corporal durante a fase inicial da aquisição da marcha afetam a locomoção, sendo consideradas um fator de instabilidade inerente ao processo (SMITH & THELEN, 2003; CHAGAS *et al.*, 2006). O tipo de OI é o principal indicador clínico da capacidade de marcha final (ENGELBERT *et al.*, 2000). Na OI, a presença de deformidades ósseas, principalmente, nos membros inferiores podem gerar uma tensão mecânica anormal sobre os ossos tornando-os mais vulneráveis às fraturas (CHEUNG & GLORIEUX, 2008). Nas crianças com OI atrasos no desenvolvimento motor amplo são comuns decorrentes da significativa hipermobilidade articular e das deformidades ósseas, porém pode melhorar com o aumento da idade (BASEL & STEINER, 2009).

O uso de haste intramedular foi observado em 22,6% pacientes, sendo 45,5% do tipo IV de OI. Na OI, em geral, as fraturas são tratadas conservadoramente devido a principal complicação pós-operatória associada, diminuição da massa óssea por longo período de imobilidade. A estabilização de fraturas com haste intramedular é altamente recomendada em pacientes com OI, exceto entre as crianças muito jovens (WOLF *et al.*, 2009). O tratamento cirúrgico visa manter a postura ereta e o alinhamento ósseo, sendo adequado tanto em casos de fraturas quanto para correção das deformidades ósseas (SANTILI *et al.*, 2005; ABULSAAD e ABDELRAHMAN; 2008; WATZL *et al.*, 2009). Em casos graves de OI, a aquisição da marcha só é possível após correção cirúrgica das deformidades do fêmur ou da tíbia, possibilitando um alinhamento biomecânico adequado e melhorando a funcionalidade do membro (RAUCH & GLORIEUX, 2004; GLORIEUX, 2007). Estudos observaram melhora na marcha de crianças com OI moderada a grave após colocação de hastes intramedulares em membros inferiores (LUND *et al.*, 1998;

ENGELBERT *et al.*, 2000). Em casos de OI tratados cirurgicamente, foi observado, em longo prazo, diminuição do número de fraturas e re-fraturas em ossos longos de membros inferiores sem comprometimento funcional ou estratégias compensatórias de marcha posteriormente (WOLF *et al.*, 2009).

Comprometimento da marcha pode estar associado a diversos fatores como coxa vara, deformidades associadas, cifoesciose, angulação excessiva do membro superior impedindo o uso de suportes, o desvio de eixo da perna, a discrepância dos membros, o início do aparecimento das fraturas e gravidade da fragilidade óssea (OLIVEIRA *et al.*, 2007; BASEL & STEINER, 2009). Aarabi *et al.* (2006) avaliaram 283 crianças com OI encontrando uma prevalência de 10,2% de coxa vara. Na OI tipo III foi observada em 55% das crianças coxa vara e marcha de Trendelenburg. Em um estudo com 30 crianças, a prevalência de coxa vara foi em torno de 26%, sendo todas do tipo III ou IV (OLIVEIRA *et al.*, 2007).

Em relação às características funcionais, observamos que 69,4% dos casos apresentam hipermobilidade articular. Entretanto, não encontramos diferença significativa na comparação entre os tipos de OI e a presença de hipermobilidade articular. Essa informação discorda da literatura, pois a maioria dos estudos cita a hipermobilidade articular como uma das mais comuns características que difere entre os tipos de OI. O método descrito por Beighton *et al.*(1989) tem sido o mais utilizado em estudos para diagnóstico de hipermobilidade articular por abranger diferentes articulações, entretanto, exclui a avaliação de locais comuns de hipermobilidade, como pescoço, ombros, quadris e tornozelos, podendo gerar um número significativo de falso-negativos (ARAÚJO, 2000;

BARRON *et al.*, 2002; LAMARI *et al.*, 2005; MORAES *et al.*, 2011). Um estudo demonstrou que a frequência de hipermobilidade varia de acordo com o escore empregado (FORLEÓ *et al.*, 1994), ao aplicar escores de 4 ou mais pontos, encontraram elevado resultado positivo (65,9%), porém os escores de 5 ou mais pontos e 3 ou mais critérios obtiveram frequências aproximadas de hipermobilidade articular (36,3% e 28,1%, respectivamente) (SUBRAMANYAM & JANAKI, 1996; ROBERTO *et al.*, 2002). Os nossos resultados podem estar associados a algum destes fatores.

Em todos os tipos de OI, observamos uma relação direta entre a força muscular e o nível da marcha e uma relação inversa entre a força muscular e a idade de aquisição da marcha e a presença de deformidades ósseas. Sabe-se que na OI as deformidades dos ossos longos são causadas pela tração dos músculos durante o crescimento ósseo, desta forma seguem um padrão que pode ser identificado, praticamente em todas as crianças, mesmo que ainda não deambulem (WATZL *et al.*, 2009; FANO *et al.*, 2010). Problemas como fraqueza muscular e redução do crescimento de ossos longos, que são intrínsecos à doença, claramente influenciam o desempenho físico e podem restringir as atividades da criança, inclusive afetando a função motora. (GLORIEUX, 2008; BASEL & STEINER, 2009).

Deformidades ósseas foram observadas em todos os pacientes com OI tipo III, 45,5% dos com OI tipo IV e em 9,7% dos com OI tipo I. Os indivíduos que possuíam deformidades ósseas apresentaram menor força muscular nos membros superiores e inferiores, maior comprometimento dos movimentos articulares e adquiriram marcha com maior idade. Engelbert *et al.* (2004) encontraram desproporções esqueléticas em crianças com OI tipo III, devido à diminuição e alteração do crescimento dos ossos longos e da

coluna vertebral causadas pelas fraturas frequentes, afetando a estatura das crianças, mas não o peso corporal, gerando um sobrepeso relativo.

Quanto à presença de limitação articular nos segmentos avaliados, observamos que afeta negativamente o nível da marcha e é influenciada pelo número total de fraturas e presença de deformidades ósseas. De fato, as principais características da OI, como fragilidade óssea, comprometimento musculoesquelético e fraturas de repetição, acometem o crescimento e o desenvolvimento humano gerando um processo de incapacidade. (ENGELBERT *et al.*, 2000). Estudos sugerem que as características clínicas da OI envolvem deficiências, limitações funcionais e incapacidade em relação às habilidades funcionais (Engelbert *et al.*, 1999, 2000, 2004). Na nossa amostra, observamos na avaliação da amplitude de movimento articular e da força muscular de membros inferiores que os tipos III e IV não apresentaram diferença significativa entre si, porém apresentaram diferença quando comparados ao tipo I, estando de acordo com a classificação de gravidade clínica da patologia. Apesar destes resultados, a escala EPM-ROM Pediátrica utilizada nesse estudo não reflete com clareza as limitações funcionais dos pacientes com OI. Esta escala foi desenvolvida para avaliação específica de pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil sendo um instrumento de fácil aplicação, baixo custo e que utiliza faixas de grau de movimento articular. Na OI, a avaliação de movimentos ausentes na escala, seria mais adequada para quantificar a limitação articular secundária às deformidades e fraturas ósseas, como abdução e adução de ombro, flexão e extensão de cotovelo, pronação e supinação rádio-ulnar e flexão e extensão de quadril. Embora tenha sido possível identificar a presença de deformidades ósseas, em relação à quantificação dessas deformidades também não encontramos um instrumento que graduasse adequadamente as diferentes

angulações da curvatura dos ossos longos ou pseudoartroses secundárias a fraturas, principalmente para esta população específica.

No estudo publicado em 1999, Engelbert *et al.* adaptaram o processo de incapacidade para OI descrevendo que na OI a patologia ativa corresponde ao defeito na biossíntese do colágeno acarretando uma deficiência expressa através da desproporção do esqueleto e alteração da função articular, levando a uma limitação funcional associada à limitação no desenvolvimento neuromotor e nas habilidades funcionais e por fim à incapacidade, associada à necessidade da assistência de um cuidador. (NAGI, 1965; ENGELBERT *et al.*, 1999). Os resultados relacionados aos aspectos clínicos e funcionais encontrados em nosso estudo concordam com este processo de incapacidade decorrente da evolução da OI sugerida pelos autores, considerando que quanto mais grave a expressão da patologia maior será o comprometimento clínico-funcional e, conseqüentemente, menor será a independência do indivíduo.

CONCLUSÃO

Neste estudo, os dados demonstram que a expressão clínica e funcional de OI é variável, embora indivíduos do tipo I apresentem um leve comprometimento, os indivíduos do tipo III e IV são mais gravemente afetados, tanto clínico quanto funcionalmente, comprometendo seu desenvolvimento físico e neuromotor. A identificação das características clínicas e funcionais é fundamental para a definição de estratégias de tratamento e reabilitação, podendo assim, atuar-se precocemente minimizando a evolução das complicações secundárias à patologia.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi patrocinado pelo FIPE/HCPA. EB foi apoiada pela CAPES.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Engelbert RH, Pruijs HE, Beemer FA, Helders PJ. Osteogenesis imperfecta in childhood: treatment strategies. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998; 79:1590-4.
2. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta. *Lancet.* 2004;363:1377-85.
3. Venturi G, Tedeschi E, Mottes M, Valli M, Camilot M, Viglio S, et al. Osteogenesis Imperfecta: clinical, biochemical and molecular findings. *Clin Genet.* 2006;70:131-39.
4. Cheung MS, Glourieux FH. Osteogenesis Imperfecta: Update on presentation and management. *Rev. Endocr Metab Disord.* 2008;9:253-60.
5. Basel D, Steiner RD. Osteogenesis imperfecta: Recent findings shed new light on this once well-understood condition. *Genet Med.* 2009;11:375-85.
6. Shapiro JR, Germain-Lee EL. Osteogenesis imperfecta: Effecting the transition from adolescent to adult medical care. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2012;12(1):24-27.
7. Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008; 22(1):85–100.

8. Monti E, Mottes M, Fraschini P, Brunelli P, Forlino A, Venturi G, et al. Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. . *Ther Clin Risk Manag.* 2010; 6:367-381.
9. Martin E, Shapiro JR. Osteogenesis imperfecta: Epidemiology and pathophysiology. *Curr osteopor rep.* 2007; 5(3):91-97.
10. Rauch F, Lilac L, Roughley P, Glorieux FH. Relationship between genotype and skeletal phenotype in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2010; 25(6):1367-1374.
11. Ben Amor M, Glorieux FH, Rauch F. Genotype-Phenotype Correlations in Autosomal Dominant Osteogenesis Imperfecta. *J Osteoporos.* 2011; 540178.
12. Germain-Lee EL. A New Culprit in Osteogenesis Imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2011; 26(12):2795–2797.
13. Steinlein OK, Aichinger E, Trucks H, Sander T. Mutations in FKBP10 can cause a severe form of isolated Osteogenesis imperfecta. *BMC Med Genet.* 2011; 12:152.
14. Van Dijk FS, Byers PH, Dalgleish R, Malfait F, Mauerer A, Rohrbach M, et al. EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta. *Eur jour of med genet.* 2012; 20:11-19.
15. Sillence DO, Senn A, Danks, DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 1979; 16:101-116.
16. Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR, Nikkels PG, Cobben JM. Classification of Osteogenesis Imperfecta revisited. *Eur jour of med genet.* 2010; 53:1-5.
17. Tolo VT. Orthopaedic treatment of fractures in children who have multiple injuries.

- J Bone Joint Surg Am. 2000; 82A(2):272-280.
18. Santili C, Akkari M, Waisberg G, Júnior JOCB, Ferreira WM. Clinical, radiographic and laboratory evaluation of patients with osteogenesis imperfecta. Rev Assoc Med Bras. 2005; 51:214-20.
 19. Glorieux FH. Treatment of osteogenesis imperfecta: who, why, what? Horm Res. 2007; 68:8–11.
 20. Watzl MTP, Abreu AV, Kruse R. Surgical treatment of deformities and fractures on lower limbs with osteogenesis imperfecta. Acta Ortop Bras. 2009; 17(4):202-6.
 21. Engelbert RH, Beemer FA, van der Graaf Y, Helders PJ. Osteogenesis Imperfecta in the childhood: impairment and disability- a follow-up study. Arch Phys Med Rehabil. 1999; 80(8):896-903.
 22. Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux F. Height and weight development during long-term therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfect types I, III and IV. Pediatr. 2003;111:1030–36.
 23. Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, Braga V, Rossini M, Tatò L, et al. Intravenous Neridronate in Children With Osteogenesis Imperfecta: A Randomized Controlled Study. J Bone Miner Res. 2005; 20(5):758-763.
 24. Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, Reynolds JC, Cann CE, Chernoff EJ, et al. Controlled Trial of Pamidronate in Children With Types III and IV Osteogenesis Imperfecta Confirms Vertebral Gains but Not Short-Term Functional Improvement. J Bone Miner Res. 2005; 20:977–86.

25. Vallo F, Rodriguez-leyva F, Soriano JR. Osteogenesis imperfecta: Anthropometric, skeletal and mineral metabolic effects of long-term intravenous pamidronate therapy. *Acta Paediatr.* 2006; 95:332-339.
26. Alharbi M, Pinto G, Finidori G, Souberbielle JC, Guillou F, Gaubicher S, et al. Pamidronate Treatment of Children with Moderate-to-Severe Osteogenesis Imperfecta: A Note of Caution. *Horm Res.* 2009; 71:38-44.
27. Phillipi CA, Remington T, Steiner RD. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 4:1-63.
28. Bishop N, Harrison R, Ahmed F, et al. A randomized, controlled dose-ranging study of risedronate in children with moderate and severe osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2010; 25(1):32-44.
29. De Graaff F, Verra W, Pruijs JE, Sakkers RJ. Decrease in outpatient department visits and operative interventions due to bisphosphonate in children with osteogenesis imperfecta. *J Child Ortop.* 2011; 5:121-125.
30. Zerbini AFC, Pippa MGB, Eis SR, Lazaretti-Castro M, Neto HM, Tourinho TF, et al. Clinical Densitometry – Official Positions 2006. *Rev Bras Reumatol.* 2007; 47(1):25-33.
31. Carter C, Wilkinson J. Persistent joint laxity and congenital dislocation of the hip. *J Bone Joint Surg Br.* 1964; 54:40-5.
32. Beighton P, Horan S. Orthopaedic aspects of the Ehlers-Danlos syndrome. *J Bone Joint Surg Br.* 1969; 51:444-53.
33. Bayley N. *Bayley Scales of Infant Development.* New York: Psychological Corp; 1969.

34. Tecklin JS. Fisioterapia pediátrica. Porto Alegre, POA: Artmed; 2002.
35. Bleck EE. Nonoperative treatment of osteogenesis imperfecta: orthotic and mobility management. Clin Orthop Relat Res. 1981; 159:111-22.
36. Land C, Rauch F, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Glorieux FH. Effect of intravenous pamidronate therapy on functional abilities and level of ambulation in children with osteogenesis imperfect. J Pediatr. 2006; 148:456-60.
37. Kendall H, Kendall F, Wadsworth G. Muscle Testing and Function. Baltimore: Willians & Wilkins; 1993.
38. Medical Research Council. Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. War memorandum 2nd ed. London: Medical Research Council; 1943.
39. Len C, Ferraz MB, Goldenberg J, Oliveira LM, Araujo PP, Quaresma MR, et al. Pediatric Escola Paulista de Medicina Range of Motion Scale: a reduced joint count scale for general use in juvenile rheumatoid arthritis. Journal of Rheumatology. 1999; 26(4):909-913.
40. Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. J Bone Miner Res. 2002; 17(1):30-8.
41. Roughley PJ, Rauch F, Glourieux FH. Osteogenesis Imperfecta - Clinical and Molecular Diversity. Eur Cell Mater. 2003;5:41-7.
42. Fano V, Rodríguez Celin M, Del Pino M, Buceta S, Obregón MG, Primomo C, et al. Osteogenesis imperfecta. Clinical, functional and multidisciplinary evaluation of 65 patients. An Pediatr Barc. 2010; 72(5):324-30.

43. Fassier F, Glorieux DF. Osteogenesis Imperfecta. In Surgical Techniques in Orthopaedics and Traumatology. 2003. (Elsevier).
44. Fassier F, Esposito P, Sponseller PD, Smith P, Sussman M, Sundberg S, et al. Multicenter radiological assessment of the Fassier-Duval femoral rodding. In Pediatric Orthopaedic Society of North America. 2006.
45. Esposito P, Plotkin H. Surgical treatment of osteogenesis imperfecta: current concepts. *Curr Opin Pediatr*. 2008; 20(1):52-57.
46. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*. 1998; 339:947-52.
47. Bachrach LK, Ward LM. Clinical Review 1: Bisphosphonate Use in Childhood Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(2):400-409. [PubMed: 19033370]
48. Forin V, Arabi A, Guigonis V, Filipe G, Bensman A, Roux C. Benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: an open prospective study. *Joint Bone Spine*. 2005; 72(4):313-318.
49. Plotkin H, Coughlin S, Kreikemeier R, et al. Low Doses of Pamidronate for Children with Osteogenesis Imperfecta (OI). Paper presented at: Proceedings of the 28th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2006.
50. Rauch F, Glorieux FH. Treatment of children with osteogenesis imperfecta. *Current osteoporosis reports*. 2006; 4(4):159-164.

51. Smith LB, Thelen E. Development as a dynamic system. *Trends Cogn Sci.* 2003; 7(8):343-348.
52. Chagas SC, Mancini MC, Fonseca ST, Soares TB, Gomes VP, Sampaio RF. Neuromuscular mechanisms and anthropometric modifications in the initial stages of independent gait. *Gait Posture.* 2006; 24(3):375-81.
53. Engelbert RH, Uiterwaal CS, Gulmans VA, Pruijs H, Helders PJ. Osteogenesis imperfecta in childhood: prognosis for walking. *J Pediatr.* 2000; 137(3):397-402.
54. Wolf H, Sarahrudi K, Vécsei V. Intramedullary osteosynthesis for fracture associated with osteogenesis imperfecta. *Injury.* 2009; 40(3):315–20.
55. Abulsaad M, Abdelrahman A. Modified Sofield-Millar operation: less invasive surgery of lower limbs in osteogenesis imperfect. *International Orthopaedics.* 2009; 33(2):527-532.
56. Lund AM, Hansen M, Kollerup G, Juul A, Teisner B, Skovby F. Collagen derived markers of bone metabolism in osteogenesis imperfecta. *Acta Pediatr.* 1998; 87(11):1131-7
57. Oliveira ATR, Junior JLFO, Junior CBR. Prevalence of coxa vara in patients with osteogenesis imperfecta. *R Into.* 2007; 5(1):1-34.
58. Aarabi M, Rauch F, Hamdy RC, Fassier F. High prevalence of coxa vara in patients with severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop.* 2006; 26(1):24 –28.
59. Beighton PH, Grahame R, Bird H. *Hypermobility of Joints.* 2nd ed. London, Springer-Verlag; 1989.
60. Araújo CGS. Correlation among different linear and dimensionless methods of joint motion evaluation. *Rev. Bras. Ciên e Mov.* 2000; 8(2):27-34.

61. Barron DF, Cohen BA, Geraghty MT, Violand R, Rowe PC. Joint hypermobility is more common in children with chronic fatigue syndrome than in healthy controls. *J Pediatr*. 2002; 141(3):421-5.
62. Lamari NM, Chueire AG, Cordeiro JA. Analysis of joint mobility patterns among preschool children. *Sao Paulo Med J*. 2005; 123(3):119-23.
63. Moraes DA, Baptista CA, Crippa JA, Louzada-Junior P. The translation and validation of The five part Questionnaire for identifying Hypermobility into Portuguese of Brazil. *Rev Bras Reumatol*. 2011; 51(1):53-69.
64. Forléo LH, Hilário MO, Peixoto AL, Naspitz C, Goldenberg J. Articular hypermobility in school children in São Paulo, Brazil. *J Rheumatol*. 1994; 20(5):916-7.
65. Subramanyam V, Janaki KV. Joint hypermobility in South Indian children. *Indian Pediatr*. 1996; 33(9):771-2
66. Roberto AM, Terreri MTR, Szejnfeld V, Hilário MO. Bone mineral density in children. Association with musculoskeletal pain and/or joint hypermobility. *J Pediatr (Rio J)*. 2002; 78(6):523-8.
67. Engelbert RH, Uiterwaal CS, Gerver WJ, van der Net JJ, Pruijs HE, Helders PJ. Osteogenesis Imperfecta in Childhood: Impairment and Disability. A Prospective Study with 4-Year Follow-Up. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004; 85(5):772-8.
68. Nagi S. Some conceptual issues in disability and rehabilitation. In: Sussman M, editor. *Sociology and rehabilitation*. Washington (DC): American Sociological Association; 1965; 100-13.

Tabela 1. Características clínicas da amostra.

Variáveis	Total	Tipo I	Tipo III	Tipo IV	Valor p
N(%)	62(100)	31(50)	9(14,5)	22(35,5)	-
Gênero (M/F)	30/32	16/15	4/5	10/12	0,878
Idade em meses mediana (percentil 25-75)	96(48-168)	96 (48-180)	96(30-162)	132(93-168)	0,569
Fratura ao nascimento n(%)	23(37,1)	6(19,4)	8(88,9)*	9(40,9)	0,001
Idade da 1ª fratura n(%)^a					
0-6 meses	29(50)	7(25,9)	9(100)*	13(59,1)	
7-12 meses	10(17,2)	4(14,8)	0	6(27,3)	
13-24 meses	8(13,8)	7(25,9)*	0	1(4,5)	0,012
25-36 meses	2(3,4)	2(7,4)	0	0	
37-60 meses	5(8,6)	4(14,8)	0	1(4,5)	
>60 meses	4(6,9)	3(11,1)	0	1(4,5)	
Local das fraturas n(%)					
MsSs	43(74,1)	21(77,8)	9(100)	13(59,1)	0,052
MsIs	52(89,7)	21(77,8)	9(100)	22(100)*	0,021
Coluna	4(6,9)	1(3,7)	1(11,1)	2(9,1)	0,656
Outros	31(53,4)	12(44,4)	5(55,6)	14(63,6)	0,404
Baixa DMO n(%)	39(65)	14(48,3)	8(88,9)	17(77,3)	0,026
Haste Intramedular n(%)	14(22,6)	2(6,5)	2(22,2)	10(45,5)*	0,004
Bifosfonados n(%)	38(61,3)	10(32,3)	9(100)	19(86,4)	0,001
Alendronato	11(28,9)	3(30)	0	8(42,1)	0,072
Pamidronato	27(71,1)	7(70)	9(100)	11(57,9)	

* associação estatisticamente significativa pelo teste dos resíduos ajustados a 5% de significância

^a Foram excluídos 4 sujeitos que não haviam apresentado fratura até o momento da avaliação

Tabela 2 - Características funcionais de acordo com o tipo de OI

Variáveis	Total	Tipo I	Tipo III	Tipo IV	Valor p
Nível da Marcha n(%)					
0	9(14,8)	0	6(66,7) *	3(14,3)	
1	1(1,6)	0	0	1(4,8)	0,001
2+3	5(8,2)	2(6,5)	2(22,2)	1(4,8)	
4	46(75,4)	29(93,5)*	1(11,1)	16(76,2)	
Idade de Início de Marcha n(%)					
Até 12 meses	9(16,4)	7(22,6)	0	2(10)	
13 a 18 meses	28(50,9)	19(61,3)	0	9(45)	0,005
19 a 24 meses	13(23,6)	3(9,7)	2(50)	8(40)*	
> 24 meses	5(9,1)	2(6,5)	2(50)*	1(5)	
Atraso na Aquisição da Marcha n(%)					
Sim	18(32,7)	5(16,1)	4(100)*	9(45)	0,001
Não	37(67,3)	26(83,9)*	0	11(55)	
Hipermobilidade Articular n(%)	43(69,4)	18(58,1)	9(100)	16(72,7)	0,051
Deformidades Ósseas n(%)	22(35,5)	3(9,7)	9(100)*	10(45,5)	0,001

* associação estatisticamente significativa pelo teste dos resíduos ajustados a 5% de significância

Tabela 3 – Avaliação funcional segundo Escala EPM-ROM Pediátrica e TMM

Escalas	Amostra Total	Tipo I	Tipo III	Tipo IV	p
EPM- ROM mediana (P25-P75)					
CC	0 (0-0)	0 (0-0) ^a	0 (0-0,8) ^b	0 (0-0,1) ^b	0,031
MsS	0 (0-0,1)	0 (0-0) ^a	0,4 (0,1-0,8) ^b	0 (0-0,1) ^a	< 0,001
MsIs	0 (0-0,3)	0 (0-0,1) ^a	0,5 (0,3-0,9) ^b	0,2 (0,0-0,5) ^b	< 0,001
Geral	0 (0-0,3)	0 (0-0,1) ^a	0,5 (0,1-0,7) ^b	0,2 (0,0-0,4) ^b	< 0,001
TMM média ± DP					
MsSs	98,2 ± 6,2	100 ± 0,0 ^b	90,0 ± 13,5 ^a	99,1 ± 2,9 ^b	< 0,001
MsIs	95,6 ± 8,6	100 ± 0,0 ^b	87,2 ± 8,7 ^a	92,7 ± 11,0 ^a	< 0,001

^{a,b} Letras iguais não diferem pelo teste de Mann-Whitney ou teste de Tukey a 5% de significância

(comparação por linha)

7.2. ARTIGO EM INGLÊS

FUNCTIONAL AND CLINICAL FINDINGS OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH OSTEOGENESIS IMPERFECTA

Evelise Brizola¹, Ana Lúcia Portella Staub², Têmis Maria Félix^{1,3}

¹ Graduation Program in Child and Adolescent Health, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

² Psychiatrics Service, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

³ Medical Genetics Service, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

Corresponding author:

Têmis Maria Félix

Medical Genetics Service

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350

Porto Alegre, RS

90035-903

Brazil

ABSTRACT

Objective: To evaluate the clinical and functional features of children and adolescents with Osteogenesis imperfecta (OI).

Design: Cross-sectional study.

Setting: Children and adolescents with OI attended at the Reference Center for Treatment of OI, Rio Grande do Sul, Brazil.

Participants: Sixty-two subjects of both sexes aged 0-18 years.

Main Outcome Measures: Clinical and functional data, including fracture history, use of bisphosphonate therapy, bone deformities, gait ability, muscle strength, joint range of motion, and intramedullary rod use. Bone mineral density, measured by dual-energy X-ray absorptiometry. Different types of OI were compared statistically.

Results: Thirty-one of 62 (50%) cases of OI were classified clinically as type I, nine (14.5%) as type III, and 22 (35.5%) as type IV. We found significant differences between mild (type I) and moderate/severe (types III and IV) OI in the occurrence of fractures, presence of bone deformities, intramedullary rod use, bone mineral density, and bisphosphonate therapy. The age of gait acquisition showed a direct association with overall joint range of motion and an inverse relationship with overall muscle strength. The level of ambulation was directly associated with overall muscle strength and inversely associated with overall joint range of motion.

Conclusion: Our findings confirm that clinical and functional features vary according to OI type. Moderate and severe forms of OI, as OI type III and IV are associated with greater functional limitation, influenced by fractures in early life, number of fractures and the presence of bone deformities, which negatively affect the acquisition and level of ambulation.

Key Words: Osteogenesis imperfecta, functionality, gait, motor development.

INTRODUCTION

Osteogenesis imperfecta (OI) is a genetic connective-tissue disorder characterized by bone fragility and susceptibility to fracture due to minimal or no trauma.¹⁻⁶ The incidence of OI varies among populations worldwide; the condition affects about one in 10,000-20,000 newborns.⁶⁻⁸ Approximately 25,000-50,000 individuals in the United States have OI.⁹

In addition to bone fragility and multiple fractures, other clinical features that may be associated with OI include joint hypermobility, blue sclera, dentinogenesis imperfecta, deafness, short stature, and the presence of Wormian bones in the skull.^{6,7,10-12} In most cases, inheritance is autosomal dominant and the condition is caused by mutations in the *COL1A1* or *COL1A2* genes, which code for collagen type I. However, recent studies have detected autosomal recessive inheritance linked to mutations in other genes that play a role in the biosynthesis of collagen: *CRTAP*, *FKBP10*, *LEPRE1*, *PLOD2*, *PPIB*, *SERPINF1*, *SERPINH1*, and *SP7*.^{10,12-14}

OI shows great clinical variability, ranging from mild forms associated with few fractures and normal growth to severe forms associated with intrauterine fractures and perinatal death. In 1979, Sillence et al.¹⁵ proposed the first classification of OI into four types (I-IV) based on clinical and radiological criteria. Other types of OI have recently been described, but the Sillence classification continues to be used most frequently in the clinical management of this condition.^{14,16}

Due to the high prevalence of fractures and other clinical features, the treatment of OI is complex. A multidisciplinary approach and specific, continuous monitoring are required to ensure a better overall prognosis and maximum level of functional independence.^{5,7,17-20}

Rehabilitation, physiotherapy, and orthopedic surgery are the main components of OI treatment.^{7,21,22} In the last decade, the use of bisphosphonates has improved bone mass in patients with OI, achieving a consequent decrease in the number of fractures, subjective reduction of chronic bone pain, greater mobility, and increased muscle strength, all of which facilitate the execution of physical tasks and improve patients' quality of life.^{2,5,7,19,23-29} Given that OI causes functional limitations that compromise patients' independence, gait, and quality of life, this study aimed to describe the clinical and functional features of pediatric patients with OI.

METHODS

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), and all parents or guardians of patients provided written informed consent.

PATIENTS

This cross-sectional study was performed between April and December 2011 and evaluated children and adolescents with clinical and radiological diagnoses of OI, according to Sillence criteria¹⁵, who were attended at the HCPA's Reference Center for Treatment of Osteogenesis Imperfecta, Rio Grande do Sul, Brazil. Subjects of both sexes aged 0-18 years were included. We excluded subjects with hemodynamic instability, severe neurological deficits, and unstable fractures. Clinical features evaluated included fracture history, intramedullary rod use, and use of bisphosphonate therapy.

Bone mineral density was measured by dual-energy X-ray absorptiometry (HOLOGIC

QDR-4500, ver. 8 26 A:3, Waltham, MA, USA). A Z-score for bone mass exceeding two standard deviations below the expected range for the patient's chronological age was defined as low bone mineral density, following the 2006 official consensus of the Brazilian Society for Clinical Densitometry.³⁰

FUNCTIONAL ASSESSMENT

A single trained observer performed all functional assessments using the following parameters:

- 1) Joint hypermobility was assessed using the criteria of Carter and Wilkinson,³¹ modified by Beighton and Horan.³² A score of 5/9 points was considered to indicate joint hypermobility.
- 2) Bone deformity was assessed by inspection and palpation, and confirmed according to the criteria of Sillence et al.¹⁵ when at least one long bone was found to be out of appropriate biomechanical alignment.
- 3) Gait acquisition and level of ambulation were evaluated. The age of gait acquisition and any delay in such acquisition were assessed according to the criteria of Bayley,³³ adapted by Tecklin.³⁴ The normal age of gait acquisition was defined as an average of 11.7 (range, 9-17) months, and acquisition at >18 months of age was considered to be delayed. The level of ambulation was assessed according to the criteria of Bleck,³⁵ modified by Land et al.³⁶: 0, non-walker; 1 therapeutic walker; 2, household walker with or without assistance; 3, neighbourhood or community walker with or without assistance; and 4, independently walker.
- 4) Muscular strength was assessed using the manual muscle test (MMT),³⁷ based on the

index of the Medical Research Council,³⁸ in the upper limbs (10 bilateral movements) and lower limbs (8 bilateral movements). The MMT scores muscle strength on a scale ranging from 0 to 5, with a higher score indicating greater strength.

5) Joint ROM was assessed in 10 joints with a goniometer using the Pediatric Escola Paulista de Medicina (pediatric EPM-ROM) scale,³⁹ which ranges from 0 (no limitation) to 3 (severe limitation).

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analyses were performed using SPSS software (ver. 18.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The chi-squared test was used to evaluate associations among categorical variables. Quantitative and qualitative variables are described by mean \pm standard deviation or median (25th-75th percentile). Qualitative variables are additionally described by absolute and relative frequencies. Spearman's correlation test was applied to ordinal quantitative and qualitative variables. Groups of MMT scores were compared using Student's t-test or one-way analysis of variance with a post-hoc Tukey's test. Groups of pediatric EPM-ROM scores were compared using the Mann-Whitney or Kruskal-Wallis test. The level of significance was set at 5% ($p \leq .05$).

RESULTS

CLINICAL FINDINGS

Sixty-two patients (32 females, 30 males) with a median (25th-75th percentile) age of 96

(48-168) months were included in the study. **Table 1** shows the OI type and clinical features of patients. According to the Sillence et al.¹⁵ classification, 31 (50%) patients had type I OI, 9 (14.5%) had type III, and 22 (35.5%) had type IV.

We observed significant differences in the presence of fractures at birth, age at first fracture, fractures of the lower limbs, intramedullary rod use, low bone mineral density, and use of bisphosphonates according to OI type. Patients with OI types III and IV showed a significantly higher incidence ($p=.01$) of fractures in the first 6 months of life, and the first fracture occurred at birth in 88.9% of patients with type III OI and 40.9% of patients with type IV OI ($p=.001$). Age at first fracture was directly associated with the age of pamidronate treatment initiation ($r_s = .552, p < .001$) and inversely associated with the total number of fractures ($r_s = -.528, p < .001$). After adjusting for age, the occurrence of ≥ 10 fractures was 2.6 times more prevalent in patients with type III OI than in those with type I OI (95% CI, 1.28-5.37). The number of fractures did not differ significantly between patients with type I and type IV OI ($p = .80$).

FUNCTIONAL FINDINGS

Table 2 presents functional findings according to OI type. We observed significant differences in the age of gait onset, delayed gait acquisition, level of ambulation, and presence of bone deformities according to OI type. Joint hypermobility was found in 69.4% of patients, but its incidence did not differ among OI types. The presence of bone deformities was directly associated with the total number of fractures (≤ 10 vs $> 10, p = .02$) and age of gait onset ($p = .01$). Muscle strength in the upper and lower limbs was correlated with the level of ambulation ($p = .001$ and $p < .001$, respectively) and inversely associated

with age of gait onset ($p = .019$ and $p = .309$, respectively) and the presence of bone deformities (95 ± 9.7 vs 100 ± 0.0 , $p = .026$).

Table 3 shows pediatric EPM-ROM and MMT scores according to OI type. The overall pediatric EPM-ROM score was inversely associated with the level of ambulation ($r_s = -.464$, $p = .001$) and directly associated with the age of gait onset ($r_s = .330$, $p = .014$), total number of fractures ($r_s = .480$, $p = .001$), and presence of bone deformities ($p = .001$).

COMMENT

Our study revealed clinical variability in OI. The observed association between a greater number of fractures and lower age at first fracture corroborates the findings of previous studies, which have shown that children with more severe OI tend to suffer the first fracture at birth (intrauterine) and to sustain a high number of fractures during growth.^{2,7,40,41} In patients with type III OI, severe bone fragility leads to progressive skeletal deformity and multiple fractures; great variability in the frequency and number of fractures, most of which occur early in life, has been observed in patients with type IV OI.^{2,7,41,42} Phenotype–genotype correlation studies have shown that mutations in the *COL1A1* and *COL1A2* genes lead to a quantitative reduction in collagen production, which is responsible for mild forms of OI; in contrast, a qualitative impairment in collagen production leads to moderate to severe forms of OI.^{4,11,14}

In our study sample, the majority of fractures occurred in the lower limbs, and fractures occurred more frequently in patients with types III and IV OI than in those with type I OI. Previous studies have reported a high prevalence of fractures, especially in the lower limbs, in patients with OI.^{19,20} Children with moderate to severe OI are susceptible to a greater

number of fractures than mild type. A fracture at the site of a bone deformity can exacerbate the deformation due to muscle traction, generating a repetitive cycle of fractures and progressive deformity. Thus, children with significant long-bone curvature are highly susceptible to eventual fracture as they learn to stand, which impairs neuromotor development.^{8,43-45}

The main clinical feature of OI is reduced bone mass, which causes bone fragility leading to repetitive fracture. In patients with OI, the mineralized bone may be stiff, but it breaks more readily when subjected to external loads.^{2,6,7,41,46} The risk of fracture in childhood is associated with bone size and mass. Low total-body bone mineral density and small bone area for height are the best predictive parameters for fracture risk.⁴⁷

We observed that most patients with types III and IV OI receive bisphosphonate therapy. Glorieux⁷ found to be associated with improved quality of life. Several studies have demonstrated that improved mobility and gait are associated with earlier treatment in subjects with OI.^{4,19,28} Several treatment centers for children with OI have reported a marked increase in levels of functionality and gait associated with the use of bisphosphonates, including in children with severe OI.^{4,29,46,48-50} Bisphosphonate use in the first 2 years of life has shown promising results, considering that its effect on the skeleton is dependent on bone growth.⁷

Almost all children in our sample with type I OI acquired an unsupported gait by the age of 18 months, whereas gait acquisition was within the normal age range in only 55% of those with type IV OI. Delayed gait acquisition was observed in 45% of children with type IV, 100% of those with type III, and only 16.1% of those with type I OI. All children with type I and the majority of those with type IV OI, but only one of nine patients with type III

OI, were able to walk independently. These findings are in accordance to the presence of fractures at birth or before six months of age, the higher number of fractures leading to bone deformities and joint limitation in OI type III.

Previous research has established that anthropometric changes influence the acquisition of basic milestones in motor development. Changes in body composition and proportion during the initial phase of gait acquisition affect locomotion due to instability.^{51,52} In patients with OI, the severity of the condition (type) is the primary clinical indicator of final gait capacity.⁵³ The presence of bone deformities, especially in the lower limbs, can lead to abnormal mechanical tension on the bones, making them more vulnerable to fracture.⁴ Delays in gross motor development are common in children with OI due to significant joint hypermobility and bone deformities, but this situation may improve with age.⁵

Fourteen (22.6%) patients in our sample, 10 (45.5%) of whom had type IV OI, used intramedullary rod. Fractures in patients with OI are generally treated conservatively because the main associated postoperative complication is reduced bone mass due to a long period of immobility. Fracture stabilization with an intramedullary rod is strongly recommended in patients with OI, excepting very young children.⁵⁴ Surgical treatment aims to provide maximum functionality and the maintenance of upright posture and bone alignment, and is suitable for fractures and the correction of bone deformities.^{18,20,55} Many patients with severe OI are able to walk only after the surgical correction of femoral and/or tibial deformities to provide appropriate biomechanical alignment and improve limb functionality.^{2,19} The placement of intramedullary rods in the lower limbs has been shown to improve the gait in patients with moderate to severe OI.^{53,56} The surgical treatment of OI achieves long-term reduction of the number of re-fractures and fractures in the long bones

of the lower limbs, without subsequent functional impairment or gait compensation.⁵⁴

Gait impairment may be associated with several factors, such as coxa vara, associated deformities, kyphoscoliosis, excessive upper limb angulation preventing the use of an auxiliary device, leg axis deviation, limb discrepancy, the first appearance of fractures, and the severity of bone fragility.^{5,57} Aarabi et al.⁵⁸ observed coxa vara in 10.2% of 283 children with OI. Oliveira et al.⁵⁷ found 55% of children with type III OI had coxa vara and Trendelenburg gait.

We observed a high frequency of joint hypermobility in our patients, but no significant difference in the incidence of this parameter according to OI type. These findings differ from those of most previous studies, as joint hypermobility is one of the most commonly used features to distinguish OI types. The method of diagnosing joint hypermobility described by Beighton and Horan⁵⁹ is used most frequently, but this method omits the evaluation of many joints, including the neck, shoulders, hips, and ankles, which can generate a significant number of false-negative results.⁶⁰⁻⁶³ The frequency of hypermobility varies according to the scoring system chosen;⁶⁴ scales employing four or more points are associated with greater positivity (65.9%) than those with five or more points and three or more criteria.^{65,66} Our results may have been affected by these factors.

In patients with all OI types, we found that muscle strength was related directly to the level of ambulation and inversely to the age of gait acquisition and presence of bone deformities. Long-bone deformities in patients with OI are caused by muscle traction during bone growth, resulting in a pattern that can be identified in virtually all children with this condition, including non-ambulatory cases.^{20,42} Muscle weakness and reduced long-bone growth, which are intrinsic to the disease, clearly influence physical performance and

may restrict a child's activities, affecting motor function.^{5,7}

We observed bone deformities in all patients with type III OI, 45.5% of those with type IV, and 9.7% of those with type I OI. Individuals with bone deformities had less muscle strength in the upper and lower limbs, greater impairment of joint motion, and a greater age of gait acquisition. Engelbert et al.⁶⁷ found skeletal disproportions in children with type III OI due to the reduction and change in long-bone and spinal growth caused by frequent fractures, which affected children's height but not body weight, leading to relative overweight.

Articular limitation affects the level of ambulation and is influenced by the total number of fractures and the presence of bone deformities. The main features of OI, namely bone fragility, musculoskeletal impairment, and repetitive fractures, affect growth and development to a disabling extent.⁵³ The clinical features of OI involve functional impairment, limitation, and disability.^{21,53,67} In our sample, joint ROM and lower-limb muscle strength did not differ between patients with OI types III and IV, but did differ between these patients and those with type I OI; these findings are consistent with the classification of the clinical severity of this pathology.

However these findings are not reflected in EPM-ROM scale because does not reflect the functional limitations of patients with OI. The EPM-ROM scale was developed as a low-cost, easily administered tool for the evaluation of articular ROM in patients with juvenile rheumatoid arthritis. The pediatric EPM-ROM does not include the quantification of joint movements more affected in OI secondary to deformities and bone fractures, such as shoulder abduction and adduction, elbow flexion and extension, radioulnar pronation and supination, and hip flexion and extension. Although we were able to relate the presence of

bone deformities to the quantification of joint ROM, we found no published validated instrument that provides for adequate gradation of angles of long-bone curvature or pseudarthrosis secondary to fractures, especially in this specific population.

The clinical and functional findings of our study are in agreement with disablement process in OI²¹, whereby greater disease severity results in greater clinical and functional impairment and, consequently, less independence.

CONCLUSIONS

Our data demonstrate that the clinical and functional findings of OI are variable. Individuals with type I OI showed slight impairment and those with types III and IV exhibited the most severe clinical and functional effects, including compromised physical and neuromotor development. The identification and classification of clinical and functional features are essential for the development of treatment and rehabilitation strategies, with the objective of minimizing the development of early complications secondary to the pathology.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was sponsored by Fundo de incentivo à pesquisa e eventos (FIPE)/Hospital de Clínicas de Porto Alegre (09-501). EB was supported by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

REFERENCES

1. Engelbert RH, Pruijs HE, Beemer FA, Helders PJ. Osteogenesis imperfecta in childhood: treatment strategies. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998; 79:1590-4.
2. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta. *Lancet.* 2004;363:1377-85.
3. Venturi G, Tedeschi E, Mottes M, Valli M, Camilot M, Viglio S, et al. Osteogenesis Imperfecta: clinical, biochemical and molecular findings. *Clin Genet.* 2006;70:131-39.
4. Cheung MS, Glourieux FH. Osteogenesis Imperfecta: Update on presentation and management. *Rev. Endocr Metab Disord.* 2008;9:253-60.
5. Basel D, Steiner RD. Osteogenesis imperfecta: Recent findings shed new light on this once well-understood condition. *Genet Med.* 2009;11:375-85.
6. Shapiro JR, Germain-Lee EL. Osteogenesis imperfecta: Effecting the transition from adolescent to adult medical care. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2012;12(1):24-27.
7. Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008; 22(1):85–100.
8. Monti E, Mottes M, Fraschini P, Brunelli P, Forlino A, Venturi G, et al. Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. . *Ther Clin Risk Manag.* 2010; 6:367-381.
9. Martin E, Shapiro JR. Osteogenesis imperfecta: Epidemiology and pathophysiology. *Curr osteopor rep.* 2007; 5(3):91-97.

10. Rauch F, Lilac L, Roughley P, Glorieux FH. Relationship between genotype and skeletal phenotype in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2010; 25(6):1367-1374.
11. Ben Amor M, Glorieux FH, Rauch F. Genotype-Phenotype Correlations in Autosomal Dominant Osteogenesis Imperfecta. *J Osteoporos.* 2011; 540178.
12. Germain-Lee EL. A New Culprit in Osteogenesis Imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2011; 26(12):2795–2797. [PubMed: 22105742]
13. Steinlein OK, Aichinger E, Trucks H, Sander T. Mutations in FKBP10 can cause a severe form of isolated Osteogenesis imperfecta. *BMC Med Genet.* 2011; 12:152.
14. Van Dijk FS, Byers PH, Dalgleish R, Malfait F, Maugeri A, Rohrbach M, et al. EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta. *Eur jour of med genet.* 2012; 20:11-19.
15. Silience DO, Senn A, Danks, DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 1979; 16:101-116.
16. Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR, Nikkels PG, Cobben JM. Classification of Osteogenesis Imperfecta revisited. *Eur jour of med genet.* 2010; 53:1-5.
17. Tolo VT. Orthopaedic treatment of fractures in children who have multiple injuries. *J Bone Joint Surg Am.* 2000; 82A(2):272-280.
18. Santili C, Akkari M, Waisberg G, Júnior JOCB, Ferreira WM. Clinical, radiographic and laboratory evaluation of patients with osteogenesis imperfecta. *Rev Assoc Med Bras.* 2005; 51:214-20.
19. Glorieux FH. Treatment of osteogenesis imperfecta: who, why, what? *Horm Res.*

- 2007; 68:8–11.
20. Watzl MTP, Abreu AV, Kruse R. Surgical treatment of deformities and fractures on lower limbs with osteogenesis imperfecta. *Acta Ortop Bras.* 2009; 17(4):202-6.
 21. Engelbert RH, Beemer FA, van der Graaf Y, Helders PJ. Osteogenesis Imperfecta in the childhood: impairment and disability- a follow-up study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999; 80(8):896-903.
 22. Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux F. Height and weight development during long-term therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfect types I, III and IV. *Pediatr.* 2003;111:1030–36.
 23. Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, Braga V, Rossini M, Tatò L, et al. Intravenous Neridronate in Children With Osteogenesis Imperfecta: A Randomized Controlled Study. *J Bone Miner Res.* 2005; 20(5):758-763.
 24. Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, Reynolds JC, Cann CE, Chernoff EJ, et al. Controlled Trial of Pamidronate in Children With Types III and IV Osteogenesis Imperfecta Confirms Vertebral Gains but Not Short-Term Functional Improvement. *J Bone Miner Res.* 2005; 20:977–86.
 25. Vallo F, Rodriguez-leyva F, Soriano JR. Osteogenesis imperfecta: Anthropometric, skeletal and mineral metabolic effects of long-term intravenous pamidronate therapy. *Acta Paediatr.* 2006; 95:332-339.

26. Alharbi M, Pinto G, Finidori G, Souberbielle JC, Guillou F, Gaubicher S, et al. Pamidronate Treatment of Children with Moderate-to-Severe Osteogenesis Imperfecta: A Note of Caution. *Horm Res.* 2009; 71:38-44.
27. Phillipi CA, Remington T, Steiner RD. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 4:1-63.
28. Bishop N, Harrison R, Ahmed F, et al. A randomized, controlled dose-ranging study of risedronate in children with moderate and severe osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2010; 25(1):32-44.
29. De Graaff F, Verra W, Pruijs JE, Sackers RJ. Decrease in outpatient department visits and operative interventions due to bisphosphonate in children with osteogenesis imperfecta. *J Child Ortop.* 2011; 5:121-125.
30. Zerbini AFC, Pippa MGB, Eis SR, Lazaretti-Castro M, Neto HM, Tourinho TF, et al. Clinical Densitometry – Official Positions 2006. *Rev Bras Reumatol.* 2007; 47(1):25-33.
31. Carter C, Wilkinson J. Persistent joint laxity and congenital dislocation of the hip. *J Bone Joint Surg Br.* 1964; 54:40-5.
32. Beighton P, Horan S. Orthopaedic aspects of the Ehlers-Danlos syndrome. *J Bone Joint Surg Br.* 1969; 51:444-53.
33. Bayley N. Bayley Scales of Infant Development. New York: Psychological Corp; 1969.
34. Tecklin JS. Fisioterapia pediátrica. Porto Alegre, POA: Artmed; 2002.
35. Bleck EE. Nonoperative treatment of osteogenesis imperfecta: orthotic and mobility management. *Clin Orthop Relat Res.* 1981; 159:111-22.

36. Land C, Rauch F, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Glorieux FH. Effect of intravenous pamidronate therapy on functional abilities and level of ambulation in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr*. 2006; 148:456-60.
37. Kendall H, Kendall F, Wadsworth G. *Muscle Testing and Function*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993.
38. Medical Research Council. *Aids to the investigation of peripheral nerve injuries*. War memorandum 2nd ed. London: Medical Research Council; 1943.
39. Len C, Ferraz MB, Goldenberg J, Oliveira LM, Araujo PP, Quaresma MR, et al. Pediatric Escola Paulista de Medicina Range of Motion Scale: a reduced joint count scale for general use in juvenile rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 1999; 26(4):909-913.
40. Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res*. 2002; 17(1):30-8.
41. Roughley PJ, Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta - Clinical and Molecular Diversity. *Eur Cell Mater*. 2003;5:41-7.
42. Fano V, Rodríguez Celin M, Del Pino M, Buceta S, Obregón MG, Primomo C, et al. Osteogenesis imperfecta. Clinical, functional and multidisciplinary evaluation of 65 patients. *An Pediatr Barc*. 2010; 72(5):324-30.
43. Fassier F, Glorieux DF. Osteogenesis Imperfecta. In *Surgical Techniques in Orthopaedics and Traumatology*. 2003. (Elsevier).
44. Fassier F, Esposito P, Sponseller PD, Smith P, Sussman M, Sundberg S, et al.

- Multicenter radiological assessment of the Fassier-Duval femoral rodding. In Pediatric Orthopaedic Society of North America. 2006.
45. Esposito P, Plotkin H. Surgical treatment of osteogenesis imperfecta: current concepts. *Curr Opin Pediatr.* 2008; 20(1):52-57.
 46. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med.* 1998; 339:947-52.
 47. Bachrach LK, Ward LM. Clinical Review 1: Bisphosphonate Use in Childhood Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(2):400-409. [PubMed: 19033370]
 48. Forin V, Arabi A, Guigonis V, Filipe G, Bensman A, Roux C. Benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: an open prospective study. *Joint Bone Spine.* 2005; 72(4):313-318.
 49. Plotkin H, Coughlin S, Kreikemeier R, et al. Low Doses of Pamidronate for Children with Osteogenesis Imperfecta (OI). Paper presented at: Proceedings of the 28th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2006.
 50. Rauch F, Glorieux FH. Treatment of children with osteogenesis imperfecta. *Current osteoporosis reports.* 2006; 4(4):159-164.
 51. Smith LB, Thelen E. Development as a dynamic system. *Trends Cogn Sci.* 2003; 7(8):343-348.

52. Chagas SC, Mancini MC, Fonseca ST, Soares TB, Gomes VP, Sampaio RF. Neuromuscular mechanisms and anthropometric modifications in the initial stages of independent gait. *Gait Posture*. 2006; 24(3):375-81.
53. Engelbert RH, Uiterwaal CS, Gulmans VA, Pruijs H, Helders PJ. Osteogenesis imperfecta in childhood: prognosis for walking. *J Pediatr*. 2000; 137(3):397-402.
54. Wolf H, Sarahrudi K, Vécsei V. Intramedullary osteosynthesis for fracture associated with osteogenesis imperfecta. *Injury*. 2009; 40(3):315–20
55. Abulsaad M, Abdelrahman A. Modified Sofield-Millar operation: less invasive surgery of lower limbs in osteogenesis imperfect. *International Orthopaedics*. 2009; 33(2):527-532.
56. Lund AM, Hansen M, Kollerup G, Juul A, Teisner B, Skovby F. Collagen derived markers of bone metabolism in osteogenesis imperfecta. *Acta Pediatr*. 1998; 87(11):1131-7.
57. Oliveira ATR, Junior JLFO, Junior CBR. Prevalence of coxa vara in patients with osteogenesis imperfecta. *R Into*. 2007; 5(1):1-34.
58. Aarabi M, Rauch F, Hamdy RC, Fassier F. High prevalence of coxa vara in patients with severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop*. 2006; 26(1):24 –28.
59. Beighton PH, Grahame R, Bird H. *Hypermobility of Joints*. 2nd ed. London, Springer-Verlag; 1989.
60. Araújo CGS. Correlation among different linear and dimensionless methods of joint motion evaluation. *Rev. Bras. Ciên e Mov*. 2000; 8(2):27-34.

61. Barron DF, Cohen BA, Geraghty MT, Violand R, Rowe PC. Joint hypermobility is more common in children with chronic fatigue syndrome than in healthy controls. *J Pediatr*. 2002; 141(3):421-5.
62. Lamari NM, Chueire AG, Cordeiro JA. Analysis of joint mobility patterns among preschool children. *Sao Paulo Med J*. 2005; 123(3):119-23.
63. Moraes DA, Baptista CA, Crippa JA, Louzada-Junior P. The translation and validation of The five part Questionnaire for identifying Hypermobility into Portuguese of Brazil. *Rev Bras Reumatol*. 2011; 51(1):53-69.
64. Forléo LH, Hilário MO, Peixoto AL, Naspitz C, Goldenberg J. Articular hypermobility in school children in São Paulo, Brazil. *J Rheumatol*. 1994; 20(5):916-7.
65. Subramanyam V, Janaki KV. Joint hypermobility in South Indian children. *Indian Pediatr*. 1996; 33(9):771-2.
66. Roberto AM, Terreri MTR, Szejnfeld V, Hilário MO. Bone mineral density in children. Association with musculoskeletal pain and/or joint hypermobility. *J Pediatr (Rio J)*. 2002; 78(6):523-8.
67. Engelbert RH, Uiterwaal CS, Gerver WJ, van der Net JJ, Pruijs HE, Helders PJ. Osteogenesis Imperfecta in Childhood: Impairment and Disability. A Prospective Study with 4-Year Follow-Up. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004; 85(5):772-8.

Table 1. Clinical Features of Subjects with Osteogenesis Imperfecta According to Type

Variable	Total	Type I	Type III	Type IV	p
n(%)	62(100)	31(50)	9(14.5)	22(35.5)	-
Sex, M/F	30/32	16/15	4/5	10/12	.88
Median age , months (25 th -75 th percentile),	96(48-168)	96(48-180)	96(30-162)	132(93-168)	.57
Fracture at birth, n(%)	23(37.1)	6(19.4)	8(88.9)*	9(40.9)	.001
Age at first fracture, n(%), months ^a					
0-6	29(50)	7(25.9)	9(100)*	13(59.1)	
7-12	10(17.2)	4(14.8)	0	6(27.3)	
13-24	8(13.8)	7(25.9)*	0	1(4.5)	.01
25-36	2(3.4)	2(7.4)	0	0	
37-60	5(8.6)	4(14.8)	0	1(4.5)	
>60	4(6.9)	3(11.1)	0	1(4.5)	
Fracture site, n(%)					
Upper limb	43(74.1)	21(77.8)	9(100)	13(59.1)	.05
Lower limb	52(89.7)	21(77.8)	9(100)	22(100)*	.02
Spine	4(6.9)	1(3.7)	1(11.1)	2(9.1)	.66
Other	31(53.4)	12(44.4)	5(55.6)	14(63.6)	.40
Low bone mineral density, n(%)	39(65)	14(48.3)	8(88.9)	17(77.3)	.03
Intramedullary rod, n(%)	14(22.6)	2(6.5)	2(22.2)	10(45.5)*	.004
Bisphosphonates, n(%)	38(61.3)	10(32.3)	9(100)	19(86.4)	.001
Alendronate	11(28.9)	3(30)	0	8(42.1)	.07
Pamidronate	27(71.1)	7(70)	9(100)	11(57.9)	

* statistically significant association using residues adjusted test to 5% significance

^a 4 subjects were excluded because of no history of fractures until the evaluation

Table 2. Functional Features According to Osteogenesis Imperfecta Type

Variable	Total	Type I	Type III	Type IV	p
Level of ambulation n(%)					
0	9(14.8)	0	6(66.7)*	3(14.3)	
1	1(1.6)	0	0	1(4.8)	.001
2-3	5(8.2)	2(6.5)	2(22.2)	1(4.8)	
4	46(75.4)	29(93.5)*	1(11.1)	16(76.2)	
Age of gait acquisition, months, n(%)					
≤12	9(16.4)	7(22.6)	0	2(10)	
13-18	28(50.9)	19(61.3)	0	9(45)	.005
19-24	13(23.6)	3(9.7)	2(50)	8(40)*	
>24	5(9.1)	2(6.5)	2(50)*	1(5)	
Delayed gait acquisition, n(%)					
Yes	18(32.7)	5(16.1)	4(100)*	9(45)	.001
No	37(67.3)	26(83.9)*	0	11(55)	
Joint hypermobility, n(%)	43(69.4)	18(58.1)	9(100)	16(72.7)	.05
Bone deformities, n(%)	22(35.5)	3(9.7)	9(100)*	10(45.5)	.001

* statistically significant association using residues adjusted test to 5% significance.

Table 3. Functional Evaluation According to Osteogenesis Imperfecta Type

Scale	Total	Type I	Type III	Type IV	p
Pediatric EPM-ROM, median (25 th -75 th percentile)					
Spine	0 (0-0)	0 (0-0) ^a	0 (0-.8) ^b	0 (0-.1) ^b	.03
Upper limb	0 (0-.1)	0 (0-0) ^a	.4 (.1-.8) ^b	0 (0-.1) ^a	<.001
Lower limb	0 (0-.3)	0 (0-.1) ^a	.5 (.3-.9) ^b	.2 (0-.5) ^b	<.001
Overall score	0 (0-.3)	0 (0-.1) ^a	.5 (.1-.7) ^b	.2 (0-.4) ^b	<.001
MMT, mean ± standard deviation					
Upper limb	98.2 ± 6.2	100 ± 0.0 ^b	90.0 ± 13.5 ^a	99.1 ± 2.9 ^b	<.001
Lower limb	95.6 ± 8.6	100 ± 0.0 ^b	87.2 ± 8.7 ^a	92.7 ± 11.0 ^a	<.001

- EPM-ROM, Escola Paulista de Medicina Range of Motion Scale; MMT, manual muscle test.
- Values denoted by the common superscripted letters on the same line did not differ significantly (Mann–Whitney or Tukey’s test) at the 5% significance level

8. DADOS COMPLEMENTARES

Além dos parâmetros descritos no artigo foram também encontrados os seguintes resultados (Tabela 7):

Em relação às características clínicas observamos diferença estatisticamente significativa entre os tipos e a presença de dentinogênese imperfeita, mas não encontramos em relação à presença de escleras azuladas ou fratura recente. Quanto ao tratamento com bifosfonados encontramos diferença significativa em relação à idade de início de tratamento com pamidronato, porém não encontramos diferença em relação ao número de ciclos de pamidronato realizados entre os tipos.

Através da avaliação funcional observamos diferença significativa entre os tipos de OI e a ocorrência de assimetria de membros inferiores e o uso de órtese funcional.

Tabela 7: Resultados complementares do estudo

Variáveis	Total	Tipo I	Tipo III	Tipo IV	Valor <i>p</i>
N (%)	62(100)	31(50)	9(14,5)	22(35,5)	-
Escleras Azuladas n(%)	58(93,5)	29(93,5)	7(77,8)	22(100)	0,073
Dentinogênese Imperfeita n(%)	27(44,3)	6(19,4)	9(100)	12(57,1)	0,001
Idade de Início de Pamidronato n(%)					
0-6 meses		1(10)	6(66,7)	3(15,8)	
7-12 meses		1(10)	1(11,1)	2(10,5)	
13- 24 meses		1(10)	0	3(15,8)	0,048
24-60 meses		0	0	4(21,1)	
> 60 meses		7(70)	2(22,2)	7(36,8)	
Número de Ciclos de Pamidronato n(%)					
1 a 3 ciclos		0	0	1(5,3)	
4 a 6 ciclos		3(30)	0	3(15,8)	
7 a 9 ciclos		4(40)	1(11,1)	4(21,1)	0,228
10 a 12 ciclos		0	3(33,3)	5(26,3)	
13 a 15 ciclos		3(30)	2(22,2)	2(10,5)	
16 ou mais ciclos		0	3(33,3)	4(21,1)	
Fratura Recente (últimos 2 anos) n(%)	38(65,5)	18(66,7)	7(77,8)	13(59,1)	0,601
Assimetria de membros inferiores n(%)	24(38,7)	5(16,1)	7(77,8)	12 (54,5)	0,001
Órtese	8(12,9)	1(3,2)	1(11,1)	6(27,3)	0,036

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados do presente estudo demonstram que a expressão clínica e funcional de OI é variável, os indivíduos com tipo I apresentam um menor comprometimento global, incluindo pouca ou nenhuma fratura, menor incidência de deformidades ósseas e boa habilidade de marcha. Entretanto, os indivíduos do tipo III e IV são mais gravemente comprometidos, tanto clínico quanto funcionalmente, ocorrendo maior número de fraturas levando a deformidades ósseas, maior limitação funcional e menor grau de força muscular, comprometendo a aquisição da marcha, o nível da marcha final e as habilidades funcionais.

A identificação das características clínicas e funcionais é necessária a fim de estabelecer estratégias de tratamento e reabilitação, possibilitando intervenção precoce e minimização da evolução das complicações secundárias à patologia. Na literatura existem poucos estudos de avaliação funcional em OI, principalmente estudos em população pediátrica. Nossos dados demonstram características funcionais típicas e, principalmente, história natural das fraturas e conseqüente comprometimento funcional. Dados como idade de aquisição da marcha, interrupção da marcha e comprometimento articular não estão descritos na literatura. Nosso estudo foi o primeiro a avaliar estes dados na OI. Mais estudos com enfoque clínico-funcional são necessários com o intuito de estabelecer critérios de tratamento fortemente embasados cientificamente.

Constatamos a falta de instrumentos de avaliação que reflitam as complicações específicas desta patologia, pois os instrumentos disponíveis atualmente não mensuram adequadamente as sequelas decorrentes das fraturas de repetição e das deformidades ósseas.

Seriam necessários instrumentos para graduação adequada das diferentes angulações da curvatura dos ossos longos, medição das pseudoartroses secundárias a fraturas e avaliação das articulações e movimentos mais comprometidos na OI. Os achados destes instrumentos poderiam ser correlacionados com a gravidade da doença. Desta forma, ressaltamos a necessidade de instrumentos clínicos fidedignos para esta população com o intuito de complementar a avaliação clínica e auxiliar no planejamento do tratamento.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abelin K, Vialle R, Lenoir T, et al. The sagittal balance of the spine in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Eur Spine J.* 2008; 17(12):1697-704.
- ABOI - Associação Brasileira de Osteogênese Imperfeita. 2012. Disponível em: www.aboi.org.br Acesso: 09/03/2012.
- Abulsaad M, Abdelrahman A. Modified Sofield-Millar operation: less invasive surgery of lower limbs in osteogenesis imperfect. *International Orthopaedics.* 2009; 33(2):527-532.
- Adolph KE, Vereijken B, Shroud PE. What changes in infant walking and why. *Child Dev.* 2003; 74(2):475-97.
- Aglan MS, Hosny L, El-Houssini R, et al. A scoring system for the assessment of clinical severity in osteogenesis imperfecta. *J Child Orthop.* 2012; 6:29–35.
- Alanay Y, Lachman RS. A review of the principles of radiological assessment of skeletal dysplasias. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011; 3(4):163-78.
- Alharbi M, Pinto G, Finidori G, Souberbielle JC, Guillou F, Gaubicher S, et al. Pamidronate Treatment of Children with Moderate-to-Severe Osteogenesis Imperfecta: A Note of Caution. *Horm Res.* 2009; 71:38-44.
- Alvarenga MRM, Mendoza YQ, Faro ACM. Instrumentos de avaliação funcional de idosos submetidos à cirurgia ortopédica: revisão integrativa da literatura. *Acta fisiátrica.* 2007; 14(1): 32- 40.
- Andia DC, Cerri PS, Spolidorio LC. Tecido ósseo: aspectos morfológicos e histofisiológicos. *Revista de Odontologia da UNESP.* 2006; 35(2): 191-98.
- Andrade TS, Lopes LA, Pinheiro MM, et al. Densidade mineral óssea e composição corporal em adolescentes com déficit de crescimento. *Einstein.* 2010; 8: 168-74.

- Åström E, Söderhäll S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child*. 2002; 86:356–364.
- Åström E, Jorulf H, Söderhäll S. Intravenous pamidronate treatment of infants with severe osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2007; 92:332–338.
- Bachrach LK, Ward LM. Clinical Review 1: Bisphosphonate Use in Childhood Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(2):400-409.
- Bailey WR, Dubow HI. Evolution of the concept of an extensible nail accommodating to normal longitudinal bone growth: clinical considerations and implications. *Clin Orthop* 159:157-170, 1981.
- Bartlett DJ. Relationship between selected anthropometric characteristics and gross motor development among infants developing typically. *Pediatr Phys Ther*. 1998; 10:114-9.
- Baron R. General Principles of Bone Biology. In: Favus MJ, ed. *Primer on the bone metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 5th ed. Washington ASBMR 2003: 1-8.
- Barros RV, Abad CC, Kiss MD, et al. Massa óssea e atividade física na infância e adolescência. *Revista Mackenzie de Educação Física e Esporte*. 2008; 7(1):109-118.
- Basel D, Steiner RD. Osteogenesis imperfecta: Recent findings shed new light on this once well-understood condition. *Genetics in Medicine*. 2009; 11:375-85.
- Bayley N. *Bayley Scales of Infant Development*. New York: Psychological Corp; 1969.
- Bayramoglu M, Sozay S, Karatas M, Kilinc S. Relationships between muscle strength and bone mineral density of three body regions on sedentary postmenopausal women. *Rheumatol Int*. 2005; 25:513-7.
- Beighton P, Horan S. Orthopaedic aspects of the Ehlers-Danlos syndrome. *J Bone Joint Surg Br*. 1969; 51:444-53.
- Ben Amor M, Glorieux FH, Rauch F. Genotype-Phenotype Correlations in Autosomal Dominant Osteogenesis Imperfecta. *J Osteoporos*. 2011; 540178.

- Bergamaschi JP, Alcântara T, Santili C, et al. Femoral shaft fractures: an assessment in Children younger than 3 years old. *Acta Ortop Bras.* 2007; 15(2):72-75.
- Biddle SJ, Gorely T, Stensel DJ: Health-enhancing physical activity and sedentary behaviour in children and adolescents. *J Sports Sci.* 2004; 22(8):679-701.
- Bishop N, Harrison R, Ahmed F, et al. A randomized, controlled dose-ranging study of risedronate in children with moderate and severe osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2010; 25(1):32-44.
- Bodian DL, Chan TF, Poon A, et al. Mutation and polymorphism spectrum in osteogenesis imperfecta type II: implications for genotype–phenotype relationships. *Human Molecular Genetics.* 2009; 18(3):463-471.
- Bonita RE, Cohen IS, Berko BA. Valvular heart disease in osteogenesis imperfecta: presentation of a case and review of the literature. *Echocardiography.* 2010; 27(1):69-73.
- Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, et al. A Randomized Trial of Vertebroplasty for Painful Osteoporotic Vertebral Fractures. *N Engl J Med.* 2009; 361:557-68.
- Bleck EE. Nonoperative treatment of osteogenesis imperfecta: orthotic and mobility management. *Clin Orthop Relat Res.* 1981; 159:111-22.
- Brasil. Ministério da Saúde. Diário Oficial da União. Portaria 2305 de 19 de dezembro 2001; 149-51.
- Brussel M, Takken T, Uiterwaal CSP, et al. Physical Training in Children with Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatr.* 2008; 152:111-6.
- Cabral W, Chang W, Barnes A, Weis M, Scott M, Leikin S, Makareeva E, Kuznetsova N, Rosenbaum K, Tiffit D, Bulas D, Kozma C, Smith P, Eyre D, Marini J. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfect. *Nat. Genet.* 2007; 39:377-78.
- Campos LMA, Liphaut BL, Silva CAA, et al. Osteoporose na infância e na adolescência. *J Pediatr.* 2003; 79:481-8.

- Carter C, Wilkinson J. Persistent joint laxity and congenital dislocation of the hip. *J Bone Joint Surg Br.* 1964; 54:40-5.
- Castillo H, Samson-Fang L. Effects of bisphosphonates in children with Osteogenesis Imperfecta: an AACPDm systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2008; 51:17–29.
- Chagas PSC, Mancini MC, Fonseca ST, Soares TBC, Gomes VP, Sampaio RF. Neuromuscular mechanisms and anthropometric modifications in the initial stages of independent gait. *Gait Posture.* 2006; 24(3):375-81.
- Chamlian TR; Melo ACO. Avaliação funcional em pacientes amputados de membros inferiores. *Acta Fisiátrica.* 2008; 15(1):49-58.
- Cheung MS, Glourieux FH. Osteogenesis Imperfecta: Update on presentation and management. *Rev. Endocr Metab Disord.* 2008; 9:253-60.
- Chong, AK. Osteogenesis imperfecta – Review. Dissertação de Mestrado (parte). Universidade de São Paulo. Disponível em:www.pediatriasaopaulo.usp.br/upload/pdf/114.pdf
- DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2006; 21:132–140.
- De Graaff F, Verra W, Pruijs JE, Sakkers RJ. Decrease in outpatient department visits and operative interventions due to bisphosphonate in children with osteogenesis imperfecta. *J Child Orthop.* 2011; 5:121-125. [PubMed: 21594080]
- Devogelaer JP, Malghem J, Maldague B, Nagant de Deuxchaisnes C. Radiological manifestations of bisphosphonate treatment with APD in a child suffering from osteogenesis imperfecta. *Skeletal Radiol.* 1987; 16:360–363.
- De Vos ASK, Van De Velde H, et al. Two Pregnancies After Preimplantation Genetic Diagnosis for Osteogenesis Imperfecta Type I and Type IV. *Hum Genet.* 2000; 106 (6): 605-13.

- Economos CD, Hennessy E, Sheck JM, et al. Development and testing of the bones physical activity survey for young children. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2010; 11:195.
- Edouard T, Glorieux FH, Rauch F. Relationship between Vitamin D Status and Bone Mineralization, Mass and Metabolism in Children with Osteogenesis Imperfecta: Histomorphometric Study. *J Bone Miner Res*. 2011; 26(9):2245-51.
- Engelbert RH, Van Der Graaf Y, van Empelen R, et al. Osteogenesis imperfecta in childhood: impairment and disability. *Pediatrics*. 1997; 99(2):E3.
- Engelbert RH, Pruijs HE, Beemer FA, Helden PJ. Osteogenesis imperfecta in childhood: treatment strategies. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998; 79:1590-4.
- Engelbert RH, Beemer FA, van der Graaf Y, Helden PJ. Osteogenesis Imperfecta in childhood: impairment and disability- a follow-up study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999; 80(8):896-903.
- Engelbert RH, Uiterwaal CS, Gulmans VA, et al. Osteogenesis Imperfecta in Childhood: Prognosis for Walking. *The Journal of Pediatrics*. 2000; 137: 397-402.
- Engelbert RH, Gulmans VA, Uiterwaal CS, et al. Osteogenesis imperfecta in childhood: perceived competence in relation to impairment and disability. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001; 82(7):943-8.
- Engelbert RH, Uiterwaal CS, Gerver WJ, et al. Osteogenesis Imperfecta in Childhood: Impairment and Disability. A Prospective Study with 4-Year Follow-Up. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004; 85(5):772-8.
- Engelbert RH, van Bergen M, Henneken T, et al. Exercise tolerance in children and adolescents with musculoskeletal pain in joint hypermobility and joint hypomobility syndrome. *Pediatrics*. 2006; 118(3):e690-6.

- Epps H, Ginnelly L, Utley M, et al. Is hydrotherapy cost-effective? A randomised controlled trial of combined hydrotherapy programmes compared with physiotherapy land techniques in children with juvenile idiopathic arthritis. *Health Technology Assessment*. 2005; 9(39):1-79.
- Esposito P, Plotkin H. Surgical treatment of osteogenesis imperfecta: current concepts. *Curr Opin Pediatr*. 2008; 20(1):52-7.
- Falk MJ, Heeger S, Lynch KA, et al. Intravenous Bisphosphonate Therapy in Children With Osteogenesis Imperfecta. *Pediatrics*. 2003; 111:573-578.
- Fano V, Rodríguez Celin M, Del Pino M, et al. Osteogenesis imperfecta. Clinical, functional and multidisciplinary evaluation of 65 patients. *An Pediatr Barc*. 2010; 72(5):324-30.
- Ferraz MB, Oliveira LM, ARAUJO PMP, et al. EPM-ROM scale: an evaluative instrument to be used in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1990; 8:491-494.
- Fonseca RMC, Pereira RW, Franca NM. Conteúdo e densidade mineral óssea de adolescentes do sexo feminino. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum*. 2011; 13(5):354-360.
- Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, et al. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7:540-557.
- Fürstenberg CH, Grieser T, Wiedenhöfer B, et al. The role of kyphoplasty in the management of osteogenesis imperfecta: risk or benefit? *Eur Spine J*. 2010; 19(2):S144-S148.
- Fratzl-Zelman N, Morello R, Lee B, et al. CRTAP deficiency leads to abnormally high bone matrix mineralization in a murine model and in children with osteogenesis imperfecta type VII. *Bone*. 2010; 46(3):820-6.

- Galera MF, Brunoni D, Patrício FRS, et al. Osteogênese imperfeita: forma letal. Estudo genético clínico, radiológico e anatomopatológico de três casos. *Rev Paul Pediatr.* 2000; 15:187-91.
- Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, et al. Intravenous Neridronate in Children With Osteogenesis Imperfecta: A Randomized Controlled Study. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2005; 20 (5):758-763.
- Garrett M, McElroy AM, Staines A. Locomotor milestones and babywalkers: cross sectional study. *BMJ.* 2002; 324(7352):1494.
- Gerber LH, Binder H, Weintrob J, et al. Rehabilitation of children and infants with osteogenesis imperfecta. A program for ambulation. *Clin Orthop.* 1990; 251:254-62.
- Gentry BA, Ferreira JA, McCambridge AJ, et al. Skeletal muscle weakness in osteogenesis imperfecta mice. *Matrix Biol.* 2010; 29(7):638–644.
- Germain-Lee EL. A New Culprit in Osteogenesis Imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2011; 26(12):2795–2797.
- Gilbert SF, ed. *Developmental biology.* 8th ed. Sunderland: Sinauer Associates 2006.
- Goissis APA. Análise estrutural do colágeno tipo I. Correlação estrutura: atividade biológica [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Ribeirão Preto. 2007.
- Gurucharri, L. Measuring Developmental and Functional Status in Children with Disabilities. *Pediatric Physical Therapy.* 2003; 15(1):43-55.
- Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med.* 1998; 339:947-52.
- Glorieux, FH. A disease of the osteoblast. *The Lancet Supplement.* 2001; 358.

- Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, et al. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res.* 2002; 17(1):30-8.
- Glorieux FH. Experience with Biphosphonates in Osteogenesis Imperfecta. *Pediatr* 2007; 119:163-65.
- Glorieux FH. Treatment of osteogenesis imperfecta: who, why, what? *Horm Res.* 2007; 68:8–11.
- Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2008; 22(1):85–100.
- Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res.* 2009; 15:1650–1658.
- Haley SM, Coster WJ, Binda-Sunberg K. Measuring physical disablement: the contextual challenge. *Phys Ther.* 1994; 74:443-51.
- Hasegawa K, Inoue M, Seino Y, et al. Growth of infants with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonate. *Pediatr Int.* 2009; 51:54–58.
- Huax JP, Lokietek W. Is APD a promising drug in the treatment of severe osteogenesis imperfecta? *J Pediatr Orthop.* 1988; 8:71–2.
- Jenny C. Evaluating Infants and Young Children with Multiple Fractures. *Pediatrics.* 2006; 118:1299.
- Jette AM. Outcomes research: shifting the dominant research paradigm in physical therapy. *Phys Ther.* 1995; 11:39-44.
- Jones G, Boon P. Which bone mass measures discriminate adolescents who have fractured from those who have not? *Osteoporosis International.* 2009; 19(2): 251-255.

- Karsenty G, Wagner EF. Reaching a genetic and molecular understanding of skeletal development. *Dev Cell*. 2002; 2(4):389-406.
- Karsenty G. The complexities of skeletal biology. *Nature*. 2003; 423(6937): 316-8.
- Kendall H, Kendall F, Wadsworth G. *Muscle Testing and Function*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993.
- Land C, Rauch F, Montpetit K, et al. Effect of intravenous pamidronate therapy on functional abilities and level of ambulation in children with Osteogenesis imperfecta. *J Pediatr*. 2006; 148:456-60.
- Land C, Rauch F, Munns CF, et al. Vertebral morphometry in children and adolescents with Osteogenesis Imperfecta: Effect of intravenous pamidronate treatment. *Bone*. 2006; 1-6.
- Lee DY, Cho TJ, Choi IH, et al. Clinical and radiological manifestations of osteogenesis imperfecta type V. *J Korean Med Sci*. 2006; 21:709–714.
- Len C, Ferraz MB, Goldenberg J, et al. Pediatric Escola Paulista de Medicina Range of Motion Scale: a reduced joint count scale for general use in juvenile rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 1999; 26(4):909-913.
- Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, et al. Controlled Trial of Pamidronate in Children With Types III and IV Osteogenesis Imperfecta Confirms Vertebral Gains but Not Short-Term Functional Improvement. *J Bone Miner Res*. 2005; 20:977–86.
- Leung AKC, Lemay JF. The limping child. *J Pediatr Health Care*. 2004; 18(5):219-23
- Lianza S, Pavan K, Rossetto R, et al. Avaliação da Incapacidade In: *Medicina de Reabilitação*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
- Machado DRL, Barbanti VJ. Maturação esquelética e crescimento em crianças e adolescentes. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum*. 2007; 9(1):12-20.

- Maldonado VB, de Paula e Silva FWG, Nelson-Filho P, et al. Características clínicas da osteogênese imperfeita do tipo I e da dentinogênese imperfeita. *Pediatria (São Paulo)*. 2010; 32(3):223-30.
- Marini JC. Do bisphosphonates make children's bones better or brittle? *N Engl J Med*. 2003; 349:423–426.
- Marini JC, Chernoff EJ, Letocha AD. Osteogenesis imperfecta. In: Cassidy SB, Allanson JE, eds. *Management of Genetic Syndromes*. New York, NY: Wiley and Sons, Inc. 2004; 407–420.
- Marini JC, Forlino A, Cabral WA, et al. Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. *Hum Mutat*. 2007; 28(3):209-21.
- Marini, J.C., Cabral, W.A., and Barnes, A.M. Null mutations in LEPRE1 and CRTAP cause severe recessive osteogenesis imperfecta. *Cell and tissue research*. 2010; 339:59-70.
- Martin E, Shapiro JR. Osteogenesis imperfecta: Epidemiology and pathophysiology. *Current osteoporosis reports*. 2007; 5(3):91-97.
- Medical Research Council. *Aids to the investigation of peripheral nerve injuries*. War memorandum 2nd ed. London: Medical Research Council; 1943.
- Monti E, Mottes M, Fraschini, P, et al. Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2010; 6:367–381.
- Montpetit K, Plotkin H, Rauch F, et al. Rapid increase in grip force after start of pamidronate therapy in children and adolescents with severe osteogenesis imperfecta. *Pediatrics*. 2003; 111: e601–03.

- Montpetit K, Hamdy RC, Dahan-Oliel N, et al. Measurement of health-related quality of life in children undergoing external fixator treatment for lower limb deformities. *J Pediatr Orthop*. 2009; 29(8):920-6.
- Morais GQ, Burgos MGP. Nutrients impact on bone health: new trends. *Rev Bras Ortop*. 2007; 42(7):189-94.
- Morello R, Esposito P.W. Um chapter on Osteogenesis Imperfecta. 2012. Acesso: 05 de março de 2012. Disponível em: http://www.oif.org/site/PageNavigator/RES_Newsletter?printer_friendly=1
- Munns CFJ, Rauch F, Zeitlin L, et al. Delayed Osteotomy but Not Fracture Healing in Pediatric Osteogenesis Imperfecta Patients Receiving Pamidronate. *J Bone Miner Res*. 2004;19:1779 –8.
- Nagi S. Some conceptual issues in disability and rehabilitation. In:Sussman M, editor. *Sociology and rehabilitation*. Washington(DC): American Sociological Association. 1965; 100-13.
- Nassa M, Anand P, Jain A, et al. Analysis of human collagen sequences. *Bioinformation*. 2012; 8(1):26-33.
- Nickols-richardson SM, Modlesky CM, O'Connor PJ, Lewis RD. Premenarchel gymnasts possess higher bone mineral density than controls. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2000; 32:63-69.
- Niyibizi C, Wang S, Mi Z, et al. Gene therapy approaches for osteogenesis imperfecta. *Gene Ther*. 2004; 11(4):408-16.
- O'Connor CM, Thorpe SK, O'Malley MJ, et al. Automatic detection of gait events using kinematic data. *Gait Posture*. 2007; 25(3):469-74.

- Oliveira ATR, Oliva Junior JLF, Rizzi Junior CB. Prevalência de coxa vara em pacientes com osteogênese imperfeita. *R. Into.* 2007; 5(1): 1-48.
- Olney RC, Mazur JM, Pike LM, et al. Healthy Children With Frequent Fractures: How Much Evaluation Is Needed? *Pediatrics.* 2008; 121:890-897 111.
- Olsen BR. Bone morphogenesis and embryological development. In: Favus M, ed., *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 5th ed. Washington: ASBMR 2003.
- Palmer ML, Epler ME. *Fundamentos das Técnicas de Avaliação Musculoesquelética.* 2ª ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. 372p.
- Panigrahi I, Das RR, Sharda S, et al. Response to zoledronic acid in children with type III osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Metab.* 2010; 28(4):451-5.
- Pepin M, Atkinson SB, Byers P. Strategies and Outcomes of Prenatal Diagnosis for Osteogenesis Imperfecta: a Review of Biochemical and Molecular Studies Completed in 129 Pregnancies. *Prenat Diagn.* 1997; 17(6):559-70.
- Pirouzian A, O'Halloran H, Scher C, et al. Traumatic and spontaneous scleral rupture and uveal prolapse in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2007; 44:315–317.
- Phillipi CA, Remington T, Steiner RD. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2008; 4:1-63.
- Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:1846–50.
- Plotkin H. Syndromes with congenital brittle bones. *BMC Pediatr.* 2004; 31:4-16.

- Rauch F, Travers R, Plotkin H, et al. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest.* 2002; 110: 1293–99.
- Rauch F, Plotkin H, Travers R, et al. Osteogenesis imperfecta types I, III and IV: effect of pamidronate therapy on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 986–992.
- Rauch F, Plotkin H, Zeitlin L, et al. Bone mass, size and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate therapy. *J Bone Miner Res.* 2003; 18:610–614.
- Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta. *The Lancet.* 2004; 363:1377-85.
- Rauch F; Glorieux F. Treatment of children with osteogenesis imperfecta. *Medicine Current Osteoporosis Reports.* 2006; 4(4):159-164.
- Rauch F, Lalic L, Roughley P, et al. Relationship Between Genotype and Skeletal Phenotype in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2010; 25(6):1367–1374.
- Roughley PJ, Rauch F, Glourieux FH. Osteogenesis Imperfecta- Clinical and Molecular Diversity. *European Cells and Material.* 2003; 5:41-7.
- Russel RG. Bisphosphonates: Mode of Action and Pharmacology. *Pediatrics.* 2007; 119:150-162.
- Sakkers R, Kok D, Engelbert R, et al. Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: a 2-year randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2004; 363:1427–1431.
- Salter RB. *Distúrbios e lesões do sistema musculoesquelético.* 3.ed. Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica, 2001.

- Santili C, Akkari M, Waisberg G. A operação de Sofield e Millar no tratamento da Osteogênese Imperfeita. *Acta Ortop Bras.* 2004; 12(4):226-232.
- Santili C, Akkari M, Waisberg G, et al. Avaliação clínica, radiográfica e laboratorial de pacientes com Osteogênese Imperfeita. *Rev Assoc Med Bras.* 2005; 51:214-20.
- Santili C, Gomes CMO, Akkari M, et al. Fraturas da diáfise da tíbia em crianças. *Acta Ortop Bras.* 2010; 18(1):44-8.
- Santili C, Lino Júnior W, Goiano EO, et al. Claudicação na Infância. *Rev. bras. ortop.* 2009; 44(4):290-298.
- Seikaly MG, Kopanati S, Salhab N, et al. Impact of alendronate on quality of life in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthopaed.* 2005; 25:786 –791.
- Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 16:101-106, 1979.
- Silva ACL, Neves RF, Riberto M. A formação fisioterapêutica no campo da ortopedia: uma visão crítica sob a óptica da funcionalidade. *Acta Fisiátrica.* 2008; 15(1):18 – 23.
- Silva ECC, Terreri MTR, Castro TCM, et al. Linhas escleróticas metafisárias em crianças e adolescentes em uso de alendronato. *Rev Bras Reumatol.* 2010; 50(3):283-90.
- Silverwood B. Building healthy bones. *Paediatr Nurs.* 2003; 15(5):27-9.
- Sofield HA, Millar EA. Fragmentation, realignment, and intramedullary rod fixation of deformities of the long bones in children. *J Bone Joint Surg Am.* 1959; 41:1371-1391.
- Soma K, Abe H, Takeda N, et al. Myocardial involvement in patients with osteogenesis imperfecta. *Int Heart J.* 2012; 53(1):75-7.

- Soni JF, Santili C, Lancellotti CLP, et al. Comparative analysis in a 2D computer model simulating the use of steel and titanium elastic nails in pediatric femur fracture, using the finite element method. *Rev Bras Ortop.* 2008; 43(5):183-92.
- Suskauer SJ, Cintas HL, Marini JC, et al. Temperament and Physical Performance in Children With Osteogenesis Imperfecta. *Pediatrics.* 2003;111:e153-e161.
- Sutherland DH. The development of mature gait. *Gait Posture.* 1997; 6:163-70.
- Schlittler DXC, Lopes TF, Raniero EP, et al. Efeito da intervenção em esteira motorizada na aquisição da marcha independente e desenvolvimento motor em bebês de risco para atraso desenvolvimental. *Rev Paul Pediatr.* 2011; 29(1): 91-9.
- Shapiro JR, Germain-Lee EL. Osteogenesis imperfecta: Effecting the transition from adolescent to adult medical care. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2012; 12(1):24-27.
- Staheli LT. *Ortopedia pediátrica na prática.* 2ª ed. Porto Alegre: Artmed. 2008. 464p.
- Stear SJ, Prentice A, Jones SC, Cole TJ. Effect of a calcium and exercise intervention on the bone mineral status of 16–18-y-old adolescent girls1–4. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77:985–92.
- Steiners RD, Pepin MG, Byers PH. Osteogenesis Imperfecta. GeneReview; NCBI Bookshelf, 2005.[site na internet] United States. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1295/ Acesso: 15/10/2011.
- Steinlein OK, Aichinger E, Trucks H, et al. Mutations in FKBP10 can cause a severe form of isolated Osteogenesis imperfecta. *BMC Med Genet.* 2011; 12:152.
- Takken T, Terlingen HC, Helders PJ, et al. Cardiopulmonary fitness and muscle strength in patients with osteogenesis imperfecta type I. *J Pediatr.* 2004; 145(6):813-8.

- Tanvetyanon T; Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Annals of Oncology*. 2006; 17:897–907.
- Tecklin JS. *Fisioterapia pediátrica*. Porto Alegre, POA: Artmed; 2002
- Tofts LJ, Elliott EJ, Munns C, et al. The differential diagnosis of children with joint hypermobility: a review of the literature. *Pediatric Rheumatology*. 2009; 7:1-10.
- Tolo VT. Orthopaedic treatment of fractures in children who have multiple injuries. *The journal of bone and joint surgery*. 2000; 82A(2):272-280.
- Ulla M, Aiello H, Cobos MP, et al. Prenatal diagnosis of skeletal dysplasias: contribution of three-dimensional computed tomography. *Fetal Diagn Ther*. 2011; 29(3):238-47.
- Vallo A, Rodriguez-Leyva F, Rodríguez Soriano J. Osteogenesis imperfecta: anthropometric, skeletal and mineral metabolic effects of long-term intravenous pamidronate therapy. *Acta Paediatr*. 2006; 95(3):332-9.
- Van Dijk FS, Nesbitt IM, Zwikstra EH, et al. PPIB mutations cause severe osteogenesis imperfecta. *American journal of human genetics*. 2009; 85:521-527.
- Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR, et al. Classification of Osteogenesis Imperfecta revisited. *Eur jour of med genet*. 2010; 53:1-5.
- Van Dijk FS, Byers PH, Dagleish R, et al. EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta. *European Journal of Human Genetics*. 2012; 20:11–19.
- Venturi G, Tedeschi E, Mottes M, et al. Osteogenesis Imperfecta: clinical, biochemical and molecular findings. *Clin Genet*. 2006;70:131-39.
- Volpon JB. Osteossíntese das fraturas diafisárias da criança com hastes intramedulares flexíveis. *Rev Bras Ortop*. 2008; 43(7):261-70.

- Vondracek SF, Chen JT, Csako G. Osteoporosis – Pathophysiology and new drug development. *Clin Rev Bone and Miner Metab.* 2004; 2(4):293-313.
- Vouri I, Heinonen A, Sievanen H, et al. Effects of unilateral strength training and detraining on bone mineral density and content in young women: a study of mechanical loading and unloading on human bones. *Calcif Tissue Int.* 2004; 55:59-67.
- Ward LM, Denker AE, Porras A, et al. Single-Dose Pharmacokinetics and Tolerability of Alendronate 35- and 70-Milligram Tablets in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta Type I. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:4051–4056.
- Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *American journal of medical genetics.* 2011; 155:943-968.
- Watkins, J. *Estrutura e Função do Sistema Musculoesquelético.* Porto Alegre: Artmed, 2001.
- Watzl MTP, Abreu AV, Kruse R. Tratamento cirúrgico das deformidades e fraturas em membros inferiores na osteogênese imperfeita. *Acta Ortop Bras.* 2009; 17(4):202-6.
- Webber CE, Sala A, Barr RD. Accounting for body size deviations when reporting bone mineral density variables in children. *Osteoporos Int.* 2009; 20:113-121.
- Weinstein SL, Buckwalter AJ. Tecidos músculo-esqueléticos e sistema músculo-esquelético. In: Buckwalter JA, Weinstein SL, editores. *Ortopedia de Turek: princípios e sua aplicação.* São Paulo: Manole. 2000; 13-68.
- Wekre LL, Eriksen EF, Falch JA. Bone mass, bone markers and prevalence of fractures in adults with osteogenesis imperfecta. *Arch Osteoporos.* 2011; 6:31–38.

- Wolf H, Sarahrudi K, Vécsei V. Intramedullary osteosynthesis for fracture associated with osteogenesis imperfecta. *Injury*. 2009; 40(3):315–20.
- Wu Y, Humphrey MB, Nakamura MC. Osteoclasts – the innate immune cells of the bone. *Autoimmunity*. 2008; 41(3):183-94.
- Xiao J, Cheng H, Silva T, et al. Osteogenesis imperfecta missense mutations in collagen: structural consequences of a glycine to alanine replacement at a highly charged site. *Biochemistry*. 2011; 20(50):10771-80.
- Zeitlin L, Fassier F & Glorieux FH. Modern approach to children with osteogenesis imperfecta (Part B). *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2003; 12:77–87.
- Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux FH. Height and weight development during long-term therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I, III and IV. *Pediatrics*. 2003; 111: 1030–36.
- Zerbini AFC, Pippa MGB, Eis SR, Lazaretti-Castro M, Neto HM, Tourinho TF, et al. Clinical Densitometry – Official Positions 2006. *Rev Bras Reumatol*. 2007; 47(1):25-33.

ANEXOS

Anexo A. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

APÊNDICE A

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O estudo intitulado **Perfil Fisioterapêutico de Crianças Portadoras de Osteogênese Imperfeita** avaliará crianças com osteogênese imperfecta (OI) atendidas no HCPA. A OI é uma doença que apresenta fraturas ósseas, mas com formas diferentes entre os tipos.

Neste estudo realizaremos uma avaliação fisioterapêutica enfocando as características da criança e as necessidades presentes em relação ao seu desenvolvimento e orientaremos através de material informativo os cuidados básicos relacionados à criança com OI.

Não haverá custos ou benefício financeiro para o participante, pois se trata de um estudo que visa conhecer e, futuramente, facilitar os cuidados com estes pacientes.

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimentos de eventuais dúvidas. O principal investigador é Temis Maria Félix e o estudo será conduzido pela fisioterapeuta Evelise Brizola que pode ser encontrada no Ambulatório de Genética/OI do HCPA ou no telefone: (51) 3359-8011.

É garantida a liberdade da retirada do consentimento a qualquer momento deixando de participar do estudo, sem qualquer prejuízo a continuidade do tratamento na instituição. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. O responsável tem o direito de ser atualizado sobre os resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores, se assim desejar.

Convidamos _____ a participar deste estudo com autorização do responsável _____

Assinatura: _____

Data: ____/____/____

_____ Responsável

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Fisioterapeuta Evelise Brizola
Pesquisadora

HCPA / GPPG
VERSÃO APROVADA

09/12/2003
nr 09501

Anexo B. Ficha clínico-funcional

Registro _____ Data: / ____ / ____

Nome do responsável: _____

Nome da criança: _____

Data de nascimento: ____/____/____ Idade: _____ Sexo: ()F ()M

Pré-termo () A termo () Peso: _____Kg Altura: _____cm

Localidade: _____

Centro de Tratamento: _____

Faz fisioterapia? () não () sim Com fisioterapeuta? () sim () não

Quantas vezes por semana? _____ Há quanto tempo? _____

Pratica atividade física regular? () sim () não Qual? _____

Quantas vezes por semana? _____ Quanto tempo por dia? _____

Principais dificuldades ou restrições relacionadas à OI na rotina diária? _____

Frequenta escola regular ? () sim () não Dificuldades? _____

Participa da educação física na escola? () sim () não Restrições? _____

Frequenta creche? () sim () não - () meio turno () turno integral

Diagnóstico

Classificação: OI-I () OI- II () OI- III () OI- IV () OI- V () OI- VI () OI- VII ()

Avaliação

1. Densitometria: Osteopenia – Osteoporose () não () sim
2. Esclera Azulada () não () sim
3. Anormalidades Dentárias (Dentinogênese Imperfeita) – () não () sim

4. Fraturas

Presença de fraturas não consolidadas () não () sim – onde? _____

Presença de fraturas consolidadas () não () sim

Idade da Primeira Fratura _____ anos

Número total de fraturas: _____

Fraturas nos últimos 2 anos: () sim () não Onde? _____

Re-fraturas? () sim () não Onde? _____

Tempo de imobilização após última fratura? _____

O que causou a última fratura? _____

Pseudoartrose após fratura: () não () sim Onde? _____

5. Uso de haste intramedular? () sim () não Onde? _____

Desde que idade usa haste? _____

Uso de órteses ou próteses: () não () sim - Qual(is)? _____

6. Medicação utilizada: () Bifosfonados () outros – Qual(is)? _____

Se bifosfonado: () pamidronato () alendronato

Idade de início de tratamento com pamidronato: _____

Número de ciclos de tratamento com pamidronato: _____

Outro tratamento médico? _____

Outras Internações hospitalares – () não () sim _____

7. Deambulação: () sim () não Início da marcha – idade: _____ anos

Nível da marcha:

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.

Cadeirante dependente para AVD'S: () totalmente () parcialmente

*Se atraso na aquisição da marcha:

() fratura MsIs () fratura coluna () outras fraturas () re-fratura () intervenção cirúrgica () falta de estímulo adequado por excesso de proteção - 1/ descaso do cuidador-2

*Se interrupção da marcha após adquirida: () fratura recente de MsIs-1 ou coluna-2 () re-fratura () intervenção cirúrgica () falta de estímulo adequado por excesso de proteção-1/ descaso do cuidador-2

*Se houve fratura ou re-fratura discriminar o local: _____

6. Alterações da coluna vertebral () não () sim

- () Escoliose
 () Hipercifose torácica
 () Hiperlordose lombar
 () Retificação Cervical
 () Alteração postural compensatória
 () Alteração postural viciosa

Assimetria de membros inferiores? () sim () não

Obs: _____

7. Força Muscular

Articulação	0	1	2	3	4	5
	D --- E	D --- E	D --- E	D --- E	D --- E	D ---- E
Ombro Flx						
Ext						
Abd						
Add						
Cotovelo Flx						
Ext						
Pro						
Sup						
Punho Flx						
Ext						
Quadril Flx						
Ext						
Abd						
Add						
Joelho Flx						
Ext						
Tornozelo Dflx						
Pflx						

8. Amplitude de Movimento - Escala EPM-ROM Pediátrica

<u>Lado direito</u> Nota				Articulação / Movimento	<u>Lado esquerdo</u> Nota			
3	2	1	0		0	1	2	3
≤ 40		70 - 41	90 - 71	Coluna cervical / rotação lateral	90 - 71	70 - 41		≤ 40
≤ 70	120 - 71	160 - 121	180 - 161	Ombro / abdução	180 - 161	160 - 121	120 - 71	≤ 70
≤ 30	55 - 31	70 - 56	90 - 71	Punho / flexão	90 - 71	70 - 56	55 - 31	≤ 30
≤ 30	55 - 31	70 - 56	90 - 71	Punho / extensão	90 - 71	70 - 56	55 - 31	≤ 30
≤ 30		50 - 31	70 - 51	Polegar (MCF) / flexão	70 - 51	50 - 31		≤ 30
≤ 10	25 - 11	35 - 26	45 - 36	Coxofemural / rotação externa	45 - 36	35 - 26	25 - 11	≤ 10
≤ 10	25 - 11	35 - 26	45 - 36	Coxofemural / rotação interna	45 - 36	35 - 26	25 - 11	≤ 10
> 25	11 - 25	5 - 10	0 - 4	Joelho / extensão	0 - 4	5 - 10	11 - 25	> 25
0	10 - 1	15 - 11	20 - 16	Tornozelo / flexão dorsal	20 - 16	15 - 11	10 - 1	0
≤ 10	25 - 11	35 - 26	45 - 36	Tornozelo / flexão plantar	45 - 36	35 - 26	25 - 11	≤ 10

MCF = metacarpofalangeanas

9. Encurtamentos Musculares: () ausente () presente – tabela

Membros Superiores e Tronco

	flex	ext	rot	adu	abd	pron	sup	preensão
pescoço								
ombro								
antebraço								
punho								
dedos								
abdome								
tronco								

flex: flexão/ ext: extensão/ rot: rotação/ adu: adução/ abd: abdução/ pron:pronação/ sup:supinação

Membros Inferiores

	flex	ext	rot	adu	abd	inv	ever
quadril							
joelho							
tornozelo							
pés							

flex: flexão/ ext: extensão/ rot: rotação/ adu: adução/ abd: abdução/inv: inversão/ever:eversão

10. Escala de Dor: Entre 0 (nenhuma dor) e 10 (dor insuportável)

0 _____ 5 _____ 10

Qual o local da dor? _____

Algum movimento ou atividade específica desencadeante? _____
