

Tratamento da osteogênese imperfeita em pacientes pediátricos

Treatment of osteogenesis imperfecta in pediatric patients

Tratamiento de la osteogénesis imperfecta en pacientes pediátricos

David Bastos Biaggi Júnior¹, Clelio Mendes da Silva Filho¹, Norival Garcia da Silva Júnior¹.

RESUMO

Objetivo: Relatar a maioria dos medicamentos usados para tratamento da Osteogênese Imperfeita (OI) na criança. **Métodos:** A parte metodológica dessa revisão integrativa é formada pelo National Library of Medicine, Biblioteca Virtual em Saúde e Cochrane library que foram as bases de dados usadas para formar o compilado bibliográfico dessa revisão de literatura. Os descritores utilizados foram “Osteogenesis Imperfecta”, “children” e “treatment”. Os critérios de inclusão foram artigos de ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos de caso-controle, estudo de coorte, livre acesso, publicados em inglês, português, espanhol e no intervalo de 2012 a 2022. **Resultados:** Foram encontrados um total de nove artigos para uma avaliação de qual medicamento seria mais eficaz, os medicamentos testados foram estes: Vitamina D, Risedronato, Bisfosfonatos, Ácido zoledrônico (ZOL), Alendronato oral (ALN), Denosumab, Exercícios Físicos, Células-tronco mesenquimais (MSCs), Neridronato e Fresolimumab (Anti TGF- β). Os nove artigos selecionados foram avaliados e a partir de tal processo houve o desenvolvimento de um quadro explicativo constituído por autor, ano de publicação, amostra, medicamentos e resultados. **Considerações finais:** A análise de todo o contexto faz-nos refletir, através das fontes bibliográficas, que há necessidade de novas publicações, visto que a sociedade conhece poucas informações sobre o assunto.

Palavras-chave: Osteogênese imperfeita, Criança, Tratamento.

ABSTRACT

Objective: To report the majority of drugs used to treat Osteogenesis Imperfecta (OI) in children. **Methods:** The methodological part of this integrative review is formed by the National Library of Medicine, the Virtual Health Library and the Cochrane library, which were the databases used to form the bibliographic compilation of this literature review. The descriptors used were “Osteogenesis Imperfecta”, “children” and “treatment”. Inclusion criteria were articles from clinical trials, randomized or non-randomized, case-control studies, cohort studies, free access, published in English, Portuguese, Spanish and in the period from 2012 to 2022. **Results:** A total of nine articles for an evaluation of which drug would be more effective, the drugs tested were these: Vitamin D, Risedronate, Bisphosphonates, Zoledronic acid (ZOL), oral Alendronate (ALN), Denosumab, Physical Exercises, Mesenchymal stem cells (MSCs), Neridronate and Fresolimumab (Anti TGF- β). The nine selected articles were evaluated and from this process an explanatory framework was developed consisting of author, year of publication, sample, medications and results. **Final considerations:** The analysis of the entire context makes us reflect, through the bibliographic sources, that there is a need for new publications, since society knows little information on the subject.

Keywords: Osteogenesis imperfecta, Child, Treatment.

¹ Universidade Vassouras, Vassouras - RJ.

RESUMEN

Objetivo: Reportar la mayoría de los medicamentos utilizados para el tratamiento de la Osteogénesis Imperfecta (OI) en niños. **Métodos:** La parte metodológica de esta revisión integradora está formada por la Biblioteca Nacional de Medicina, la Biblioteca Virtual en Salud y la Biblioteca Cochrane, que fueron las bases de datos utilizadas para conformar la compilación bibliográfica de esta revisión bibliográfica. Los descriptores utilizados fueron “Osteogénesis Imperfecta”, “niños” y “tratamiento”. Los criterios de inclusión fueron artículos de ensayos clínicos, aleatorizados o no aleatorizados, estudios de casos y controles, estudios de cohortes, de libre acceso, publicados en inglés, portugués, español y en el período de 2012 a 2022. **Resultados:** Un total de nueve artículos para una evaluación de qué fármaco sería más eficaz, los fármacos ensayados fueron estos: Vitamina D, Risedronato, Bisfosfonatos, Ácido Zoledrónico (ZOL), Alendronato oral (ALN), Denosumab, Ejercicios Físicos, Células Madre Mesenquimales (MSCs), Neridronato y Fresolimumab (Anti TGF- β). Los nueve artículos seleccionados fueron evaluados y a partir de ese proceso se elaboró un marco explicativo compuesto por autor, año de publicación, muestra, medicamentos y resultados. **Consideraciones finales:** El análisis de todo el contexto nos hace reflexionar, a través de las fuentes bibliográficas, que existe la necesidad de nuevas publicaciones, ya que la sociedad conoce poca información sobre el tema.

Palabras clave: Osteogénesis imperfecta, Niño, Tratamiento.

INTRODUÇÃO

A Osteogênese Imperfeita (OI) é um distúrbio genético também conhecido como 'doença dos ossos frágeis'. Mutações autossômicas dominantes nos genes codificadores de colágeno tipo I (COL1A1 e COL1A2) afetam a estrutura do colágeno na maioria dos pacientes com OI. Mais recentemente, defeitos recessivos, dominantes e ligados ao X em uma ampla variedade de genes que codificam proteínas envolvidas na síntese de colágeno tipo I demonstraram causar osteogênese imperfeita (NIJHUIS W, et al., 2021; BORGES CC e OLIVEIRA MNR, 2022).

As manifestações esqueléticas da OI incluem baixa massa óssea, fragilidade óssea, fraturas recorrentes, escoliose e deformidades ósseas. As manifestações extrasesqueléticas incluem diminuição da massa muscular, fraqueza muscular, hiperlaxidade articular, dentinogênese imperfeita, perda auditiva e doença pulmonar (SONG IW, et al., 2022).

Atualmente, há muito debate sobre a categorização da osteogênese imperfeita (Roughley et al., 2003; Plotkin, 2004). A primeira proposta, feita por Looser em 1906, dividia a doença em formas congênitas e formas terminais dependendo da gravidade e tempo de início (Baljet, 2002). Muitas outras propostas foram feitas desde então, com categorização de Silence et al. (1979) é o mais comum na ciência e atualmente é utilizado pela maioria dos profissionais de saúde (NIJHUIS W, et al., 2021; VALLE CAR, et al., 2021).

Segundo esses autores, a OI seria dividida em 4 subgrupos principais, tipos I a IV, sendo alguns deles subdivididos em A e B de acordo com determinado fenótipo e/ou características hereditárias. Ao se referir a esses grupos, a gravitação das manifestações clínicas e a progressão da doença são levadas em consideração. Consequentemente, os pacientes são classificados como leve (tipo I), moderado (tipo IV), grave (tipo III) e fatal (tipo II). A taxonomia utilizada neste trabalho é adaptada deste trabalho com algumas modificações sugeridas por Gorin et al. (2001) e Rauch & Glorieu. (2003) (HÖGLER W, et al., 2017; NIJHUIS W, et al., 2021).

Atualmente, as opções de tratamento disponíveis para OI incluem prevenção de fraturas ósseas, controle dos sintomas e aumento da massa óssea. Os modos de tratamento da OI incluem procedimentos não cirúrgicos e cirúrgicos. A abordagem não cirúrgica inclui fisioterapia, uso de órteses e talas para prevenir a deformidade e promover suporte e proteção, bem como o uso de medicamentos (HÖGLER W, et al., 2017). Portanto, diante dos fatos expostos, esta revisão de literatura tem como objetivo principal relatar a maioria dos medicamentos usados para tratamento da OI na criança.

MÉTODOS

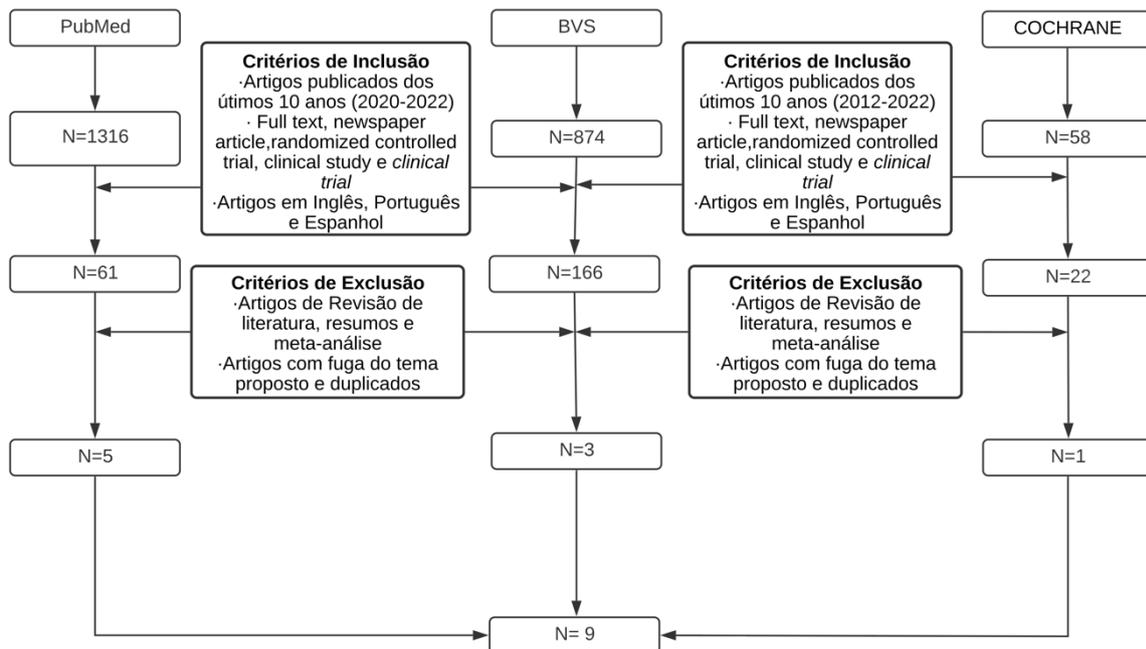
Trata-se de uma revisão integrativa e abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. A National Library of Medicine (PubMed), a Biblioteca Virtual de Sade (BVS) e o Cochrane library foram utilizados como fontes de dados. A busca dos artigos foi realizada utilizando-se os termos “Osteogenesis Imperfecta”, “children” e “treatment” além do operador booleano "and". Os autores citados utilizaram apenas o idioma inglês e foram encontrados nos Descritores de Ciências Médicas (DeCS).

Houve o uso de filtros de pesquisa como artigo de jornal, ensaio clínico randomizado, estudo clínico e ensaio clínico. Também foram utilizados os seguintes filtros: artigos com acesso aberto, artigos publicados em inglês, português e espanhol. Foram incluídos todos os artigos originais, ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos caso-controle e estudos de coorte. Além disso, o recorte temporal de publicação de 2012 a 2022 foi critério de inclusão devido a temática específica. Os critérios de exclusão incluem revisões de literatura, resumos e metanálises. Todos os artigos que foram duplicados após serem selecionados com base nos critérios de inclusão foram removidos. Foram excluídos os artigos que não tinham definição clara de embasamento teórico e temático afinado aos objetos do estudo e artigos fora do tema abordado.

RESULTADOS

Foram identificados 2248 artigos, sendo 1316 do portal PubMed, 874 da BVS e 58 artigos da Cochrane Library. Ao aplicar os critérios de inclusão e exclusão, cinco artigos foram selecionados do portal PubMed, tres na BVS e um na Cochrane, resultando em nove artigos conforme demonstrado na (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e Cochrane library.



Fonte: Junior DBB, et al., 2024.

Foram encontrados um total de nove artigos para uma avaliação de qual medicamento seria mais eficaz, os medicamentos testados foram estes: Vitamina D, Risedronato, Bisfosfonatos, Ácido zoledrônico (ZOL),

Alendronato oral (ALN), Denosumab, Exercícios Físicos, Células-tronco mesenquimais (MSCs), Neridronato e Fresolimumab (Anti TGF- β). Os nove artigos selecionados foram avaliados e a partir de tal processo houve o desenvolvimento de um quadro explicativo constituído por autor, ano de publicação, amostra, medicamentos e resultados. Tais informações são demonstradas no (**Quadro 1**).

Quadro 1 - Caracterização dos artigos conforme os autores, o ano de publicação, o número de indivíduos abordados para os estudos, medicamentos utilizados e os resultados do uso dos medicamentos.

| Autor | Amostra | Medicamento | Resultados |
|-----------------------------|---------------|---------------------------------------|---|
| Veilleux LN, et al. (2014) | 282 pacientes | Vitamina D | Suplementação de altas doses de vitamina D teria um efeito benéfico na densidade óssea. |
| Varena M, et al. (2013) | 147 pacientes | Risedronato | aumentou a densidade mineral óssea da área e reduziu o risco de fraturas clínicas iniciais e recorrentes em crianças |
| Botor M, et al. (2021) | 220 pacientes | Bisfosfonatos | Aumenta a densidade da massa óssea e previne fraturas. |
| LV F, et al. (2018) | 161 pacientes | Ácido zoledrônico e Alendronato oral. | aumento da densidade mineral óssea e na redução da reabsorção óssea em crianças e adolescentes |
| Hoyer-Kuhn H, et al. (2016) | 10 pacientes | Denosumab | Não houve alteração nos parâmetros de mobilidade e nenhum evento adverso grave. |
| Campana MB, et al. (2014) | 126 pacientes | Exercício Físico | Previne fraturas. |
| Infante A, et al. (2021) | 2 Pacientes | Células-tronco mesenquimais | Melhorou os parâmetros ósseos e a qualidade de vida dos pacientes ao longo do tratamento |
| Song IW, et al. (2022) | 8 pacientes | Fresolimumab (Anti TGF- β) | Dependentes da dose na massa óssea e no turnover |
| Idolazzi L, et al. (2017) | 55 pacientes | Neridronato | O tratamento de longo prazo com neridronato iv tem efeitos positivos na densitometria óssea, marcadores de remodelação óssea e risco de fratura com um bom perfil de segurança. |

Fonte: Junior DBB, et al., 2024.

Os estudos analisados demonstraram predomínio do uso de Bisfosfanatos no tratamento da OI, sendo que, 67% dos pacientes fazem uso de outros medicamentos como mostra o (**Quadro 1**). Esses medicamentos tem uma boa eficácia no tratamento, aliviando sintomas de dor, fragilidade óssea, baixa estatura, perda progressiva da audição, entre outros. Visto que, ainda não se tem um rémédio que cure a OI. As drogas mais utilizadas no tratamento da OI são os bisfosfonatos (BFs). Esses compostos foram introduzidos como tratamento OI para aumentar a densidade da massa óssea e prevenir fraturas. Embora o principal alvo dos BFs sejam os osteoclastos, eles também interagem com osteoblastos e osteócitos

Um artigo relatou a vitamina D como tratamento relatando uma relação inversa entre os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e paratormônio e uma relação positiva entre os níveis circulantes de 25-hidroxivitamina D e a densidade mineral óssea da coluna lombar z- pontuações. Isso sugeriu que a suplementação de altas doses de vitamina D teria um efeito benéfico na densidade óssea. Além disso, O risedronato oral aumentou a densidade mineral óssea (DMO) da área e reduziu o risco de fraturas clínicas iniciais e recorrentes em crianças com osteogênese imperfeita, e a droga foi geralmente bem tolerada. O risedronato deve ser considerado uma opção de tratamento para crianças com osteogênese imperfeita.

Ácido zoledrônico (ZOL) e Alendronato oral (ALN) são usados em infusão anual de 5 mg oral semanal teve efeitos semelhantes no aumento da DMO e na redução da reabsorção óssea em crianças e adolescentes com OI. O ZOL foi superior ao ALN na redução da taxa de fratura clínica. Em média, houve um aumento significativo na alteração percentual da DMO da coluna lombar após 48 semanas de denosumab. Não houve alteração nos parâmetros de mobilidade e nenhum evento adverso grave.

Foi possível obter alguma sistematização e orientações para a condução de intervenções com exercícios físicos, mas são ainda escassas as evidências que suportam a prescrição e a conduta na progressão do treinamento para pessoas com OI. Demonstramos pela primeira vez que a administração sequencial de Células-tronco mesenquimais (MSCs) foi segura e melhorou os parâmetros ósseos e a qualidade de vida dos pacientes com OI ao longo do tratamento celular mais 2 anos de acompanhamento. Além disso, o estudo do mecanismo de ação indicou que a terapia com MSCs provocou uma resposta parácrina pró-osteogênica em pacientes, especialmente perceptível no paciente afetado por OI grave.

A sinalização aumentada de TGF- β é um mecanismo patogênico condutor na OI. A terapia Fresolimumab (Anti TGF- β) pode ser uma potencial terapia específica da doença, com efeitos dependentes da dose na massa óssea e no turnover. O tratamento de longo prazo com neridronato IV tem efeitos positivos na DMO, marcadores de remodelação óssea e risco de fratura com um bom perfil de segurança

DISCUSSÃO

Esta doença é conhecida como "doença do osso cristalino" devido a uma fisiopatologia que torna os ossos muito frágeis. Por causa disso, as fraturas ocorrem novamente em qualquer idade. Outras características clínicas: esclera azulada, dentinogênese imperfeita, surdez, deformidade assimétrica, escoliose. Portaria nº 2.305, de 19/12/2001: aprova o protocolo clínico para o tratamento da OI com pamidronato dissódico no âmbito do SUÍNO. O decreto lista os 10 principais centros de tratamento no Pau-Brasil onde iniciavam o tratamento com Pamidronato dissódico, que reduz a frequência de fraturas (BOTOR M, et al., 2021).

A OI varia de leve a grave. A maioria das pessoas com osteoporose incompleta tem ossos quebradiços e 50 % a 65 % delas perdem a audição. A osteogênese imperfeita faz com que o branco dos olhos de algumas pessoas tenha uma tonalidade azulada. Essa tonalidade azulada aparece porque eles podem ser vistos através das veias sob a esclera anormalmente fina. O branco dos olhos é mais fino do que o normal porque o colágeno não está se formando convenientemente. Dependendo do tipo de osteogênese imperfeita, seu filho pode ter dentes descoloridos e subdesenvolvidos (denominado dentinogênese imperfeita). Às vezes, crianças com OI desenvolvem doenças cardíacas ou pulmonares (BISHOP N, et al., 2013; BORGES CC e OLIVEIRA MNR, 2022).

Tipo I OI é o tipo mais leve. Algumas crianças podem ter apenas sintomas de esclera azulada e dores musculares e articulares construídas por articulações soltas. crianças deste tipo têm um risco aumentado de fraturas na infância. Tipo II OI é o tipo mais grave e é fatal. Os bebês geralmente nascem com muitos ossos quebrados. O crânio é tão macio que pode não proteger o cérebro da pressão na cabeça durante o parto. Esses bebês têm braços e pernas curtos e esclera azulada. Bebês com esse tipo de OI podem morrer antes do nascimento ou nos primeiros dias ou semanas de vida (HOYER-KUHN H, et al., 2016; MARTINS GÊ, et al., 2020).

Tipo III OI é o tipo não fatal mais grave. Este tipo de criança tem uma estatura bastante baixa e uma coluna torta. ossos quebrados frequentes. Esse tipo de fratura causa lesões mínimas, geralmente quando as crianças começam a andar. Essas crianças também têm crânios muito grandes e aparências triangulares realizadas pelo superdesenvolvimento da cabeça e subdesenvolvimento das maçãs do rosto. A deformidade torácica é comum. A cor do branco dos olhos varia. OI tipo IV é um tipo intermediário. Os ossos de crianças desse tipo quebraram facilmente durante a infância, antes da puberdade. Normalmente, a cor da esclera é branca. A criança é baixa. Esse tipo de criança pode se beneficiar do tratamento (HOYER-KUHN H, et al., 2016; VALLE CAR, et al., 2021).

Uma classe de medicamentos chamados bisfosfonatos pode ajudar a fortalecer os ossos e reduzir a dor e as fraturas. Os bisfosfonatos podem ser administrados por via intravenosa (pamidronato) ou oral (alendronato). O tratamento das fraturas é o mesmo das crianças assintomáticas. No entanto, ossos quebrados podem ficar deformados ou parar de crescer. Como resultado, em crianças com fraturas múltiplas O crescimento do corpo pode parar permanentemente e as anormalidades são normais. Os ossos podem precisar de estabilização com hastes metálicas internas. Fisioterapia e terapia ocupacional podem

ajudar a prevenir fraturas e melhorar a função. Mesmo ferimentos leves podem ajudar a prevenir fraturas se você tomar cautelas. Algumas crianças com perda auditiva podem se beneficiar de um implante coclear. (aparelho que transforme ondas sonoras em sinais elétricos que são enviados a eletrodos colocados na orelha interna) (INFANTE A, et al., 2021).

Para pacientes com OI do tipo I: O tratamento com pamidronato mostrou uma taxa anual marginal, porém estatisticamente significativa, de mudança na DMO da coluna lombar L1-L4 desde o início do tratamento de 0,006 gm/cm² /ano e da DMO no quadril total 0,005 gm/cm² /ano, não estatisticamente significativa. O tratamento com bisfosfonatos orais (alendronato e risedronato) também mostrou uma taxa anual marginal e estatisticamente significativa de aumento na DMO da coluna lombar L1 – L4 de 0,004 gm/cm² /ano. O aumento estatisticamente significativo também ocorreu na taxa anual da DMO total do quadril com 0,006 gm/cm² /ano (SONG IW, et al., 2022).

A DMO do colo femoral não apresentou mudanças significativas no grupo do pamidronato com resultado de 0,001 gm/cm²/ano como também no grupo dos bisfosfonatos orais com resultado de -0,009 gm/cm²/ano. No grupo não tratado de pacientes tipo I, não houve mudança significativa na DMO da coluna lombar de L1 – L4 -0,002 gm/cm² /ano, como também na DMO no quadril total -0,005 gm/cm² /ano (SONG IW, et al., 2022).

Para o grupo de pacientes com OI dos tipos III e IV: O tratamento com pamidronato mostrou uma taxa anual crescente de mudança na DMO da coluna lombar L1-L4 de 0,016 gm/cm² /ano. Os bisfosfonatos orais não demonstraram resultados significativos na DMO L1 – L4 0,003 gm/cm² /ano como também para a DMO total do quadril 0,003 gm/cm² /ano. A DMO do colo femoral não apresentou mudanças significativas no grupo do pamidronato com resultado de -0,005 gm/cm² /ano, como também no grupo dos bisfosfonatos orais com resultado de 0,003 gm/cm² /ano (SONG IW, et al., 2022; PILEGGI VN, et al., 2016).

Ao comparar os resultados do tratamento dos bisfosfonatos orais (alendronato e risedronato) versus pamidronato para o aumento na taxa da DMO da coluna lombar (L1-L4), tanto para os pacientes com OI do tipo I (-0,002 gm/cm² /ano) quanto para os dos tipos III e IV (-0,013 gm/cm² /ano), não houve diferença significativa entre os resultados. O mesmo ocorreu nos resultados da DMO total do quadril para os pacientes com OI do tipo I e dos tipos III e IV com 0,001 gm/cm² /ano e -0,009 gm/cm²/ano. Foi mensurada a variação percentual na DMO L1-L4 para pacientes do tipo I e tipo III e IV por tipo de tratamento. Os pacientes do tipo III e IV tratados com pamidronato tiveram uma mudança média de 15,9% (mediana de 7,2%) na DMO L1-L4 ao longo de um período de tratamento de 31 meses, enquanto os pacientes com OI do tipo I apresentaram uma variação média (mediana) de 4,3% (3,6%). No entanto, a resposta média dos pacientes com OI tipo III e IV ao bisfosfonato oral foi maior (6,2%) em comparação com os pacientes com OI do tipo I (3,1%) (SONG IW, et al., 2022; BRIZOLA E, et al., 2017). Uso de bisfosfonatos. Com base na experiência deste tipo de medicamento em adultos com osteoporose para reduzir o risco de fraturas associadas.

O pamidronato intravenoso (IV) foi o fármaco pioneiro e continua sendo o mais amplamente utilizado em pacientes pediátricos, pois crianças pequenas têm dificuldade para engolir formas orais, frequentemente associadas à doença do refluxo gastroesofágico, esofagite e dispepsia. O pamidronato é um medicamento que pertence à classe dos bisfosfonatos de segunda geração, cuja estrutura química principal é pirofosfatos que é o único inibidor natural da reabsorção óssea. Seu uso, sob diferentes regimes de administração, foi baseado em estudos não controlados em formas moderadas a graves de OI. Raros ensaios clínicos randomizados demonstraram o benefício do pamidronato no aumento da DMO, que nem sempre está associado à redução do número de fraturas (IDOLAZZI L, et al., 2017; CAMPANA MB, et al., 2014).

Estudos comparando pamidronato intravenoso (IV) com alendronato oral (IV) não demonstrar superioridade das outras drogas. Houve apenas uma pequena tendência para uma diminuição na frequência de fraturas em ambos os grupos. Esses estudos consideram o uso de alendronato em crianças de 3 anos ou mais com baixa incidência de efeitos colaterais. No entanto, foram realizados em um pequeno número de pacientes (apenas 6 em cada grupo) e aparecem como publicações complementares. Um estudo recente em 2011 avaliou crianças de 4 a 19 anos de idade em um ensaio clínico randomizado comparando alendronato (n = 109) a placebo (n = 30) (D'EUFEMIA P, et al., 2017; MENDES BV, et al., 2022).

Ele mostrou melhorias nas mensurações de densidade óssea e marcadores de reabsorção óssea. Embora não tenha mostrado um efeito positivo nas fraturas durante o estudo de acompanhamento de 2 anos,. Outro estudo em adultos também falhou em demonstrar uma redução na taxa de fraturas. E o grupo alendronato teve efeitos colaterais gastrointestinais superiores mais leves do que o grupo placebo. O único resultado positivo deste último estudo foi o aumento da DMO, também destacado em estudos anteriores (D'EUFEMIA P, et al., 2017; VEILLEUX LN, et al., 2014).

Outros bisfosfonatos de segunda e terceira geração também foram avaliados no tratamento da OI. O risedronato, um bisfosfonato oral de terceira geração, em um estudo randomizado controlado por placebo, não demonstrou melhora na taxa de fraturas e dor óssea, com algum ganho na DMO em pacientes com doença leve. O olpadronato, também um bisfosfonato oral, em um único estudo e com um pequeno número de pacientes, registrou menor taxa de fraturas e melhora na DMO em comparação com o grupo placebo, mas não demonstrou melhora funcional.

No entanto, naquele estudo, havia um número significativo de pacientes com formas leves e os grupos eram heterogêneos, dificultando sua validade externa. Neridronato, que é uma forma de bisfosfonato A administração intravenosa também demonstrou ter melhorias na DMO e redução no total de fraturas no final de 1 ano em comparação com o placebo no estudo não cego. Mas não houve diferença entre os grupos com fraturas vertebrais. Nenhum estudo indica que esses dois últimos medicamentos são superiores a outros bisfosfonatos (PLANTE L, et al., 2016; VARENNA M, et al., 2013).

Embora os bisfosfonatos tenham melhorado a densidade mineral óssea na grande maioria dos estudos revisados, mais pesquisas são necessárias para avaliar se esse resultado se traduz em taxas de fratura reduzidas e melhorias na dor óssea, crescimento e desempenho. na vida do paciente, esses são os verdadeiros objetivos do tratamento. Além disso, algumas questões relacionadas à terapia com bisfosfonatos ainda precisam ser esclarecidas, como a duração do tratamento e seu efeito a longo prazo nos ossos, portanto a indicação deve ser limitada às formas mais graves descritas nos critérios de inclusão (LVF, et al., 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A OI é uma doença rara causada por um defeito na formação do colágeno tipo I, onde os ossos desses pacientes se quebraram com facilidade devido a traumas simples, ou fraturas espontâneas sem causa aparente. A análise de todo o contexto nos faz refletir, através das fontes bibliográficas, que há necessidade de novas publicações, pois a sociedade conhece poucas informações sobre o assunto. Ao nascer, uma criança com osteogênese imperfeita encontra um mundo já existente ao qual deve se adaptar, portanto deve ser estimulada a alcançar o máximo desenvolvimento intelectual. Consequentemente, a criança precisa de uma equipe interdisciplinar que a ajudará ao longo da vida a se desenvolver convenientemente e se adaptar ao meio.

REFERÊNCIAS

1. BISHOP N, et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 2013; 382(9902): 1424–32.
2. BORGES CC e OLIVEIRA MNR. Problemas Internalizantes e Externalizantes de Crianças e Adolescentes com Fibrose Cística. *Psicol cienc prof*, 2022; 42: 233513.
3. BOTOR M, et al. Osteogenesis Imperfecta: Current and Prospective Therapies. *Biomolecules*, 2021; 11(10): 1493.
4. BRIZOLA E, et al. Características clínicas e padrão de fraturas no momento do diagnóstico de osteogênese imperfeita em crianças. *Rev paul pediatr*, 2017; 35(2): 171–177.
5. CAMPANA MB, et al. Exercício na osteogênese imperfeita. *Acta fisiátrica*, 2014; 21(2): 80–86.
6. D'EUFEMIA P, et al. Serum creatine kinase isoenzymes in children with osteogenesis imperfecta. *Osteoporos Int*, 2017; 28(1): 339-346.

7. HÖGLER W, et al. The Effect of Whole-Body Vibration Training on Bone and Muscle Function in Children with Osteogenesis Imperfecta. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2017; 102(8): 2734–43.
8. HOYER-KUHN H, et al. Safety and efficacy of denosumab in children with osteogenesis imperfecta - a first prospective trial. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 2016; 16(1): 24–32.
9. IDOLAZZI L, et al. Treatment with neridronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: Data from open-label, not controlled, three-year Italian study. *Bone*, 2017; 103: 144-149.
10. INFANTE A, et al. Reiterative infusions of MSCs improve pediatric osteogenesis imperfecta eliciting a pro-osteogenic paracrine response: TERCELOI clinical trial. *Clinical and Translational Medicine*, 2021; 11(1).
11. LV F, et al. Ácido zoledrônico versus alendronato no tratamento de crianças com osteogênese imperfeita: um estudo clínico de 2 anos. *Endocr Pract*, 2018; 24(2): 179–188.
12. MARTINS G, et al. Sintomas urinários e intestinais experimentados por crianças com osteogênese imperfeita. *Jornal de Pediatria*, 2020; 96(4): 472–478.
13. MENDES BV, et al. Intervenções não farmacológicas em procedimentos dolorosos com agulhas em crianças: revisão integrativa. *Brazilian Journal Of Pain*, 2022; 5(1).
14. NIJHUIS W, et al. A standard set of outcome measures for the comprehensive assessment of osteogenesis imperfecta. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2021; 16(1).
15. PILEGGI VN, et al. Ângulo de fase e critérios da Organização Mundial da Saúde para avaliação do estado nutricional em crianças com osteogênese imperfeita. *Revista Paulista de Pediatria*, 2016; 34(4): 484–488.
16. PLANTE L, et al. Efeito da suplementação de vitamina D em altas doses na densidade óssea em jovens com osteogênese imperfeita: um estudo controlado randomizado. *Osso*, 2016; 86: 36–42.
17. SONG IW, et al. Targeting TGF- β for treatment of osteogenesis imperfecta. *The Journal of Clinical Investigation*, 2022; 132(7).
18. VALLE CAR, et al. Influência da hipovitaminose D na ocorrência das fraturas. *Rev Bras Ortop*, 2021; 56(06): 784–789.
19. VARENNA M, et al. Tratamento da síndrome de dor regional complexa tipo I com neridronato: um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. *Rheumatology*, 2013; 52(3): 534–542.
20. VEILLEUX LN, et al. Anatomia muscular e função muscular dinâmica na osteogênese imperfeita tipo I. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014; 99(2): 356-362.