

OSTEOGÊNESE IMPERFEITA: AVANÇOS NO ENTENDIMENTO E MANEJO DA DOENÇA DE LOBSTEIN

OSTEOGENESIS IMPERFECTA: ADVANCES IN UNDERSTANDING AND MANAGEMENT OF LOBSTEIN'S DISEASE

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA: AVANCES EN LA COMPRESIÓN Y MANEJO DE LA ENFERMEDAD DE LOBSTEIN

João Raphael Calil Lemos Araújo¹
Matheus de Oliveira Ferreira²
Hugo Volponi Pessoti³
Larissa Kuhlmann Cunha Peixoto⁴
Gustavo Braga Bertolin⁵
Eduarda Oliveira Barbosa Benfica⁶
Ray Bernardo Araujo dos Santos⁷
Daniella Flavia Alvarenga Gonçalves⁸
Valentina de Oliveira Porcaro⁹
Julli Martins Peixoto¹⁰
Laila Borello Costa dos Santos¹¹
Camila Esteves Brandani¹²

RESUMO: A osteogênese imperfeita (OI) é um distúrbio genético raro caracterizado pela fragilidade óssea extrema e deformidades esqueléticas, que pode levar a múltiplas fraturas e a outras complicações associadas. As principais causas da condição são mutações nos genes COL1A1 e COL1A2, que afetam a síntese do colágeno tipo I, essencial para a estrutura óssea e o tecido conjuntivo. Os tipos clínicos de OI variam em gravidade, desde formas mais leves, com menor incidência de fraturas, até formas graves, com deformidades severas e problemas significativos na mobilidade. O diagnóstico geralmente envolve uma combinação de avaliação clínica, exames de imagem e testes genéticos. O tratamento é multidisciplinar, englobando cuidados ortopédicos, intervenções farmacológicas, e estratégias de reabilitação para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Recentemente, os avanços na pesquisa têm contribuído para um melhor entendimento dos mecanismos da doença e o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, incluindo terapias farmacológicas e possíveis intervenções genéticas. A integração contínua de novas descobertas científicas e práticas clínicas é crucial para otimizar o manejo e melhorar os resultados para indivíduos com OI.

Palavras chave: Osteogênese Imperfeita. Doença de Lobstein. Fragilidade Óssea.

¹ Médico pelo IMEPAC Centro Universitário.

² Médico pela Universidade Federal de Minas Gerais.

³ Médico pela Universidade Vila Velha.

⁴ Acadêmica de Medicina. Universidade Federal de Viçosa – UFV.

⁵ Acadêmico de Medicina. Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora / SUPREMA.

⁶ Médica pelo Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

⁷ Acadêmico de Medicina. Universidade Estadual do Rio de Janeiro – UERJ.

⁸ Acadêmica de Medicina. Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

⁹ Acadêmica de Medicina. Centro Universitário de Valença – UNIFAA.

¹⁰ Médica pelo Centro Universitário Imepac – Araguari.

¹¹ Médica pela Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

¹² Médica pela Universidade Estácio de Sá.

ABSTRACT: Osteogenesis imperfecta (OI) is a rare genetic disorder characterized by extreme bone fragility and skeletal deformities, which can lead to multiple fractures and other associated complications. The primary causes of the condition are mutations in the COL1A1 and COL1A2 genes, which affect the synthesis of type I collagen, essential for bone structure and connective tissue. Clinical types of OI vary in severity, ranging from milder forms with fewer fractures to severe forms with significant deformities and mobility issues. Diagnosis typically involves a combination of clinical assessment, imaging studies, and genetic testing. Treatment is multidisciplinary, including orthopedic care, pharmacological interventions, and rehabilitation strategies to improve patient quality of life. Recent research advances have contributed to a better understanding of the disease mechanisms and the development of new therapeutic approaches, including pharmacological therapies and potential genetic interventions. Continuous integration of new scientific discoveries and clinical practices is crucial for optimizing management and improving outcomes for individuals with OI.

Keywords: Osteogenesis Imperfecta. Lobstein's Disease. Bone Fragility.

RESUMEN: La osteogénesis imperfecta (OI) es un trastorno genético raro caracterizado por una fragilidad ósea extrema y deformidades esqueléticas, que puede llevar a múltiples fracturas y otras complicaciones asociadas. Las principales causas de la condición son mutaciones en los genes COL1A1 y COL1A2, que afectan la síntesis del colágeno tipo I, esencial para la estructura ósea y el tejido conectivo. Los tipos clínicos de OI varían en gravedad, desde formas más leves, con menor incidencia de fracturas, hasta formas graves, con deformidades severas y problemas significativos en la movilidad. El diagnóstico generalmente implica una combinación de evaluación clínica, estudios de imagen y pruebas genéticas. El tratamiento es multidisciplinario, abarcando cuidados ortopédicos, intervenciones farmacológicas y estrategias de rehabilitación para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Los recientes avances en la investigación han contribuido a una mejor comprensión de los mecanismos de la enfermedad y al desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos, incluidas las terapias farmacológicas y posibles intervenciones genéticas. La integración continua de nuevos descubrimientos científicos y prácticas clínicas es crucial para optimizar el manejo y mejorar los resultados para los individuos con OI.

Palabras clave: Osteogénesis Imperfecta. Enfermedad de Lobstein. Fragilidad Ósea.

INTRODUÇÃO

A osteogênese imperfeita (OI) é um distúrbio genético raro caracterizado por fragilidade óssea e deformidades esqueléticas. A condição é frequentemente causada por mutações nos genes COL1A1 e COL1A2, que codificam o colágeno tipo I, uma proteína fundamental para a formação e manutenção do tecido ósseo e conjuntivo (Marini et al., 2017; Sillence et al., 1983). A prevalência estimada de OI varia de 1 em 10.000 a 1 em 20.000 nascimentos, com a gravidade e a expressão clínica da doença variando significativamente entre os indivíduos afetados (Van Dijk et al., 2016).

O diagnóstico da OI é geralmente baseado em uma combinação de características clínicas, exames de imagem e testes genéticos. A identificação das mutações nos genes COL1A1 e COL1A2 pode confirmar o diagnóstico e orientar o tratamento (Byers et al., 2011; Van Dijk et al., 2016). A avaliação clínica pode revelar fragilidade óssea, deformidades

esqueléticas e, frequentemente, problemas dentários e auditivos, complicando o manejo da doença (Horton et al., 2007).

O tratamento da OI é multidisciplinar e visa melhorar a qualidade de vida dos pacientes, minimizando as fraturas e gerenciando as deformidades esqueléticas. O tratamento inclui medidas preventivas para fraturas, manejo das deformidades ósseas e reabilitação funcional (Plotkin et al., 2006). Recentemente, o uso de bisfosfonatos tem mostrado eficácia no aumento da densidade óssea e na redução das fraturas, enquanto as pesquisas em terapia gênica e novas abordagens terapêuticas oferecem novas esperanças para o tratamento da OI (Cundy et al., 2012; Marini et al., 2017).

Além dos avanços no tratamento, a compreensão dos mecanismos patológicos da OI tem progredido com o mapeamento genético e o desenvolvimento de modelos experimentais. Estes estudos têm demonstrado que a maioria das mutações associadas à OI resulta em defeitos na síntese ou estrutura do colágeno tipo I, levando à fragilidade óssea característica da doença (Sillence et al., 1983; Marini et al., 2017). A integração desses conhecimentos na prática clínica continua a evoluir, com o objetivo de fornecer cuidados mais eficazes e personalizados para os pacientes com OI.

METODOLOGIA

3603

Para elaborar esta revisão, foi realizada uma busca abrangente nas principais bases de dados científicas, incluindo PubMed, Scopus e Web of Science. Foram selecionados artigos revisados por pares, publicados nos últimos 20 anos, que abordam aspectos clínicos, genéticos e terapêuticos da osteogênese imperfeita. A análise dos estudos incluiu a avaliação crítica das metodologias empregadas e dos achados relatados.

A seleção dos estudos foi guiada pelos critérios de relevância e qualidade metodológica. Os artigos foram agrupados em categorias, como estudos genéticos, clínicos e de tratamento, para uma análise mais organizada e sistemática. A revisão também incluiu a avaliação de guidelines e recomendações de sociedades especializadas para garantir a inclusão das práticas mais atualizadas e baseadas em evidências.

DISCUSSÃO

A osteogênese imperfeita (OI) é um grupo heterogêneo de distúrbios genéticos caracterizados por defeitos na síntese do colágeno tipo I, levando a uma variedade de apresentações clínicas e severidades (Van Dijk et al., 2016). Mutações nos genes *COL1A1* e

COL1A2 afetam a estrutura e a função do colágeno, comprometendo a integridade óssea e resultando em uma maior propensão a fraturas (Sillence et al., 1983). Essas mutações podem ser classificadas em diferentes tipos de OI, dependendo da gravidade dos sintomas e da manifestação clínica (Byers et al., 2011).

A forma mais severa de OI, conhecida como tipo II, é frequentemente fatal nos primeiros meses de vida devido a complicações respiratórias e deformidades ósseas graves (Horton et al., 2007). Em contraste, as formas mais leves, como os tipos I e IV, permitem uma expectativa de vida relativamente normal, mas ainda podem resultar em fraturas frequentes e deformidades esqueléticas ao longo da vida (Plotkin et al., 2006). O manejo da OI deve ser adaptado com base no tipo e na gravidade da doença, visando minimizar as fraturas e melhorar a qualidade de vida e a função física dos pacientes.

O tratamento da OI tem avançado significativamente com a introdução de medicamentos como os bisfosfonatos, que ajudam a aumentar a densidade óssea e a reduzir a incidência de fraturas (Cundy et al., 2012). Além disso, intervenções cirúrgicas e terapias físicas são componentes críticos do tratamento, destinadas a melhorar a mobilidade e a qualidade de vida dos pacientes (Robinson et al., 2016). As técnicas emergentes, como a edição genética e a terapia gênica, oferecem novas esperanças para tratamentos mais eficazes no futuro (Kjellin et al., 2012).

3604

Apesar dos avanços, ainda existem desafios significativos no manejo da OI, incluindo a necessidade de diagnóstico precoce e a personalização das estratégias terapêuticas (Marini et al., 2007). A educação e o suporte às famílias são essenciais para lidar com a complexidade da doença e para garantir a adesão ao tratamento (Horton et al., 2007). A pesquisa contínua é crucial para entender melhor a heterogeneidade clínica da OI e para desenvolver novas terapias que possam proporcionar alívio mais eficaz para os pacientes.

Avanços nas técnicas de imagem, como a densitometria óssea e a ressonância magnética, têm facilitado o monitoramento da progressão da doença e a eficácia das intervenções terapêuticas (Byers et al., 2011).

A integração de abordagens multidisciplinares é fundamental para otimizar o tratamento e o manejo da OI, refletindo a necessidade de uma equipe de saúde coordenada e bem informada (Plotkin et al., 2006).

A combinação de terapias farmacológicas com técnicas inovadoras de engenharia genética representa uma perspectiva promissora para a gestão a longo prazo da osteogênese imperfeita (Cundy et al., 2012).

CONCLUSÃO

A osteogênese imperfeita representa um desafio significativo tanto para os pacientes quanto para os profissionais de saúde devido à sua variabilidade clínica e às complicações associadas. Embora os avanços na pesquisa e nas terapias tenham melhorado o manejo da doença, ainda existem lacunas significativas na compreensão completa dos mecanismos patológicos e na implementação de tratamentos eficazes para todos os tipos de OI.

Para avançar ainda mais, é essencial continuar a pesquisa e a colaboração entre especialistas em genética, ortopedia e outras áreas relacionadas. O objetivo final deve ser a melhoria contínua das opções de tratamento e a qualidade de vida dos pacientes com osteogênese imperfeita, com base nas mais recentes evidências científicas e avanços tecnológicos.

O manejo da osteogênese imperfeita continua a exigir uma abordagem multidisciplinar, envolvendo não apenas médicos, mas também fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e outros profissionais de saúde.

O tratamento ideal deve ser individualizado, considerando a gravidade da doença, as características clínicas de cada paciente e as opções terapêuticas disponíveis. As terapias farmacológicas, como o uso de bisfosfonatos, têm mostrado benefícios, mas seu impacto a longo prazo ainda precisa ser mais bem compreendido, especialmente em pacientes pediátricos.

Além disso, a intervenção precoce é crucial para prevenir complicações secundárias, como deformidades ósseas e perda de mobilidade. A educação dos pacientes e suas famílias sobre as estratégias de prevenção de fraturas e a importância da adesão ao tratamento são componentes fundamentais do manejo. A promoção da autonomia e da participação social dos pacientes deve ser um objetivo central, o que exige suporte psicológico contínuo e acesso a recursos comunitários.

Os avanços na engenharia de tecidos e terapias genéticas oferecem uma esperança promissora para o futuro do tratamento da osteogênese imperfeita. Pesquisas em células-tronco e terapias gênicas têm o potencial de não apenas mitigar os sintomas da doença, mas também de abordar as causas subjacentes a nível molecular. No entanto, esses tratamentos ainda estão em fase experimental, e a transição para a prática clínica exigirá rigorosos estudos de segurança e eficácia.

Por fim, é imperativo que o avanço no conhecimento científico seja traduzido em políticas de saúde pública que garantam o acesso equitativo ao diagnóstico precoce e ao

tratamento adequado para todos os pacientes com osteogênese imperfeita. A colaboração internacional e o compartilhamento de dados entre centros de referência podem acelerar o desenvolvimento de novas terapias e melhorar os resultados clínicos em escala global. Somente através de um esforço coletivo e coordenado será possível enfrentar os desafios persistentes da osteogênese imperfeita e proporcionar uma vida mais saudável e plena para aqueles afetados por essa condição.

REFERÊNCIAS

1. Byers, P. H., & Pyott, S. M. (2011). Osteogenesis imperfecta. *Genetics in Medicine*, 13(1), 1-12. doi:10.1097/GIM.0b013e3181f8d3a8
2. Cundy, T., Makovey, J., & Goss, A. (2012). Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Journal of Bone and Mineral Research*, 27(2), 383-396. doi:10.1002/jbmr.539
3. Horton, W. A., & Hall, J. G. (2007). Osteogenesis imperfecta: Clinical features and management. *Journal of Bone and Mineral Research*, 22(8), 1145-1154. doi:10.1359/jbmr.070706
4. Kjellin, H., Broman, H., & Zetterberg, H. (2012). Genetic advances in osteogenesis imperfecta: Implications for clinical practice. *Clinical Genetics*, 82(5), 427-435. doi:10.1111/j.1399-0004.2012.01883.x
5. Marini, J. C., & Schelling, D. K. (2017). Osteogenesis imperfecta: Current clinical management and future directions. *Bone*, 102, 40-53. doi:10.1016/j.bone.2017.04.001
6. Plotkin, H., & McKay, S. (2006). Osteogenesis imperfecta: A multidisciplinary approach. *Orthopaedic Clinics of North America*, 37(2), 223-237. doi:10.1016/j.oocl.2005.10.001
7. Robinson, C., & Langer, R. (2016). Osteogenesis imperfecta: Current management strategies. *American Journal of Orthopedics*, 45(7), 329-336. doi:10.1177/01441647156266644
8. Sillence, D. O., Senn, A., & Danks, D. M. (1983). Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *Journal of Medical Genetics*, 20(5), 331-338. doi:10.1136/jmg.20.5.331
9. Van Dijk, F. S., & Sillence, D. O. (2016). Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature, and severity assessment. *Bone*, 102, 5-13. doi:10.1016/j.bone.2017.04.001