

OSTEOGENESIS IMPERFECTA E TERAPÊUTICA COM PAMIDRONATO

A.Gusmão⁽¹⁾, G. Caldas⁽²⁾, P. Lopes⁽²⁾, C. Escalda⁽³⁾, N. Craveiro Lopes⁽³⁾, A. Alcobia⁽¹⁾

⁽¹⁾Serviços Farmacêuticos; ⁽²⁾Serviço de Pediatria; ⁽³⁾Serviço de Ortopedia – Hospital Garcia de Orta

Introdução

A *osteogenesis imperfecta* (OI) é uma doença hereditária do tecido conjuntivo com alteração quantitativa e qualitativa do colagénio tipo I, autossómica dominante (85% dos casos), associada clinicamente a osteoporose grave, fragilidade óssea, queixas algícas crónicas e limitação da mobilidade que atinge cerca de 4/100 000 nados vivos.

Nas formas mais graves da doença, os ossos apresentam-se deformados e a maioria dos doentes com OI apresenta várias alterações físicas como baixa estatura, macrocefalia, escleróticas azuis, dentinogénese imperfeita, perda de audição e ainda complicações neurológicas e pulmonares.

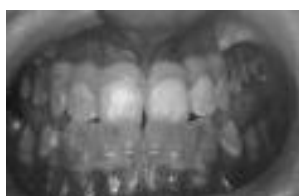
Não existe qualquer distribuição preferencial da OI por género, raça ou grupo étnico.

David Silience formulou em 1979 a classificação dos diferentes tipos de OI. É uma classificação baseada em parâmetros clínicos e radiológicos uma vez que as alterações a nível do colagénio tipo I ainda não eram conhecidas nessa data. Actualmente conhecem-se sub-tipos do tipo IV e novos tipos V e VI de OI baseados nas diferentes alterações genéticas que originam alterações no colagénio mas continua a utilizar-se a classificação clássica.

Classificação de Silience (1979)

- Tipo I:** mais comum; menos grave; escleróticas azuis; otoesclerose precoce; alt. quantitativa col. tipo I
- Tipo II:** letal
- Tipo III:** muito grave; múltiplas fracturas; deformidades ósseas progressivas; alt. qualitativa col. tipo I
- Tipo IV:** gravidade intermédia; alt. qualitativa col. tipo I

A: Sem dentinogénese imperfeita B: Com dentinogénese imperfeita



Dentinogénese imperfeita



Osteogenesis imperfecta
Tipo III-A

Esta patologia não tem cura pelo que é necessário implementar programas de prevenção e controle dos sinais e sintomas (queixas algícas e a ocorrência de fracturas) assim como promover o desenvolvimento da massa óssea e da força muscular para maximizar as capacidades de mobilidade independente.

A capacidade dos bifosfonatos de inibir a reabsorção óssea fez deste grupo de fármacos os adjuvantes de eleição na terapêutica das formas graves de *osteogenesis imperfecta*, sendo o pamidronato o fármaco mais utilizado em idades pediátricas.

Os bifosfonatos são compostos sintéticos análogos do pirofosfato que actuam, fundamentalmente,

sobre os osteoclastos, sendo inibidores da reabsorção óssea.

Não se depositam nos tecidos moles, sendo absorvidos, preferencialmente, pelo osso.

Apresentam uma vida média plasmática de cerca de 50 minutos e a deposição no osso pode ser de vários anos. Não são metabolizados *in vivo*, sendo excretados por via urinária.

O pamidronato não interfere com o crescimento ósseo e pode ser utilizado em todas as idades por períodos de tempo prolongados.

Os efeitos secundários mais frequentes são uma síndrome gripal transitória após a primeira administração e reacções inflamatórias locais.

(Continua na pág. 10)

OSTEOGENESIS IMPERFECTA E TERAPÊUTICA COM PAMIDRONATO

(Continuação da página 7)

Objectivo

O objectivo deste trabalho é a caracterização da população pediátrica seguida nos Serviços de Pediatria e Ortopedia do Hospital Garcia de Orta com *Osteogenesis imperfecta* e avaliação do tratamento com pamidronato.

Métodos

Análise retrospectiva dos processos clínicos e grelha de monitorização do protocolo de administração de pamidronato a crianças com *Osteogenesis imperfecta* tratadas no Hospital Garcia de Orta em regime de Hospital de Dia, desde Setembro de 1998 até Setembro de 2002.

Protocolo terapêutico com pamidronato

Ciclos de 3 dias, de 4 / 4 meses
1 mg/kg/dia, administração endovenosa (dose máx: 60 mg/dia)
Diluição na concentração máxima de 0,1 mg/ml
(não diluir em solutos contendo cálcio)
Perfusão lenta durante 3 - 5 horas

Durante o tratamento são avaliados:

- Parâmetros somatométricos e crescimento linear
- Grau de mobilidade
- Frequência de fracturas
- Queixas algicas e necessidade de analgesia
- Efeitos secundários
- Densitometria óssea anual

Resultados

Nº de doentes – 11 (4 masculino; 7 feminino)

Doentes	Tipo OI	Idade	História familiar	Início do Pamidronato	Nº ciclos
Tiago	III A	9	Não	Dez 98	13
David	IV B	10	Mãe	Maio 99	5
Cátia	III A	9	Não	Nov 99	9
Marisa	IV A	9	Mãe	Jan 00	8
Joana	I A	8	Mãe	Abril 00	7
Tomas	I A	15	Mãe e Irmã	Maio 00	7
Telma	I A	7	Mãe	Julho 00	7
Amélia	I B	10	Não	Ago 00	7
Rute	I A	7	Mãe e Irmão	Set 00	6
Vitor	I A	14	Pai, Avô e 2 Irmãos	Out 01	4
Liliana	IV B	10	Mãe e tios maternos	Abril 02	2

Tabela 1

• 10 •

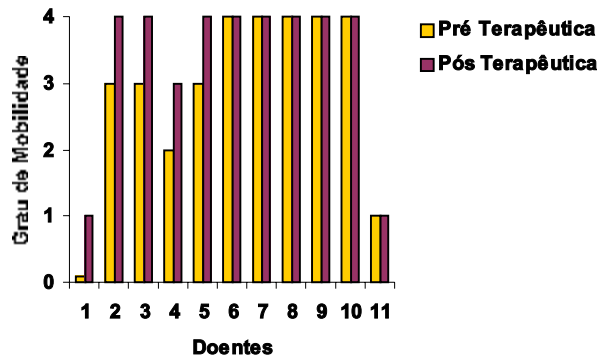
	Grau de mobilidade - Doentes 1a11										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Pré Terapêutica	0,1	3	3	2	3	4	4	4	4	4	1
Pós Terapêutica	1	4	4	3	4	4	4	4	4	4	1

Tabela 2

(Continua na pág. 13)

OSTEOGENESIS IMPERFECTA E TERAPÊUTICA COM PAMIDRONATO

(Continuação da página 10)

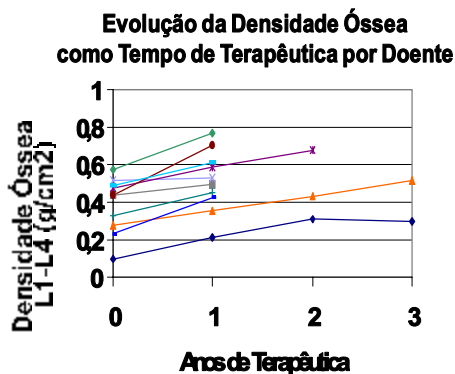


Grau de mobilidade

- 0 – Cadeira de rodas
- 1 – Sem mobilidade funcional
- 2 – Anda no domicílio, com apoio
- 3 – Anda distâncias curtas, com ou sem apoio
- 4 – Independência funcional

anos de terapêutica	Densidade óssea L1-L4 (g/cm ²) - Doentes 1 a 10									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ano 0	0,094	0,437	0,28	0,519	0,48	0,44	0,328	0,231	0,49	0,572
Ano 1	0,211	0,498	0,352	0,531	0,59	0,706	0,449	0,425	0,612	0,77
Ano 2	0,312		0,435		0,678					

Tabela 3



- Diminuição das queixas álgicas
- Aumento da mobilidade
- Diminuição do número de fracturas
- Aumento da densidade óssea
- Manutenção da velocidade de crescimento
- Ausência de efeitos secundários relevantes

A administração cíclica de pamidronato parece constituir um adjuvante eficaz na terapêutica das crianças com formas graves de *Osteogenesis imperfecta*.

Verificou-se em todas as crianças uma diminuição das queixas álgicas com conseqüente diminuição de recurso a terapêutica analgésica.

Em nove das crianças estudadas não ocorreram novas fracturas desde o início da terapêutica com pamidronato e nas outras duas verificou-se uma franca redução da sua frequência.

Os efeitos secundários associados à terapêutica não foram significativos.

CONCLUSÕES

Neste grupo de 11 crianças estudadas podemos constatar:

Enquanto não existirem ensaios em população pediátrica que permitam efectuar alterações do protocolo com garantia de segurança e eficácia, o pamidronato continua a ser o fármaco de referência para a terapêutica desta patologia em **Pediatria**.

Bibliografia: Glorieux F H, Bishop N, Plotkin H, Chabot G., Lanoue G, Travers R. 1998 Cyclical pamidronate therapy in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med.* 339:947-952.

Fleisch H. 1998 Biphosphonates: mechanism of action. *Endocr Ver.* 19:80-100.