



Universidade de Brasília - Hospital Universitário de Brasília
Faculdade de Medicina
Área da Medicina da Criança e do Adolescente
Programa de Residência Médica em Endocrinologia Pediátrica

Juliana Cavalcante de Deus

**AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA HIPOCALCEMIA
APÓS INFUSÃO INTRAVENOSA DE PAMIDRONATO DISSÓDICO
EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA**

Brasília
2024

JULIANA CAVALCANTE DE DEUS

**AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA HIPOCALCEMIA
APÓS INFUSÃO INTRAVENOSA DE PAMIDRONATO DISSÓDICO
EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA**

Trabalho de Conclusão do Programa de Residência Médica em Endocrinologia Pediátrica apresentado à Universidade de Brasília / Hospital Universitário de Brasília (UnB-HUB/EBSERH), como requisito parcial para obtenção de título de especialista em Endocrinologia Pediátrica.

Professor Orientador: Prof. Dr. Luiz Claudio Gonçalves de Castro

Brasília

2024

DD486a Deus, Juliana Cavalcante de
Avaliação de fatores de risco para hipocalcemia após
infusão intravenosa de pamidronato dissódico em pacientes
pediátricos com osteogênese imperfeita / Juliana Cavalcante
de Deus; orientador Luiz Claudio Gonçalves de Castro. --
Brasília, 2024.
56 p.

Monografia (Graduação - Residência Médica em
Endocrinologia Pediátrica) -- Universidade de Brasília,
2024.

1. Osteogênese Imperfeita. 2. Hipocalcemia. 3.
Pamidronato dissódico. 4. Pediatria. 5. Fatores de risco. I.
Castro, Luiz Claudio Gonçalves de, orient. II. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Juliana Cavalcante de Deus

AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA HIPOCALCEMIA APÓS INFUSÃO INTRAVENOSA DE PAMIDRONATO DISSÓDICO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

Trabalho de Conclusão da Residência Médica em Endocrinologia Pediátrica apresentado à Universidade de Brasília - Hospital Universitário de Brasília - UnB HUB/EBSERH, como requisito parcial para obtenção de título de especialista em Endocrinologia Pediátrica

Comissão Examinadora

Dra. Fernanda Sousa Cardoso Lopes
Hospital Universitário de Brasília / Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
Mestre pela Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

Dra. Elisa de Oliveira Naves
Centro de Pesquisa Clínica do Brasil

Professor Dr. Luiz Claudio Gonçalves de Castro (Orientador)
Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

Brasília, 26 de fevereiro de 2024.

RESUMO

Introdução: A osteogênese imperfeita (OI) é uma condição genética rara do tecido conjuntivo caracterizada por graus variados de fragilidade óssea e vulnerabilidade a fraturas. O tratamento para os pacientes com as formas moderadas e graves de OI utilizado no Setor de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário de Brasília (HUB) é a infusão intravenosa cíclica com pamidronato dissódico. A hipocalcemia é um potencial efeito adverso do medicamento, apesar de pouco frequente. Nos últimos anos vem-se observando um aumento no número de pacientes que apresentam hipocalcemia após a infusão do pamidronato em nosso serviço. **Objetivos:** Descrever o número de pacientes com OI acompanhados no HUB que apresentaram hipocalcemia após infusão de pamidronato no período de novembro de 2022 a novembro de 2023 e avaliar potenciais fatores de risco para essa situação. **Métodos:** Estudo observacional com braços retrospectivo e transversal. Os dados clínicos (sexo, idade no momento do exame, tipo de OI, idade ao diagnóstico, tempo de tratamento com pamidronato, número de fraturas) e bioquímicos (cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, 25-OH-Vitamina D e PTH) dos pacientes foram resgatados de seus registros médicos e um questionário sobre padrão de ingestão de alimentos fontes de cálcio e tempo de exposição à luz solar foi aplicado aos pais ou responsáveis. As variáveis clínicas e bioquímicas foram analisadas e correlacionadas. **Resultados:** Trinta e três pacientes (19 do sexo feminino) participaram do estudo. Média de idade atual $10,1 \pm 3,8$ anos, média de idade ao diagnóstico de OI $2,4 \pm 3,2$ anos, média de tempo de tratamento com pamidronato $7,1 \pm 4,5$ anos. Ocorreu hipocalcemia em 20% (20/87) das infusões, em 14/33 (42,4%) dos pacientes, sendo 60% dos episódios leves e todos assintomáticos. A ingestão dietética diária de cálcio foi abaixo da recomendada para as respectivas faixas etárias dos pacientes. A calcemia pré-infusão de pamidronato foi a única variável encontrada que mostrou diferença significativa ($p=0,047$) entre os pacientes que apresentaram episódios de hipocalcemia e os que não apresentaram. Houve correlação moderada positiva ($r=0,5$, $p=0,004$) entre calcemia pré-infusão e calcemia pós-infusão, e entre 25(OH)Vitamina D e calcemia pré-infusão ($r=0,432$, $p=0,012$). Não se encontrou correlação entre ocorrência de hipocalcemia e variáveis clínicas dos pacientes. **Conclusão.** Neste estudo, observou-se ocorrência de hipocalcemia pós-infusão de pamidronato maior que a descrita em outros estudos, mas não se encontrou correlação entre as variáveis clínicas analisadas e hipocalcemia. Houve correlação positiva entre calcemia pré e calcemia pós-infusão e entre 25(OH)Vitamina D e calcemia pré-infusão. Observou-se um perfil de baixa ingestão de alimentos fontes de cálcio no grupo estudado, mais importante no grupo de adolescentes.

Palavras-chave: osteogênese imperfeita; pediatria; pamidronato; hipocalcemia; fatores de risco.

ABSTRACT

Introduction: Osteogenesis imperfecta (OI) is a rare genetic condition of connective tissue characterized by varying degrees of bone fragility and vulnerability to fractures. The treatment for patients with moderate and severe forms of OI used in the Pediatric Endocrinology Department of the University Hospital of Brasília (HUB) is cyclic intravenous infusion with disodium pamidronate. Hypocalcemia is a potential adverse effect of the drug, although it is uncommon. In recent years, there has been an increase in the number of patients presenting with hypocalcemia after pamidronate infusion in our service. **Objectives:** To describe the number of patients with OI followed up at HUB who presented hypocalcemia after pamidronate infusion between November 2022 and November 2023 and to evaluate potential risk factors for this situation. **Methods:** Observational study with retrospective and cross-sectional arms. The patients' clinical data (sex, age at the time of examination, type of OI, age at diagnosis, length of treatment with pamidronate, number of fractures) and biochemical data (calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, 25-OH-Vitamin D and PTH) were retrieved from their medical records and a questionnaire on pattern of calcium-source food intake and length of exposure to sunlight was administered to parents or guardians. Clinical and biochemical variables were analyzed and correlated. **Results:** Thirty-three patients (19 females) took part in the study. Mean current age was 10.1 ± 3.8 years, mean age at diagnosis of OI was 2.4 ± 3.2 years, mean time of treatment with pamidronate was 7.1 ± 4.5 years. Hypocalcemia occurred in 20% (20/87) of the infusions, in 14/33 (42.4%) of the patients, 60% of the episodes being mild and all asymptomatic. The daily dietary intake of calcium was below that recommended for the respective age groups of the patients. Pre-infusion calcemia was the only variable found to show a significant difference ($p=0.047$) between patients who had episodes of hypocalcemia and those who did not. There was a moderate positive correlation ($r=0.5$, $p=0.004$) between pre-infusion calcemia and post-infusion calcemia, and between 25(OH)Vitamin D and pre-infusion calcemia ($r=0.432$, $p=0.012$). No correlation was found between the occurrence of hypocalcemia and the patients' clinical variables. **Conclusion.** In this study, there was a higher occurrence of hypocalcemia after pamidronate infusion than that described in other studies, but no correlation was found between the clinical variables analyzed and hypocalcemia. There was a positive correlation between pre- and post-infusion calcemia and between 25(OH)Vitamin D and pre-infusion calcemia. A profile of low intake of food sources of calcium was observed in the group studied, particularly in the adolescent group.

Keywords: osteogenesis imperfecta; pediatrics; pamidronate; hypocalcemia

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

Figura 1 – Estrutura do colágeno.....	13
Figura 2 – Paciente com osteogênese tipo IV e esclera azulada	17
Figura 3 – Paciente com dentinogênese imperfeita tipo I	17
Figura 4 – Pacientes com OI tipo 3 e fenótipo característico	17
Figura 5 – Aspectos radiográficos de pacientes com OI	19
Figura 6 – Paciente com OI e haste telescópica	20
Figura 7 – Correlação entre o cálcio pré-infusão e cálcio pós-infusão.....	36
Figura 8 – Correlação entre 25-OH-Vitamina D basal e cálcio pré-infusão	36

Quadros

Quadro 1 – Classificação clínica da Osteogênese Imperfeita.....	14
Quadro 2 – Classificação genética da OI de acordo com o OMIM.....	15

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Ensaio laboratoriais e valores de referência dos metabólitos analisados no estudo.....	30
Tabela 2 – Dados clínico-demográficos do grupo estudado.....	32
Tabela 3 – Características bioquímicas do grupo estudado.....	33
Tabela 4 – Concentrações séricas de cálcio pré e pós-infusão, categorizadas pelo sexo	33
Tabela 5 – Episódios totais de hipocalcemia agrupados pela gravidade	34
Tabela 6 – Características dos pacientes de acordo com a ocorrência de hipocalcemia	34
Tabela 7 – Características clínicas dos pacientes com hipocalcemia recorrente.....	35
Tabela 8 – Comparação de cálcio pré-infusão de acordo com a idade.....	35
Tabela 9 – Quantidade de cálcio dietético ingerido, de acordo com a faixa etária	36
Tabela 10 – Tempo de exposição solar pelos pacientes do grupo estudado.....	37
Tabela 11 – Frequência de discussão com a equipe sobre orientação quanto à ingestão de cálcio e exposição solar durante as internações.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADAMTS- Desintegrina e metaloproteinase com trombospondina

AD- Autossômico dominante

AR- Autossômico recessivo

BMP1- Proteína morfogenética do osso 1

CROI -Centro de Referência em Osteogênese Imperfeita

CRTAP- Proteína associada a cartilagem

FAL- Fosfatase alcalina

HUB- Hospital Universitário de Brasília

LH1- Lisil hidroxilase 1

LH2- Lisil hidroxilase 2

OI- Osteogênese Imperfeita

PTH- Paratormônio

P3H1- Prolil-3-hidroxilase 1

UCA- Unidade da Criança e do Adolescente

XLR- Recessivo ligado ao X

PIIB-Peptidil-prolil isomerase B

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 FISIOPATOLOGIA	13
2.2 CLASSIFICAÇÃO	14
2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	16
2.4 DIAGNÓSTICO DA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA	18
2.5 TRATAMENTO DO PACIENTE COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA	19
2.5.1 Reações adversas à infusão intravenosa cíclica de pamidronato	23
3 JUSTIFICATIVA	25
4 HIPÓTESE DO ESTUDO	26
5 OBJETIVOS	27
5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	27
5.1 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	27
6 METODOLOGIA	28
6.1 DESENHO DO ESTUDO E ASPECTOS ÉTICOS	28
6.2 PARTICIPANTES DOS ESTUDO	29
6.3 MÉTODOS	29
6.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
7 RESULTADOS	32
8 DISCUSSÃO	38
9 CONCLUSÃO	43
REFERÊNCIAS	44
APÊNDICES	48
APÊNDICE 1- QUESTIONÁRIO	48
APÊNDICE 2- TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	50
APÊNDICE 3- TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO-VIRTUAL	51
APÊNDICE 4- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	52
APÊNDICE 5- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO-VIRTUAL	54
ANEXO	56
ANEXO 1- FOLHA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	56

1 INTRODUÇÃO

A osteogênese imperfeita (OI) é uma condição genética rara do tecido conjuntivo que afeta primariamente o tecido ósseo e clinicamente caracterizada por graus variados de fragilidade óssea e vulnerabilidade a fraturas aos mínimos traumas. Os indivíduos afetados também podem apresentar manifestações extra esqueléticas em gravidade variável, como esclera azulada, dentinogênese imperfeita, frouxidão ligamentar e perda auditiva após o final da primeira década de vida (Forlino; Marini, 2016; Marini et al., 2017). A OI decorre de mutações com perda de função nos genes que codificam o colágeno tipo 1 (*COL1A1* e *COL1A2*), correspondendo a cerca de 85 a 90% dos casos, ou em genes que codificam proteínas envolvidas na estabilização do colágeno tipo 1, como *CRTAP*, *P3H1*, *PP1B*, *SERPINF1*, entre outros, correspondendo ao restante dos casos. Sua incidência estimada é de 1 em cada 10.000 a 20.000 nascidos vivos, sem preferência por sexo ou etnia (Thomas; Dimeglio, 2016; Marini et al., 2017).

Até o momento ainda não há cura para essa condição e o tratamento de suporte se baseia em intervenções não farmacológicas (como fisioterapia, orientações de educadores físicos e cirurgias ortopédicas corretivas) e farmacológicas, com o objetivo de diminuir a dor, o número de fraturas, melhorar a mobilidade e a qualidade de vida do paciente (Tournis; Dede, 2018).

O tratamento farmacológico preconizado pelo Ministério da Saúde através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - PCDT (Brasil, Ministério Da Saúde, 2022) e realizado no Hospital Universitário de Brasília (HUB) consiste na infusão intravenosa cíclica de pamidronato dissódico, uma droga da classe dos bisfosfonatos, antirreabsortivos ósseos que promovem a diminuição da atividade dos osteoclastos. O objetivo do tratamento farmacológico é diminuir o número de fraturas ósseas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias. Essa terapia está indicada para os pacientes com as formas moderadas e graves da doença (Rossi, Lee, Marom, 2019). Os pacientes com a forma clínica leve são acompanhados com orientações quanto às intervenções fisioterapêuticas, em educação física e odontológicas, mas sem intervenção farmacológica.

Em 2001, a portaria 2.305/GM do Ministério da Saúde do Brasil designou o Hospital Universitário de Brasília (HUB) como um dos Centros Nacionais de Referência para o acompanhamento de pacientes com OI (CROI) no âmbito do Sistema Único de Saúde, autorizado para oferecer o tratamento farmacológico específico com pamidronado dissódico (Brasil, Ministério Da Saúde, 2001). A partir de janeiro de 2004 o Setor de Endocrinologia

Pediátrica da Área da Medicina da Criança e do Adolescente do HUB passou a disponibilizar o referido tratamento. Ao longo desse período cerca de 180 pacientes com OI foram ou têm sido acompanhados no serviço, abrangendo todas as formas da doença.

A infusão intravenosa cíclica com pamidronato é um procedimento seguro, mas pode apresentar potenciais efeitos adversos agudos, reação de fase aguda, febre, diarreia após a primeira dose, hipocalcemia e hipofosfatemia transitórias (Botor et al., 2021).

O pamidronato é administrado inicialmente na dose cumulativa de 9 mg/kg/ano, fracionada de acordo com a idade do paciente: a cada 2 meses em pacientes menores de 2 anos de idade, a cada 3 meses em pacientes entre 2 a 3 anos, e a cada 4 meses em pacientes acima de 3 anos. Após quatro anos de tratamento, a dose é diminuída à metade, 4,5mg/kg/ano, até o término do crescimento (Brasil - Ministério Da Saúde, 2022).

Como o pamidronato inibe a atividade dos osteoclastos, essa medicação promove uma ligeira queda nas concentrações séricas de cálcio, o que promove estímulo à síntese de paratormônio (PTH), como mecanismo compensatório para retornar a calcemia aos valores pré infusão do medicamento. Importante reforçar que o esperado é que a queda do cálcio sérico aconteça dentro da faixa de normalidade, não se esperando que o paciente faça hipocalcemia. Essa terapia gera um padrão de secreção de PTH de forma cíclica e em pequenas quantidades. Esse padrão de secreção tem papel anabólico no osso cortical, aumentando sua espessura e promovendo mais resistência ao osso, com consequente diminuição do número de fraturas, que por sua vez permite mais mobilidade ao paciente e melhora da força muscular, a qual melhora a resistência do osso, caracterizando um ciclo virtuoso, menos fratura - mais mobilidade - mais resistência - menos fratura (Rauch; Glorieux, 2004). Esse padrão de efeito do PTH liberado em pequenas quantidades e ciclicamente contrasta com as situações em que ele é secretado continuamente e em grandes quantidades, como acontece no hiperparatireoidismo primário ou secundário, gerando efeito catabólico com importante reabsorção óssea.

Apesar de indesejada e incomum, a hipocalcemia é uma reação adversa possível no tratamento com pamidronato. A hipocalcemia grave (abaixo de 7,6 mg/dL) e sintomática são ainda mais raras (Liamis; Milionis; Elisaf, 2009).

Aos ciclos de infusões de pamidronato são realizadas coletas de exames laboratoriais antes e após a administração da medicação. São avaliadas as concentrações séricas de cálcio, fósforo, paratormônio (PTH), fosfatase alcalina (FAL), ureia e creatinina, cujos resultados são registrados no prontuário de cada paciente.

Na assistência clínica aos pacientes com OI acompanhados no HUB, tem-se observado nos últimos anos um aumento na frequência de pacientes que apresentaram hipocalcemia aguda

após a infusão de pamidronato, incluindo algumas situações graves e sintomáticas. Como não houve mudança no protocolo assistencial e nem troca de fabricante do medicamento oferecido no HUB, entende-se ser importante uma investigação aprofundada sobre potenciais fatores de risco para essa situação.

Conjectura-se que uma possível causa para a hipocalcemia seria a baixa reserva de cálcio no organismo dos pacientes, decorrente de uma inadequada ingestão de alimentos fontes de cálcio. Cerca de 99% do cálcio do organismo está depositado no esqueleto do indivíduo (Institute Of Medicine, 1997). Estudos populacionais brasileiros mostram que as crianças e adolescentes estão aquém de suas necessidades nutricionais de cálcio, com essa inadequação da ingestão atingindo cerca de 45% das crianças após os 4 anos de idade e até 96% dos adolescentes até os 13 anos (Ministério Do Planejamento, Orçamento e Gestão – IBGE, 2011; Bueno, Fisberg, Maximino, Rodrigues, Fisberg, 2013).

Desta forma, desenhou-se este estudo para investigar os possíveis fatores de risco para eventos de hipocalcemia nos pacientes com OI pós-infusão de pamidronato. Espera-se que, com os dados provenientes do estudo, possamos contribuir com um melhor conhecimento sobre os potenciais fatores de risco para os eventos de hipocalcemia pós-administração do pamidronato, a fim de reconhecer os pacientes vulneráveis e evitar sua ocorrência, qualificando a assistência ao paciente.

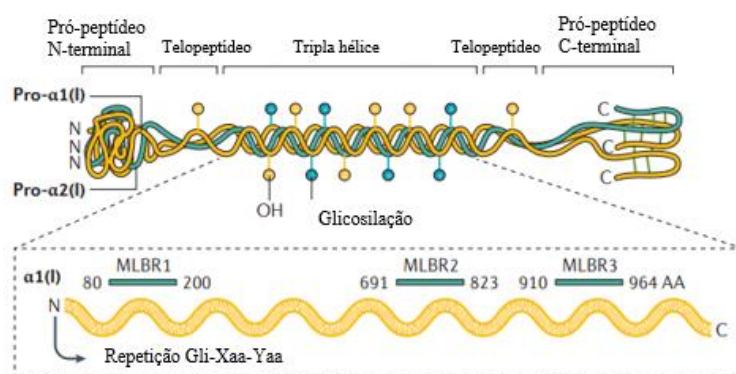
2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 FISIOPATOLOGIA

A osteogênese imperfeita (OI) é uma condição genética rara e clinicamente caracterizada por fragilidade óssea, com incidência estimada de 1 em 10.000 a 20.000 nascidos vivos (Jovanovic; Guterman-Ram; Marini, 2022). Cerca de 85 a 90% dos casos ocorrem devido à mutação com perda de função e de transmissão autossômica dominante nos genes *COL1A1* e *COL1A2*, os quais codificam as fibras do colágeno tipo I. Os demais casos ocorrem devido a mutações em genes envolvidos na síntese, processamento e estabilização do colágeno tipo I ou na função e diferenciação dos osteoblastos (Morello, 2018).

O colágeno tipo I é originado do pró-colágeno (Figura 1), e consiste em uma estrutura em tripla hélice, composta por duas cadeias alfa-1 (α -1), codificadas pelo gene *COL1A1* e uma cadeia alfa-2 (α -2), codificada pelo gene *COL1A2* (Tournis; Dede, 2018). Cada cadeia α possui 338 aminoácidos na sequência de Glicina-X-Y, onde X e Y são geralmente prolina e hidroxiprolina, respectivamente (Rossi; Lee; Marom, 2019).

Figura 1. Estrutura do colágeno.



Fonte: Modificado de Marini et al., 2017.

Resumidamente, após sua formação, as cadeias pró- α se alinham no retículo endoplasmático rugoso. Em seguida, uma modificação pós-tradução é realizada pela prolil-4-hidroxilase, que promove o rearranjo da molécula através de pontes dissulfeto. A lisil-hidroxilase 2 (LH2), responsável pela hidroxilação de lisina nas regiões amino-terminal (N-terminal) e carboxi-terminal (C-terminal) do pró-peptídeo, é essencial à reticulação das moléculas de colágeno através das lisil e hidroxilisil-piridinolinas. A lisil-hidroxilase 1 (LH1) promove hidroxilação da lisina dentro da região helicoidal do colágeno. O complexo de P3H1

(prolil-3-hidroxilase 1), ciclofilina B e CRTAP (proteína associada à cartilagem) atua no “dobramento” da hélice do colágeno. A tripla hélice formada é estabilizada pelo HSP47 ou serpin H1 (codificada pelo *SERPINH1*). O pró-colágeno é então transportado para o complexo de Golgi e em seguida passa para o espaço extracelular, onde suas porções terminais são clivadas pelo BMP1 (proteína morfogenética do osso 1) e ADAMTS (desintegrina e metaloproteinase com trombospondina), com a formação da molécula de colágeno. (Arshad; Bishop, 2021; Marini et al., 2017).

Mutações que levam à haploinsuficiência do gene *COL1A1* resultam em defeito quantitativo (menor quantidade de colágeno) e está associada às formas leves de OI. Mutações que induzem a substituição da glicina por outro aminoácido modificam a estrutura do colágeno (defeito qualitativo) e estão associadas a fenótipos moderados a graves da OI. As mutações nos demais genes que participam das diversas etapas da biologia do colágeno tipo 1, como *CRTAP*, *P3H1*, ou na diferenciação e função de osteoblastos, como genes *WNT1*, *CREB3L1* e *SP7*, (que causam redução da expressão do colágeno tipo I), são responsáveis por quadros moderados a graves e de transmissão autossômica recessiva (Rossi; Lee; Marom, 2019; Forlino; Marini, 2016).

2.2 CLASSIFICAÇÃO

A OI tem herança autossômica dominante, recessiva ou ligada ao X, sendo mais comum a transmissão dominante (Marom; Rabenhorst; Morello, 2020). Em 1979, Sillence et al. propuseram um sistema de classificação de acordo com características genéticas e fenotípicas dos pacientes (**Quadro 1**) (Sillence; Senn; Danks, 1979).

Quadro 1- Classificação Clínica da Osteogênese Imperfeita.

Classificação de Sillence	
Tipo I	Esclera azulada, estatura próxima do normal, perda auditiva tardia, sem dentinogênese imperfeita aparente
Tipo II	Forma letal perinatal
Tipo III	Forma deformante progressiva
Tipo IV	Esclera normal, baixa estatura, deformidade óssea e dentinogênese imperfeita, fragilidade óssea mais grave que o tipo I e menos grave que os tipos II e III

Fonte: Adaptado de Marini et al., 2017.

Ao longo dos anos foram identificadas novas mutações e adaptações a essa classificação foram propostas. Como por exemplo, a classificação genética, onde atualmente são descritos

22 tipos de OI de acordo com cada novo gene identificado. Cada tipo de OI representa a mutação genética identificada e não é correlacionada ao fenótipo. Esta classificação molecular (**Quadro 2**) está disponível na base de dados do OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) (Marini et al., 2017).

Quadro 2- Classificação genética da OI de acordo com o OMIM.

Tipo	Genes	Classificação genética			Distúrbios consequentes
		Localização no cromossomo	OMIM#	Herança	
I	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i>	17q21.33 7q21.3	166200	AD	Redução da quantidade de COL1
II	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i>	17q21.33 7q21.3	166210	AD	Dobradura, secreção e mineralização do COL1
III	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i>	17q21.33 7q21.3	259420	AD	Dobradura, secreção e mineralização do COL1
IV	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i>	17q21.33 7q21.3	166220	AD	Dobradura, secreção e mineralização do COL1
V	<i>FITM5</i>	11p15.5	610967	AD	Mineralização da matriz
VI	<i>SERPINF1</i>	17p13.3	613982	AR	Mineralização da matriz
VII	<i>CRTAP</i>	3p22.3	610682	AR	Modificação pós-tradução e formação do COL1
VIII	<i>P3H1</i>	1p34.2	610915	AR	Modificação pós-tradução e e formação do COL1
IX	<i>PPIB</i>	15q22.31	259440	AR	Modificação pós-tradução e e formação da COL1
X	<i>SERPINH</i>	11q13.5	613848	AR	Dobradura e transporte intracelular do COL
XI	<i>FKBP10</i>	17q21.2	610968	AR	Dobradura e transporte intracelular do COL
XII	<i>SP7</i>	12q13.13	613849	AR	Diferenciação anormal do osteoblasto
XIII	<i>BMP1</i>	8p21.3	614856	AR	Processamento do COL1
XIV	<i>TMEM38B</i>	9q31.2	615066	AR	Homeostase de cálcio no RE
XV	<i>WNT1</i>	12q13.12	615220	AR	Sinalização do WNT
XVI	<i>CREB3L1</i>	11p11.2	616229	AR	Controle de qualidade da proteína e resposta de estresse do RE
XVII	<i>SPARC</i>	5q33.1	616507	AR	Mineralização da matriz
XVIII	<i>TENT5A</i>	6q14.1	617952	AR	Desconhecido
XIX	<i>MBTPS2</i>	Xp22.12	301014	XLR	Controle de qualidade da proteína e resposta de estresse do RE
XX	<i>MESD</i>	15q25.1	618644	AR	Sinalização do WNT
XXI	<i>KDELR2</i>	7p22	609024	AR	Transporte intracelular do COL
XXII	<i>CCDC134</i>	22q13	619795	AR	Redução da expressão do COL1A1 e mineralização da matriz

Legenda: AD: autossômico dominante; AR: autossômico recessivo; XLR: recessivo ligado ao X; RE: retículo endoplasmático; COL: colágeno; COL1: colágeno tipo 1; WNT: proteína *wingless-related integration site*.
Fonte: Modificado de Marom; Rabenhorst; Morello, 2020.

Apesar da descoberta dos vários genes envolvidos na fisiopatologia da OI, a recomendação atual é manter o uso da classificação de Sillence (I-IV) para OI (**Quadro 1**), de acordo com as características fenotípicas/gravidade da condição (Morello, 2018). Alguns grupos sugerem inserir a OI tipo V nessa classificação resumida.

2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O COL1 está presente em 90% da matriz óssea, com suas fibras orientadas na mesma direção e associadas aos cristais de hidroxiapatita. Os cristais de hidroxiapatita concedem rigidez ao osso, enquanto as fibras de colágeno conferem flexibilidade. Por conta dos defeitos do COL1, os pacientes com OI apresentam fragilidade óssea em graus variados, de acordo com o tipo (Dwan et al., 2016). O risco relativo de fratura varia com a idade, e é onze vezes maior em indivíduos menores de 20 anos quando comparado à população geral (Tauer; Robinson; Rauch, 2019). As formas graves da OI podem se manifestar com fraturas a partir de 19 semanas de idade gestacional, óbitos intrauterinos, no período perinatal e até com várias fraturas e deformidades que ocorrem ao nascimento, especialmente em partos vaginais. O número de fraturas tende a diminuir na fase adulta (Tournis, Dede, 2018).

Devido à presença do COL1 em outros tecidos, os pacientes com OI podem apresentar manifestações extraesqueléticas, como esclera azulada, hiperextensibilidade articular, dentinogênese imperfeita tipo 1, perda auditiva, fraqueza muscular, complicações pulmonares e cardiovasculares (Marom; Rabenhorst; Morello, 2020).

A esclera azulada decorre do adelgaçamento das fibras de COL1 nessa estrutura, o que leva à transparência da esclera e visualização da coróide (Treurniet et al., 2022). **Figura 2.**

A dentinogênese imperfeita tipo 1 pode estar presente em 50% dos pacientes com OI e é caracterizada pela perda de dentina e do esmalte dentário, levando à coloração acinzentada/opalescente ou amarelada do dente, podendo ocorrer fratura de esmalte (Birria et al., 2012), como ilustrado na **Figura 3.**

A face pode ser triangular, com fronte ampla e crânio, desproporcionalmente maior que o corpo (Basel; Steiner, 2009). (**Figura 4**)

A perda auditiva pode ser condutiva (mais comum na faixa etária pediátrica), neurossensorial ou mista, bem como unilateral ou bilateral, tendo maior prevalência na segunda década de vida (Marom; Rabenhorst; Morello, 2020).

Figura 2. Paciente com osteogênese tipo IV e esclera azulada.



Imagem: arquivo de imagens de pacientes com osteogênese imperfeita do HUB (autorizada pelos pais).

Figura 3. Paciente com dentinogênese imperfeita tipo 1.



Paciente com OI tipo III, 9 anos de idade, e dentinogênese imperfeita tipo 1.

Imagem: Arquivo de imagens de pacientes acompanhados no HUB (autorizada pelos pais)

Figura 4. Pacientes com OI tipo 3 e fenótipo característico.



(a)



(b)

(a) Paciente do sexo masculino, OI tipo III, 6 meses de idade; (b) sexo feminino, OI tipo III, 1 ano de idade.

Imagem: Arquivo de imagens de pacientes acompanhados no HUB (autorizada pelos pais)

O COL1 está presente em valvas e câmaras cardíacas e na parede da aorta. As doenças cardiovasculares são raras e encontram-se mais comumente em pacientes com OI incluem doença valvar e insuficiência cardíaca, com maior prevalência nos fenótipos mais graves (Tournis; Dede, 2018). Doença pulmonar restritiva pode ser decorrente da deformidade da caixa torácica, decorrente da cifoescoliose pela OI. Pode afetar pacientes com OI tipo III, com risco de progressão para hipertensão pulmonar (Basel; Steiner, 2009)

Ao longo da vida, os pacientes convivem com questões relacionadas a fraturas recorrentes, diminuição da mobilidade, dores decorrentes das fraturas e deformidades como escoliose, que comprometem a qualidade de vida de forma global (Hill et al., 2022).

Em uma meta-análise que avaliou a qualidade de vida de indivíduos com OI, foi concluído que crianças e adolescentes têm menor pontuação no Questionário Pediátrico de Qualidade de Vida, com menor pontuação em quesitos emocionais, escolares e socialização quando comparado com o grupo controle saudável (Wehrli; Rohrbach; Landolt, 2023).

2.4 DIAGNÓSTICO DA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

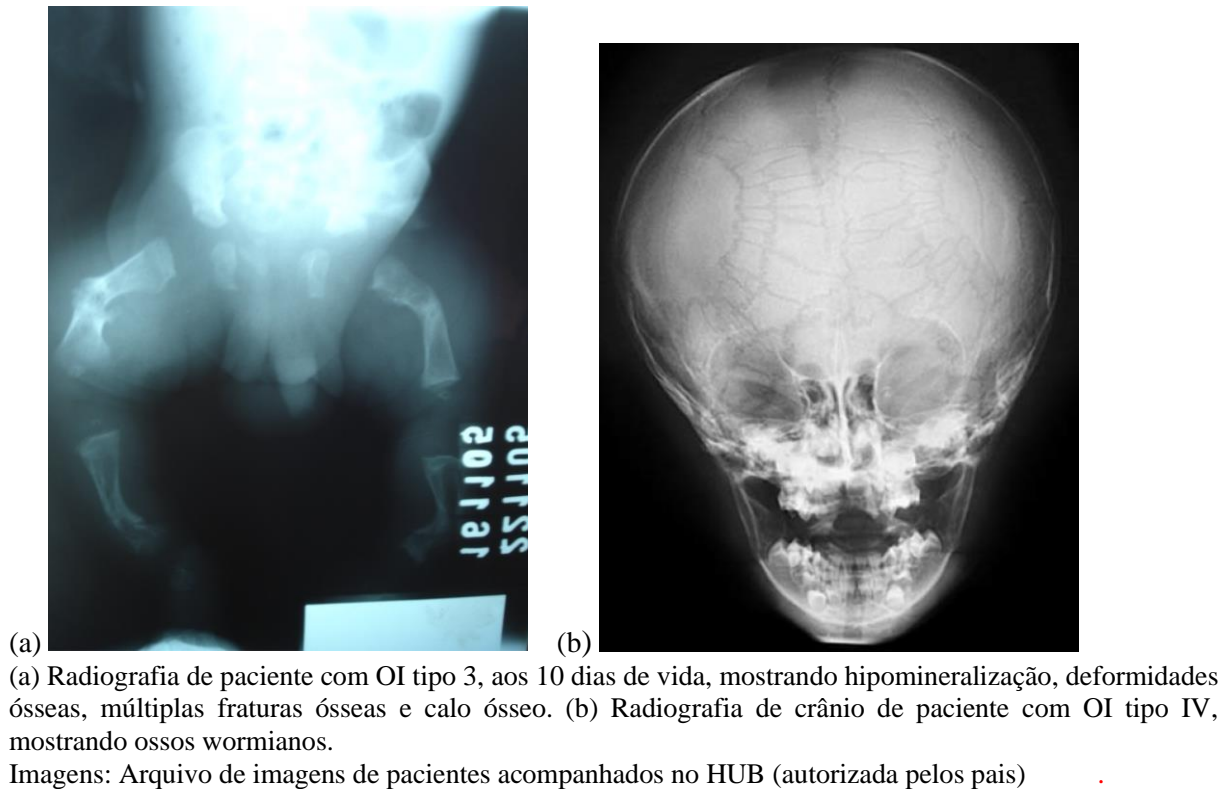
O diagnóstico da OI é essencialmente clínico, realizado através da história pessoal e familiar de fragilidade óssea e achados ao exame físico. Quando necessário, exames complementares são solicitados para exclusão de diagnósticos diferenciais. No período gestacional, a ultrassonografia obstétrica pode detectar redução da ecogenicidade dos ossos do feto e deformidades de ossos longos a partir de 14 semanas na OI tipo II. A OI tipo III pode ser suspeitada a partir de 18 semanas pela presença de membros curtos, fraturas e queda de percentil de comprimento (Marini et al., 2017).

A radiografia do esqueleto pode mostrar graus variados de hipomineralização óssea, ossos afilados, arqueamento e fraturas de ossos longos e fraturas de compressão vertebral. Podem estar presentes ossos wormianos (ossos extranumerários entre as suturas cranianas) vistos à radiografia de crânio, presentes em 60% dos pacientes, como ilustrado na **Figura 5**.

Os exames bioquímicos osteometabólicos (cálcio, fósforo e magnésio séricos e urinários, paratormônio, 25-hidroxi-vitamina D e fosfatase alcalina) são normais, exceto a fosfatase alcalina que pode estar elevada em momentos após fratura óssea (Arundel; Bishop, 2010).

O diagnóstico molecular é desejável, mas não obrigatório para o diagnóstico, exceto em casos cujas avaliações clínica e radiológica não forem suficientes para determiná-lo. Entretanto, a avaliação molecular fornece dados para entender melhor a correlação fenótipo-genótipo dos pacientes, orientar o aconselhamento genético e conhecer a distribuição das mutações dentro de uma população.

Figura 5. Aspectos radiográficos de pacientes com OI.



2.5 TRATAMENTO DO PACIENTE COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

O tratamento de pacientes com OI consiste em medidas farmacológicas e não-farmacológicas, como fisioterapia, acompanhamento por educador físico, acompanhamento por equipe de odontologia e procedimentos ortopédicos para correção de fraturas e deformidades (Botor et al., 2021; Brasil, Ministério Da Saúde, 2022).

A fisioterapia é essencial desde o nascimento do paciente com OI, informando cuidados como posicionamento seguro e exercícios permitidos para o desenvolvimento motor. Na infância pode contribuir com orientação de exercícios que melhoram a força muscular e a mobilidade dentro das limitações de cada indivíduo (Ralston; Gaston, 2020).

Os procedimentos ortopédicos incluem medidas como colocação de gesso ou imobilizadores em caso de fraturas e, quando indicado, correção cirúrgica de deformidades de ossos longos, geralmente com a colocação de hastes telescópicas intramedulares (**Figura 5**) (Etich et al., 2020).

Figura 6. Paciente com OI e haste telescópica.



Paciente do sexo feminino, 8 anos, com OI tipo IV, com haste telescópica intramedular bilateral.
Imagem: Arquivo de imagens de pacientes acompanhados no HUB (autorizada pelos pais)

Outro ponto de grande importância no acompanhamento dos pacientes com OI, em especial aqueles sob terapia de infusão cíclica com pamidronato dissódico, refere-se às orientações que sempre são discutidas com eles sobre assegurar a adequação nutricional, regularidade na atividade física (dentro dos limites de cada paciente) e na exposição à luz solar, com os devidos cuidados.

Cada uma dessas medidas tem seu impacto no metabolismo ósseo e mineral dos pacientes. Cerca de 99% do cálcio do organismo encontra-se armazenado no tecido ósseo e garantir essa reserva óssea é necessário para os pacientes que já apresentam osteoporose e àqueles que utilizam medicamentos que bloqueiam parte do trânsito do cálcio armazenado no osso para o sangue, como os bisfosfonatos (Chagas; Roque; Peters et al, 2012). Assim, eles devem seguir as orientações quanto às necessidades de cálcio dietético, de acordo com a idade, conforme orientado pelo Instituto de Medicina dos Estados Unidos (Ross; Manson; Abrams et al, 2011):

- Crianças de 1 a 3 anos de idade: 500 mg de cálcio elementar ao dia.
- Crianças de 4 a 8 anos de idade: 800 mg de cálcio elementar ao dia.
- 9 a 18 anos de idade: 1.300 mg de cálcio elementar ao dia.

A atividade física é essencial à manutenção da qualidade óssea, pois as forças de tensão sobre o osso atuam sobre os osteócitos, diminuindo a síntese de esclerostina, causando, por consequência, aumento da atividade osteoblástica e diminuição da atividade osteoclástica. Em

outras palavras, estimula a formação óssea (Oniszczyk; Kaczmarek; Kaczmarek et al, 2022). Certamente, a prescrição de atividades físicas a esse grupo de pacientes deve respeitar suas limitações individuais de forma a não os colocar em risco aumentado de fraturas ósseas. Outros dois motivos para o estímulo às atividades físicas são (a) o fato de que o ganho de massa magra está diretamente correlacionado a uma maior densidade mineral óssea e (b) o ganho excessivo de massa gordurosa interfere negativamente na qualidade óssea ao estimular a osteoclastogênese (Deng; Yang; Hou et al, 2021).

A exposição à luz solar também é necessária à manutenção do metabolismo ósseo e mineral, uma vez que a cascata de síntese do metabólito ativo da vitamina D, o calcitriol, se inicia com a incidência dos raios ultravioleta B sobre a molécula de 7-deidrocolesterol armazenado nas camadas profundas da derme (Bouillon; Marcocci; Carmeliet et al, 2019).

Dentre as medidas farmacológicas, os bisfosfonatos correspondem à base do tratamento. Eles são análogos ao pirofosfato e se ligam aos cristais de hidroxiapatita e são incorporados pelos osteoclastos, preferencialmente em locais de remodelação óssea.

Os bisfosfonatos de primeira geração, não-nitrogenados, como etidronato, clodronato e tiludronato, são captados por osteoclastos e incorporados a moléculas de adenosina trifosfato (ATP) devido à sua semelhança com o pirofosfato inorgânico (contém 2 moléculas de fosfato). O acúmulo intracelular desses bisfosfonatos não-nitrogenados inibem processos celulares dependentes de ATP, culminando na apoptose de osteoclastos (Drake; Clarke; Khosla, 2008).

Atualmente, estão indicados os bisfosfonatos de segunda e terceira geração, nitrogenados, como alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato e ácido zoledrônico, que se ligam e inibem a atividade da enzima farnesil pirofosfatase, uma enzima reguladora da via do mevalonato. Lipídios isoprenóides como a farnesil pirofosfato e a geranilgeranil difosfato, sintetizados pela via do mevalonato, são necessários para a modificação pós-tradução (prenilação) de proteínas, etapa essencial à função osteoclástica. A ausência da prenilação compromete funções importantes dos osteoclastos, incluindo arranjo do citoesqueleto, formação da membrana e tráfego de vesículas intracelulares. A consequência desse tratamento é a apoptose dos osteoclastos e, conseqüentemente, inibição da reabsorção óssea (Drake; Clarke; Khosla, 2008; Soares et al., 2016).

A inibição da reabsorção óssea após a infusão de bisfosfonatos leva a uma ligeira queda na concentração de cálcio sérico, entre dois e quatro dias pós-infusão, o que estimula o aumento do PTH. O PTH secretado de forma intermitente/pulsátil em pequenas concentrações tem efeito ósteo-anabólico, através do estímulo à diferenciação e proliferação de osteoblastos, aumentando a espessura do osso cortical, conferindo mais resistência ao osso (Silva;

Bilezikian, 2015).

Em 1998 Glorieux et al. avaliaram os efeitos de infusões cíclicas de pamidronato dissódico em 30 crianças com formas graves de OI. Cada ciclo foi administrado em três dias consecutivos, com intervalo de administração de quatro a seis meses. Os resultados identificaram aumento da densidade mineral óssea (cerca de 41,9%), aumento da espessura da cortical do osso, aumento da altura dos corpos vertebrais e redução da incidência de fraturas. Nas radiografias foram visualizadas linhas densas abaixo da placa de crescimento, as linhas de esclerose, semelhantes às mostradas na **Figura 6**, que representam cada ciclo e o espaço entre elas mostra o crescimento do osso nos intervalos das infusões (Glorieux et al., 1998).

Em estudo realizado com 29 pacientes com OI tratados por 3 anos com pamidronato, a avaliação densitométrica da coluna lombar demonstrou aumento em 110% da densidade mineral óssea areal e em 96% da volumétrica. Além disso, a histomorfometria do osso íliaco mostrou aumento em 61% da espessura da cortical (Munns et al., 2005).

Em uma revisão sistemática da Cochrane de 2016, na comparação entre bisfosfonatos intravenosos versus placebo, não foi observada diferença estatisticamente significativa na incidência de fraturas, mas foi encontrado ganho no Z-escore da densidade mineral óssea da coluna lombar após uso de bifosfonatos intravenosos após seis e doze meses de infusão.

No protocolo padronizado de infusão de pamidronato, descrito pela primeira vez por Glorieux et al. em 1998, a dose anual do pamidronato é 9 mg/kg/ano e cada ciclo tem duração de 3 dias consecutivos e tempo de infusão de 4 horas. Entretanto, a internação a cada 3-4 meses por 3 dias seguidos pode gerar prejuízo escolar para as crianças e no trabalho dos cuidadores. A infusão em um único dia pode ser realizada sem comprometimento da eficácia e segurança do tratamento (Palomo et al., 2016).

Os bisfosfonatos também possuem efeito analgésico no tecido ósseo. Não se sabe o mecanismo analgésico do pamidronato, mas uma hipótese é que esteja relacionado à diminuição do estímulo nociceptivo gerado pela atividade osteoclástica aumentada. Durante a reabsorção óssea, os osteoclastos secretam ácido clorídrico para dissolução da matriz óssea mineralizada. O ácido clorídrico se liga em canais iônicos em neurônios aferentes, gerando um estímulo nociceptivo. Em pacientes com intensa remodelação óssea como pacientes com OI que apresentam fraturas recorrentes, há acidificação do meio e esse estímulo de dor é exacerbado (Tzschentke, 2021).

Um estudo de coorte longitudinal prospectivo demonstrou que pacientes com OI submetidos a infusões cíclicas intravenosas de bisfosfonatos, apresentam redução da dor imediatamente após a infusão, bem como melhora da capacidade funcional com aumento da

mobilidade. Foi observado ainda que no período próximo do ciclo subsequente há retorno da dor e das limitações físicas associadas (Garganta et al., 2018).

Outros tratamentos farmacológicos estão descritos, mas não são autorizados no Brasil para uso pediátrico, além de terem riscos associados. Dentre eles, o denosumabe, que é um anticorpo monoclonal contra o RANKL (ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-beta), inibe a osteoclastogênese; a teriparatida (análogo do paratormônio) e o romosozumabe (anticorpo inibidor da esclerostina) que estimula a via dos osteoblastos e osteócitos. Estudos acerca de terapia gênica e transplante de célula tronco estão em desenvolvimento (Botor et al., 2021).

2.5.1 Reações adversas à infusão intravenosa cíclica de pamidronato

A infusão de pamidronato pode estar associada a efeitos adversos como febre, náuseas e vômitos, que são conhecidos como reação de fase aguda (Tournis; Dede, 2018).

O tratamento com infusão intravenosa de pamidronato dissódico leva à redução transitória do valor do cálcio e é uma reação esperada visto que os bisfosfonatos reduzem o efluxo de cálcio dos ossos devido inibição da reabsorção óssea pelos osteoclastos, mas raramente observa-se hipocalcemia grave e sintomática (Liamis; Milionis; Elisaf, 2009; Kusumi; Narla; Mahan, 2021).

A queda do cálcio sérico após a infusão é compensada logo em seguida pelo aumento dos níveis de PTH e calcitriol, que normalizam os valores de cálcio através de mecanismos de reabsorção renal e absorção intestinal. Um aporte adequado de cálcio e 25-hidroxivitamina D em níveis normais são essenciais para o funcionamento desse processo contrarregulatório e prevenção da hipocalcemia (Rauch et al., 2003).

Não existe um consenso para definição de hipocalcemia, havendo diferentes pontos de corte sugeridos por diferentes autores e adotados por diferentes grupos assistenciais. Uma definição mais abrangente é de que a hipocalcemia está caracterizada para valores do cálcio sérico abaixo de -2 desvios-padrão da média estabelecida para determinada idade e de acordo com o ensaio bioquímico. Entretanto, a maior parte dos autores definem hipocalcemia para crianças acima dos dois anos de idade com valores do cálcio total menores que 8,8 mg/dL (ou cálcio iônico menor que 4,65 mg/dL) na presença de normoproteinemia e hipocalcemia grave com valor de cálcio sérico total abaixo de 7,0 mg/dL (ou cálcio iônico menor que 4,4 mg/dL). Ela também é classificada em assintomática ou sintomática. Os sinais/sintomas característicos

são tremores de extremidades, parestesia, tetania e até convulsão, e ao eletrocardiograma observa-se aumento do intervalo QT corrigido (Duval et al., 2018; Kusumi; Narla; Mahan, 2021).

A hipocalcemia sintomática durante a infusão de pamidronato é uma urgência médica e ao ser diagnosticada deve ser tratada imediatamente com administração de gluconato de cálcio a 10% (cada mL contem 9,3 mg de cálcio elementar). Na faixa etária pediátrica, a hipocalcemia sintomática é tratada com 1 a 2 mL/kg de gluconato de cálcio 10%, em infusão lenta (0,5 mL/kg/minuto), sob monitorização cardíaca, podendo ser administrado puro ou diluído em Soro Fisiológico ou Glicosado 5%. O volume máximo a ser infundido é de 20 mL de gluconato de cálcio 10%. Em seguida, instala-se uma linha de gluconato de cálcio a 10%, em administração contínua, 4 a 8 mL/kg/dia, iniciando-se simultaneamente a reposição de cálcio por via oral.

A osteonecrose de mandíbula foi descrita em pacientes adultos que foram submetidos a tratamento com bisfosfonato, mas não há relatos em pacientes pediátricos (Harrington; Sochett; Howard, 2014)

Nesse contexto, frente à importância da terapia com infusão cíclica com pamidronato dissódico para pacientes com as formas moderadas e graves de OI, a autora deste trabalho de conclusão de residência médica entende ser importante aprofundar o conhecimento de potenciais fatores de risco para a hipocalcemia nesse grupo de pacientes, com o objetivo de minimizar seu risco e oferecer um acompanhamento mais seguro e otimizado a esses indivíduos.

3 JUSTIFICATIVA

O Hospital Universitário de Brasília (HUB) é um dos Centros Nacionais de Referência para o tratamento e acompanhamento de pacientes com OI (CROI). Desde 2004 o Setor de Endocrinologia Pediátrica da Área da Medicina da Criança e do Adolescente do HUB disponibiliza o tratamento. A cada semana são internados cerca de seis pacientes para infusão da medicação.

Nos últimos anos, observou-se aumento no número de pacientes com OI que apresentam hipocalcemia após a infusão do pamidronato em nosso serviço. Desta forma, desenhou-se este estudo para investigar os possíveis fatores de risco para eventos de hipocalcemia pós-infusão de pamidronato, corrigi-los e otimizar a assistência global a esse grupo de pacientes.

Espera-se que, com os dados provenientes do estudo, possamos contribuir com um melhor conhecimento sobre os potenciais fatores de risco para os eventos de hipocalcemia pós-administração do pamidronato, a fim de reconhecer os pacientes vulneráveis e evitar sua ocorrência, qualificando a assistência ao paciente.

4 HIPOTÉSE DO ESTUDO

Ho: A hipótese deste estudo é que haja um risco aumentado de hipocalcemia após a infusão de pamidronato em indivíduos com OI com ingestão inadequada de cálcio na dieta.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a frequência de pacientes com OI acompanhados no HUB que apresentaram hipocalcemia após a terapia de infusão cíclica de pamidronato, no período de novembro de 2022 a novembro de 2023.

5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

-Avaliar a frequência dos tipos de hipocalcemia apresentadas, quanto à sua intensidade (leve, moderada ou grave).

-Investigar a existência de correlação entre hipocalcemia e variáveis clínicas dos pacientes: sexo, idade, idade de diagnóstico da OI, tempo de tratamento com pamidronato dissódico, padrão de ingestão de fontes de cálcio dietético, padrão de exposição ao sol e uso de outros medicamentos que possam interferir no metabolismo do cálcio.

-Avaliar se há recorrência de eventos de hipocalcemia em pacientes com características específicas.

-Avaliar o perfil de ingestão de alimentos fontes de cálcio e de exposição à luz solar entre os participantes.

-Avaliar o impacto das orientações da equipe médica assistente em relação à dieta e exposição à luz solar na rotina dos pacientes.

6 METODOLOGIA

6.1 DESENHO DO ESTUDO E ASPECTOS ÉTICOS

Trata-se de um estudo observacional, descritivo e analítico, com braços retrospectivo e transversal, realizado com pacientes pediátricos com OI acompanhados e tratados na Unidade da Criança e do Adolescente do HUB (UCA-HUB) no período de novembro de 2022 a novembro de 2023.

O braço retrospectivo foi caracterizado pelo resgate dos dados clínicos e bioquímicos dos prontuários dos pacientes, no período compreendido pelo estudo. O braço transversal foi realizado através da aplicação de um questionário (**Apêndice 1**) dirigido aos pacientes e/ou seus responsáveis.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (CAAE 76877023.2.0000.5558), como demonstrado no **Anexo 1**.

Durante a internação para administração do pamidronato na enfermaria de pediatria da UCA/HUB, os pacientes e seus responsáveis foram apresentados ao estudo e convidados a participar da pesquisa. Aos que aceitaram participar foi solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE (Apêndice 4) ou o Termo de Assentimento-TALE para pacientes com idade superior a 10 anos (Apêndice 2).

Como há pacientes que fazem a infusão do pamidronato a cada quatro meses, e entre eles vários não teriam o período de aplicação do pamidronato dentro período de realização do estudo, e como há pacientes que moram em outros Estados, como Goiás, Minas Gerais, Bahia, Pará e Amazonas, o que geraria custos relacionados ao deslocamento ao HUB e para minimizar as perdas de participantes no estudo, os pais ou responsáveis pelos pacientes foram contactados por telefone (constante nos registros hospitalares dos pacientes), receberam a explicação do estudo e foram convidados a participar. Os que aceitaram participar receberam um *link*, enviado por mensagem em telefone celular (informado e confirmado pelos responsáveis dos pacientes), para acessar o TCLE virtual (Apêndice 5) e o TALE virtual para os pacientes idade superior a 10 anos (Apêndice 3). Só após essa assinatura eles tiveram acesso ao questionário.

Todos os cuidados foram tomados para que a metodologia seguisse as orientações das Resoluções CNS 466/2012 e 510/2016, assim como as do Ofício Circular número 2/2021/CONEP/SECNS/MS (de 24/2/2021), que orienta sobre os procedimentos em pesquisas com qualquer etapa em ambiente virtual.

Os formulários virtuais TCLE, TALE e questionário, estão hospedados na plataforma *Google Forms*, seguindo os critérios de segurança de acesso aos arquivos, o qual só será

permitido ao grupo específico de participantes, através do envio do *link* especificamente para os contatos dos responsáveis. Apenas a pesquisadora principal tem acesso às respostas aos formulários (TCLE, TALE e questionário), através de credenciais reservadas (login e senha), tendo sido tomados os cuidados necessários para minimizar ao máximo possível a potencial perda de confidencialidade dos dados pessoais e dos arquivos após consentimento e preenchimento do questionário.

6.2 PARTICIPANTES DO ESTUDO

O estudo foi realizado com uma amostra de conveniência, inicialmente composta pelas 54 crianças e adolescentes com OI que receberam pamidronato dissódico na enfermaria de Pediatria da UCA-HUB no período de novembro de 2022 a novembro de 2023. O grupo final estudado foi composto por 33 pacientes cujos pais/responsáveis aceitaram participar do preenchimento do questionário e permitiram acesso aos seus dados no prontuário médico.

Critérios de inclusão: foram incluídos crianças e adolescentes com as formas moderadas e graves de OI, que receberam infusão cíclica de pamidronato no período de novembro de 2022 a novembro de 2023, sem distinção de sexo, origem, domicílio ou idade, e que tinham os dados bioquímicos completos em seus registros hospitalares.

Critério de exclusão: foram excluídos crianças e adolescentes com OI que tenham apresentado alguma condição não relacionada à OI ou ao seu tratamento que possa ter influenciado transitoriamente os valores de calcemia; pacientes cujos dados bioquímicos não eram compatíveis entre si e cujos resultados sugeriram erro laboratorial pré, intra ou pós-analítico.

6.3 MÉTODOS

O resgate dos dados dos prontuários dos pacientes foi autorizado pelo CEP da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília.

Os dados resgatados dos prontuários foram:

-Pessoais: nome, filiação, domicílio, data de nascimento e sexo.

-Clínicos: idade ao diagnóstico da OI, idade nos momentos das coletas de sangue, tempo de tratamento com pamidronato, valores das concentrações séricas de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e paratormônio pré e pós-infusão de pamidronato a cada ciclo ao longo do período de estudo, histórico de fraturas ósseas.

Todas as dosagens bioquímicas foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas do HUB, nos momentos pré e pós-infusão de pamidronato. As respectivas metodologias de ensaios bioquímicos e valores de referência dos metabólitos analisados estão na **Tabela 1**.

Tabela 1. Ensaios laboratoriais e valores de referência dos metabólitos analisados no estudo.

Metabólito sérico	Tipo de ensaio laboratorial	Valores de referência
Cálcio	NM-BAPTA automatizado	8,8 – 10,5 mg/dL
Fósforo	Molibdato UV automatizado	< 12 meses: 4,8 – 7,4 mg/dL 1 a 4,9 anos: 4,5 – 6,2 mg/dL 5 anos – pré-estirão: 3,6 – 5,8 mg/dL Até parada crescimento: 3,1 – 4,7 mg/dL Até 14 dias de vida: 90 -237 U/L 15 dias - < 1 ano: 134 – 518 U/L 1 ano - < 10 anos: 156 – 369 U/L 10 anos - < 13 anos: 141-460 U/L 13 anos - < 15 anos: 62 – 280 U/L (Fem) 127 – 517 U/L (Masc) 15 anos – 17 anos: 54 – 128 U/L (Fem) 89 – 365 U/L (Masc) 17 - < 19 anos: 48 – 95 U/L (Fem) 59 – 164 U/L (Masc)
Fosfatase alcalina	Cinético – IFCC automatizado	
Paratormônio	Eletriquimioluminescência (molécula intacta)	15 – 65 pg/mL
25(OH)Vitamina D	Eletriquimioluminescência (anticorpos específicos)	20 a 80 ng/mL

Fonte: Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário de Brasília.

Considerou-se, neste estudo, hipocalcemia quando os valores de cálcio total estavam abaixo de 8,8 mg/dL, uma vez que a faixa de referência utilizada pelo Laboratório de Análises Clínicas do HUB é de 8,8 a 10,5 mg/dL. A hipocalcemia foi categorizada em sintomática e assintomática e, em relação à sua intensidade, em leve (cálcio total entre 8,7 e 7,5 mg/dL), moderada (cálcio total entre 7,4 e 7,0 mg/dL) e grave (cálcio total menor que 7 mg/dL).

As informações sobre padrão de ingestão de alimentos fontes de cálcio, exposição à luz solar e atividade física foram obtidas através dos questionários respondidos pelos pais/responsáveis pelos pacientes. O preenchimento dos questionários teve duração inferior a dez minutos. O questionário constava de perguntas que nos permitiram entender o comportamento dos pacientes em relação a hábitos que interferem no metabolismo do cálcio, em seus processos de disponibilidade (ingestão de alimentos-fonte, reposição de sais de cálcio), absorção (exposição à luz solar para ativação da vitamina D; reposição de vitamina D;

condições clínicas que interferem no processo de absorção), distribuição entre os compartimentos corporais (se fisiológico ou alterado por alguma condição) e eliminação de cálcio (medicamentos ou condições que promovam calciúria).

6.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística, foi elaborado um banco de dados com o programa Excel® (Office 365, Microsoft®), para inserção de dados de idade atual, tempo de tratamento, sexo, idade ao diagnóstico de OI, tipo de OI, número de fraturas, ingestão de cálcio, exposição solar, uso de medicamentos que interfiram na metabolização do cálcio e orientações da equipe médica. Esse banco de dados foi transferido para o programa SPSS v.22 (IBM), para realização das análises estatísticas.

As variáveis quantitativas analisadas foram avaliadas quanto à sua distribuição pelos testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. Como todas as variáveis apresentaram distribuição normal, foram utilizados testes estatísticos paramétricos para a análise dos dados.

As variáveis foram expressas em média e desvio-padrão (DP) e para comparar as médias das variáveis entre os subgrupos utilizou-se o teste *t* de Student (idade dos pacientes de acordo com o sexo, valores das concentrações séricas de cálcio, fósforo, PTH e FAL coletados antes e após as infusões e quantidade de ingestão diária de cálcio dietético). Para avaliar a existência de correlação entre as variáveis foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson.

Para a análise de correlações entre variáveis, utilizou-se correlação bivariada de Pearson, com a seguinte interpretação, de acordo com valor do coeficiente de correlação (*r*):

Se $0 < r \leq 0,19$ (ou $0 > r \geq -0,19$): muito fraca

Se $0,2 \leq r \leq 0,39$ (ou $-0,2 \geq r \geq -0,39$): positiva fraca (ou negativa fraca)

Se $0,4 \leq r \leq 0,59$ (ou $-0,4 \geq r \geq -0,59$): positiva moderada (ou negativa moderada)

Se $0,6 \leq r \leq 0,79$ (ou $-0,6 \geq r \geq -0,79$): positiva forte (ou negativa forte)

Se $0,8 \leq r \leq 1,0$: (ou $-0,8 \geq r \geq -1,0$): positiva muito forte (ou negativa muito forte)

Atribuiu-se um grau de confiança 95% para a análise dos dados e significância estatística para valores de $p < 0,05$.

Para a análise estatística teve-se suporte do programa de computador SPSS® versão 22 (IBM).

7 RESULTADOS

Foram avaliados os dados de 33 pacientes (19 do sexo feminino) com OI, cujos dados clínico-demográficos estão na **Tabela 2** e os dados bioquímicos, na **Tabela 3**.

Tabela 2. Dados clínico-demográficos do grupo estudado.

Parâmetro	Resultados
n (F / M)	33 (19 / 14)
Idade ao diagnóstico (anos)	2,4 ± 3,2
Idade atual (anos)	10,1 ± 3,8
Feminino	F: 10,3 ± 3,5
Masculino	M: 9,9 ± 4,2
	p = 0,82
Tipo de OI	
I (n)	5 (2 F)
III (n)	12 (8 F)
IV (n)	16 (9 F)
Tempo em tratamento com pamidronato (anos)	7,1 ± 4,5 (mínimo:2,6; máximo:11,6)
Quantidade de cálcio dietético diário (em mg)	296,5 ± 182,3 (min: 0 ; max: 560)
Exposição ao sol por 30 min diários ou mais (n)	5

OI: osteogênese imperfeita. F: sexo feminino; M: sexo masculino.
Valores expressos em média ± desvio-padrão.

De todo o grupo, apenas um paciente apresentava ingestão diária de cálcio, a partir de fontes dietéticas, dentro do preconizado para a faixa etária. Três pacientes não ingerem os alimentos que são as principais fontes dietéticas de cálcio. Entre as razões para a pouca ou nenhuma ingestão desses alimentos estão o sabor do leite, orientações de outros profissionais de saúde e custo de obtenção. Nenhum paciente apresenta contra-indicação ao uso de leite animal e derivados. Seis pacientes recebem suplementação de cálcio na forma de carbonato de cálcio e sete pacientes recebem reposição de vitamina D₃. Nenhum paciente do grupo estudado fazia uso de medicamentos que interferem no metabolismo da vitamina D, do cálcio ou de fosfato.

Apenas cinco pacientes apresentavam o hábito de exposição à luz solar por 30 minutos ou mais por dia e onze pacientes se expõem ao sol, por menos de 30 minutos, no máximo duas vezes por semana. Entre as razões apontadas para esse perfil de pouca exposição ao sol estavam as questões de segurança no local da residência e falta de tempo para as atividades sob o sol.

Tabela 3. Características bioquímicas do grupo estudado.

Bioquímica	Valores pré-infusão (média ± DP)	Valores pós-infusão (média ± DP)	p-valor
Cálcio total (mg/dL) VR: 8,8-10,8 mg/dL	10,1 ± 0,36	9,0 ± 0,55	0,008
Fósforo (mg/dL) VR: idade-dependente	4,7 ± 0,48	4,3 ± 0,51	0,0008
25-OH-Vitamina D (ng/mL) VR: 20 – 80 ng/mL	26,9 ± 9	n.a.	-
PTH (pg/mL) VR: 15-65 pg/mL	25,7±9,88	29,7 ± 12,39	0,148
Fosfatase alcalina (U/L) VR: idade-dependente	248,3 ± 91,4	224,4 ± 84,9	0,274

V.R: valor de referência; n.a.: não se aplica, por não fazer parte da rotina laboratorial pós-pamidronato. Valores idade-dependentes de acordo com o apresentado na **Tabela 1**.

Em relação ao estado de suficiência em vitamina D no grupo estudado, cinco pacientes apresentaram insuficiência (25-OH-Vitamina D entre 12 e 20 ng/mL) e um paciente, deficiência de vitamina D (11 ng/mL).

Ao se comparar o comportamento da calcemia pré-infusão nos grupos suficiente (10,18 ± 0,36 mg/dL) e insuficiente/deficiente em vitamina D (9,82 ± 0,23 mg/dL), encontrou-se diferença significativa ($p = 0,0097$). Entretanto, não se encontrou diferença entre esses dois grupos na calcemia pós-infusão de pamidronato (respectivamente, 9,07 ± 0,54 mg/dL, 9,02 ± 0,68, $p = 0,852$). Também não se encontrou diferença na variação da calcemia entre os momentos pré e pós-infusão quando se comparou o grupo suficiente e insuficiente/deficiente em vitamina D (respectivamente 1,11 ± 0,58 mg/dL, 0,8 ± 0,68 mg/dL, $p = 0,339$).

Os valores da calcemia ajustada pelo sexo dos pacientes são apresentados na **Tabela 4**.

Tabela 4. Concentrações séricas de cálcio pré e pós-infusão, categorizadas pelo sexo.

	Cálcio pré-infusão (média ± DP)	p valor	Cálcio pós-infusão (média ± DP)	p valor
Feminino	10,1 ± 0,37	$p = 0,85$	9,1 ± 0,53	$p = 0,27$
Masculino	10,1 ± 0,35		8,9 ± 0,58	

Valores expressos em média ± desvio-padrão.

Quatorze pacientes (14/33) apresentaram ao menos um episódio de hipocalcemia (cálcio

sérico total abaixo de 8,8 mg/dL).

Ao total, foram 87 infusões de pamidronato dissódico no período do estudo. Deste total, ocorreram 20 episódios de hipocalcemia (23% das infusões), categorizados pela gravidade na **Tabela 5**.

Tabela 5. Episódios totais de hipocalcemia agrupados pela gravidade.

Classificação	Número de episódios	Porcentagem
Leve	12	60%
Moderada	2	10%
Grave	6	30%

F: sexo feminino; M: sexo masculino.

A **Tabela 6** apresenta as características clínicas e bioquímicas dos grupos com e sem episódios de hipocalcemia.

Tabela 6. Características dos pacientes de acordo com a ocorrência de hipocalcemia.

	Grupo hipocalcemia	Grupo sem hipocalcemia	Test <i>t</i>
N (F / M)	14 (F: 7 / M: 7)	19 (F: 12 / M: 7)	n.a.
Idade atual	10,8 ± 3,96	9,55 ± 3,7	p = 0,338
Tempo de tratamento com pamidronato	7,54 ± 5,3	6,80 ± 3,93	p = 0,66
Fraturas (n)	0,92 ± 1,2	1,47 ± 1,9	p = 0,331
Quantidade de cálcio dietético diário (mg)	255,7 ± 158,3	326,6 ± 193,3	p = 0,264
Indivíduos com cálcio dietético abaixo do recomendado para a idade (n)	14	16	n.a.
Cálcio pré-pamidronato (mg/dL)	9,96 ± 0,38	10,2 ± 0,32	p = 0,047
Cálcio pós-pamidronato (mg/dL)	8,56 ± 0,40	9,43 ± 0,32	p = 5 x 10⁻⁷
Fósforo pré-pamidronato (mg/dL)	4,9 ± 0,4	4,7 ± 0,53	p = 0,229
Fósforo pós-pamidronato (mg/dL)	4,27 ± 0,43	4,4 ± 0,58	p = 0,434
Fosfatase alcalina pré-pamidronato (U/L)	269,7 ± 126,3	232,7 ± 52,3	p = 0,316
Fosfatase alcalina pós-pamidronato (U/L)	240,3 ± 117,4	212,8 ± 50,5	p = 0,423
PTH pré-pamidronato (pg/mL)	26,8 ± 11,5	30 ± 24,9	p = 0,628
PTH pós-pamidronato (pg/mL)	32,5 ± 16,3	27,7 ± 8,4	p = 0,332
Variação do PTH pré-pós (pg/mL)	5,7 ± 17,6	2,8 ± 7,8	p = 0,564
25(OH)-D pré-pamidronato (ng/mL)	26,0 ± 7,7	27,5 ± 10,0	p = 0,635

Valores expressos em média ± desvio-padrão. F: sexo feminino; M: sexo masculino

Nenhum paciente apresentou hipocalcemia pré-pamidronato. Dos 14 pacientes que apresentaram episódios de hipocalcemia, seis apresentaram recorrência, com dois ou mais

episódios ao longo do período do estudo. Não se observou diferença na ingestão de cálcio dietético entre aqueles com dois ou mais episódios de hipocalcemia quando comparados aos demais indivíduos com episódios de hipocalcemia e com o grupo sem hipocalcemia.

Nenhum paciente do estudo apresentou hipocalcemia sintomática, sendo todas detectadas a partir do exame laboratorial pós-infusão.

A Tabela 7 apresenta as características clínicas dos seis pacientes que apresentaram recorrência da hipocalcemia em comparação aos pacientes com episódio único de hipocalcemia.

Tabela 7. Características clínicas dos pacientes com hipocalcemia recorrente.

Variáveis clínicas	Grupo hipocalcemia recorrente	Grupo episódio único de hipocalcemia	
Sexo (F / M)	F: 2 / M: 4	F: 5 / M: 3	
Idade atual (em anos)	11,4 ± 3,6	10,2 ± 4,7	p: 0,599
Tipo de OI (n)	I: 1 III: 3 IV: 2	I: 1 III: 2 IV: 5	
Cálcio pré-pamidronato (mg/dL)	9,9 ± 0,3	10,1 ± 0,4	p: 0,52
25(OH)D (ng/mL)	27,6 ± 6,4	24,9 ± 8,8	p: 0,54
Fraturas (n)	1 paciente com 2 fraturas 6 pacientes sem fraturas	6 pacientes com fraturas: .3 pacientes com 1 fratura .2 pacientes com 2 fraturas .1 paciente com 4 fraturas	
Quantidade de cálcio dietético (em mg)	347 ± 153	187 ± 135	p: 0,07

Valores expressos em média ± desvio-padrão; p referente à comparação entre os grupos.

Em uma análise subsequente, avaliou-se as calcemias pré e pós-pamidronato de acordo com a idade do paciente (**Tabela 8**).

Tabela 8. Comparação de cálcio pré-infusão de acordo com a idade.

Idade	Ca (mg/dL)	
	Pré-pamidronato	Pós-pamidronato
1 a 8 anos	10,3 ± 0,26	8,9 ± 0,7
9 a 18 anos	9,9 ± 0,34	9,1 ± 0,5
	p=0,0007	p = 0,55

Valores expressos em média ± desvio- padrão; p referente à comparação entre os grupos.

Ao se avaliar a existência de correlação entre as variáveis bioquímicas encontrou-se correlação moderada positiva entre calcemia pré e pós-pamidronato, $r = 0,50$, $p = 0,004$ (**Figura 7**), após retirada de pares XY *ouliers*; e correlação moderada positiva entre 25(OH)-Vitamina D basal e calcemia pré-pamidronato, $r = 0,432$, $p = 0,012$ (**Figura 8**). Não se encontrou correlação entre 25(OH)-Vitamina D basal e calcemia pós-pamidronato ($r = 0,03$, $p = 0,868$).

Figura 7. Correlação entre o cálcio pré-infusão e cálcio pós-infusão.

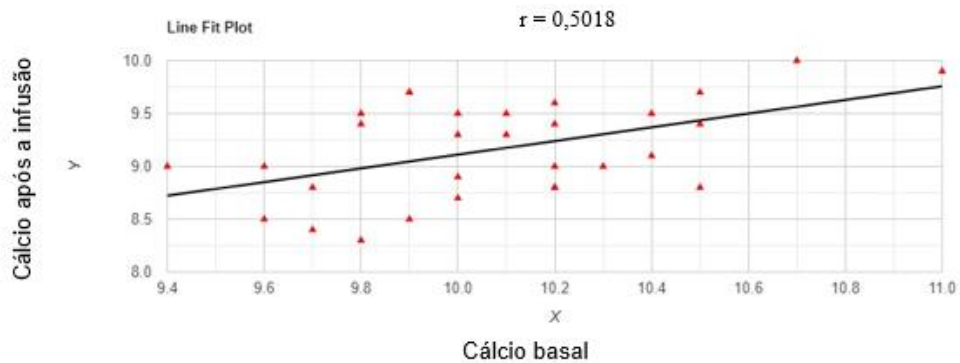
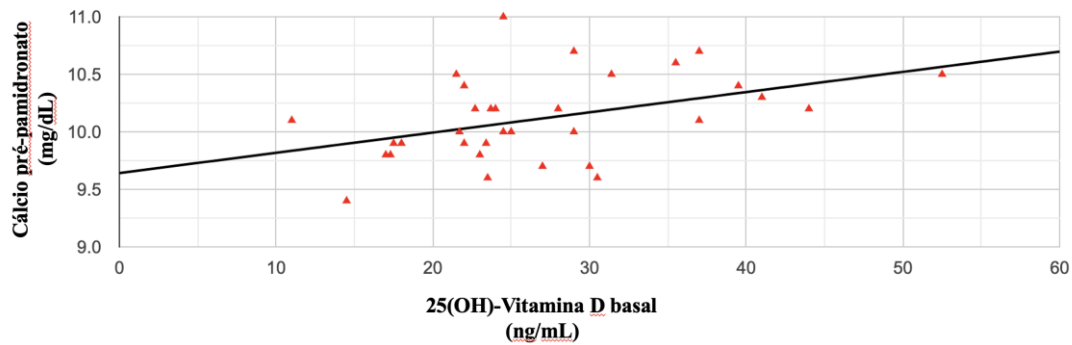


Figura 8. Correlação entre 25(OH)-Vitamina D basal e cálcio pré-infusão.



A média de ingestão de cálcio dietético (em mg) por dia pelo grupo estudado é apresentada na **Tabela 9**.

Tabela 9. Quantidade de cálcio dietético ingerido, de acordo com a faixa etária.

Idade	Cálcio ingerido (em mg)	Recomendação diária (em mg)*
1 ano - 3 anos 11 meses	426,6 ± 32,5	500
4 anos - 8 anos 11 meses	341,4 ± 213,6	800
9 anos - 17 anos	254,5 ± 169,2	1.300

*De acordo com a proposta do Instituto de Medicina dos Estados Unidos Unidos (Ross, Manson, Abrams et al, 2011).

Valores expressos em média \pm desvio-padrão.

A **Tabela 10** mostra o perfil de tempo de exposição ao sol pelo grupo estudado.

Tabela 10. Tempo de exposição solar pelos pacientes do grupo estudado.

Tempo	Número de pacientes
Maior que 30 minutos por dia, todos os dias	5
Menor que 30 minutos por dia, todos os dias	14
Apenas aos fins de semana	6
Nas aulas de educação física	3
Menos que 2 vezes na semana	4
Não se expõe ao sol	1

Ao final, foi pedido aos pais/responsáveis e aos pacientes que respondessem sobre a frequência que ocorre uma discussão deles com a equipe médica assistente sobre a importância da adequada ingestão de alimentos fontes de cálcio e de exposição ao sol. Os resultados estão na **Tabela 11**.

Tabela 11. Frequência de discussão com a equipe sobre orientação quanto à ingestão de cálcio e exposição solar durante as internações.

Frequência das orientações	Número de pacientes
Todas as vezes	24
Algumas vezes	7
Apenas uma vez	1
Nunca	1

8 DISCUSSÃO

O acompanhamento de indivíduos com OI é uma ação complexa e que envolve uma abordagem multi e interdisciplinar, tanto do paciente como de sua família. O seguimento desse grupo de pacientes abrange enfoque não farmacológico e, nas formas moderadas a graves, intervenções farmacológicas, as quais se complementam. O tratamento com infusão intravenosa cíclica com pamidronato dissódico é a terapia preconizada pelo Ministério da Saúde do Brasil e é provido aos Centros de Referência para o acompanhamento de pacientes com OI (Brasil, Ministério Da Saúde, 2022). Os objetivos maiores da terapia farmacológica são diminuir o risco de fraturas ósseas, aliviar as dores ósseas, promover mobilidade funcional, integrar o indivíduo em atividades sociais e melhorar sua qualidade de vida (Marr; Seasman; Bishop, 2017).

Em âmbito mundial, a infusão intravenosa cíclica com pamidronato é a terapia mais frequentemente utilizada no tratamento de pacientes com as formas moderadas e graves de OI, sendo que os dados sobre segurança e eficácia com o uso do ácido zoledrônico vêm se acumulando (Tournis; Dede, 2018).

Conforme descrito na literatura e observado na prática clínica, a queda do cálcio sérico após a infusão de pamidronato dissódico na terapia de infusão cíclica com pamidronato em pacientes com as formas moderadas e graves de OI é um efeito esperado para que os efeitos do tratamento sejam desencadeados. Entretanto episódios de hipocalcemia são eventos incomuns, em especial de intensidades moderadas a graves. Este estudo investigou fatores de risco clínicos e bioquímicos que pudessem estar correlacionados a episódios de hipocalcemia em um grupo de pacientes com OI acompanhados no Hospital Universitário de Brasília.

No grupo estudado, 14 pacientes (42,4%) apresentaram episódios hipocalcemia (cálcio total menor que 8,8 mg/dL), não tendo sido encontrada prevalência maior desses episódios em pacientes agrupados em relação ao sexo, idade ao diagnóstico, idade atual e tipo de OI. No período de novembro de 2022 a novembro de 2023 foram realizadas 87 infusões de pamidronato, sendo observados 20 episódios de hipocalcemia, correspondendo a 23% dos casos. Em relação à gravidade, 60% dos casos foram leves (cálcio total entre 8,1 e 8,8 mg/dL) e 30% foram graves (cálcio total abaixo de 7,6 mg/dL).

Uma revisão sistemática de 2009, descreveu os efeitos dos bisfosfonatos em crianças e adolescentes com OI. Dos setenta artigos que atenderam aos critérios de inclusão, apenas um descreveu episódio de hipocalcemia grave, que ocorreu em um paciente com OI tipo III, cinco dias após a primeira infusão de pamidronato (Castillo; Samson-Fang, 2009).

Chilbule e Madhuri (2012) avaliaram 48 pacientes de 1 a 17 anos de idade (47

pacientes com OI e um com Síndrome de McCune Albright) que foram submetidos à infusão de pamidronato dissódico. Foi observado que nove pacientes (5,6%) apresentaram hipocalcemia assintomática, um paciente teve um episódio de crise convulsiva secundário à hipocalcemia grave (cálcio sérico após a infusão de 7,1mg/dL) e dois pacientes apresentaram tetania, com valores de cálcio sérico de 6,6 mg/dL e 7,3 mg/dL.

Um estudo realizado em Cincinnati (Estados Unidos) com um número robusto de crianças e adolescentes com diferentes causas de osteoporose (como OI, osteoporose por disuso, osteoporose induzida por glicocorticoide, entre outras), com 123 pacientes e 942 infusões de pamidronato ou ácido zoledrônico descreveu hipocalcemia com um efeito observado em 7% das infusões, sendo mais comum com o uso de ácido zoledrônico e em pacientes com causas secundárias de osteoporose (Nasomyont; Hornung; Gordon; Wasserman, 2019).

Esses dados mostram que a ocorrência de hipocalcemia entre os participantes do nosso estudo foi superior à descrita em outros estudos. Em nosso estudo não foram descritos sintomas relacionados à hipocalcemia grave.

Vários estudos descrevem que o risco de hipocalcemia é maior na primeira infusão de pamidronato (Maines et al., 2020), entretanto, em nosso estudo, em apenas dois pacientes a hipocalcemia era referente à primeira infusão; os demais pacientes já estavam em tratamento por pelo menos um ano e a hipocalcemia ocorreu em ciclos subsequentes.

Não foram encontradas diferenças significativas entre os pacientes de acordo com a ocorrência de hipocalcemia considerando as variáveis idade, número de fraturas e tempo de tratamento.

Também não foi encontrada diferença significativa quando avaliamos a ocorrência entre hipocalcemia e ingestão de cálcio. Nossa hipótese é de que ao detectar os episódios de hipocalcemia, a orientação de ingestão adequada de cálcio foi reforçada pela equipe, assim, houve melhora dessa variável. Além disso, a aplicação dos questionários ocorreu meses após os eventos de hipocalcemia, quando os pacientes já haviam adotado essa mudança de hábito.

Em relação à ocorrência de fraturas ósseas, não se observou diferença no número de fraturas no período do estudo entre os grupos com hipocalcemia e sem episódios de hipocalcemia. Esse dado pode sugerir que o efeito do pamidronato na diminuição do número de fraturas não foi comprometido pela ocorrência de episódios de hipocalcemia. Entretanto, esse aspecto não se deve diminuir a importância de se continuar investigando e evitar os episódios de hipocalcemia no momento pós-pamidronato.

Nosso estudo detectou que a ingestão de cálcio entre os participantes foi

predominantemente abaixo da recomendação diária. Observou-se que quanto maior a idade, menor a ingestão diária de cálcio, o que se opõe ao preconizado, pois as necessidades diárias de cálcio aumentam na adolescência. O grupo de 1 a 3 anos foi o único que atingiu o recomendado. Zambrano et al. (2014) avaliaram 63 pacientes com OI de 0 a 19 anos em Porto Alegre e observaram que 75% desses pacientes tinham consumo de cálcio abaixo de 95% do recomendado e quanto maior a idade, menor a ingestão adequada de cálcio, semelhante ao encontrado em nosso grupo. Essa observação é de suma importância na assistência clínica, visto que a osteogênese imperfeita é uma condição que tem como marco a fragilidade óssea e o cálcio é um dos fatores relacionados à massa óssea, portanto, a ingestão adequada de cálcio é essencial.

Quando comparamos o valor da calcemia basal entre grupos de 1 a 8 anos e 9 a 18 anos, encontramos diferença significativa, com o grupo mais velho tendo menores valores de cálcio basal (**Tabela 9**). Há descrição semelhante no estudo de Rauch et al. (2003), que avaliaram 165 pacientes com OI que realizaram tratamento com pamidronato (idade de 2 semanas a 17,9 anos), sendo identificado que a calcemia basal era maior no grupo de pacientes mais jovens.

A calcemia basal reflete a ingestão de cálcio dietético, compatível com o que foi observado em nosso inquérito alimentar, onde pacientes mais velhos tem menor ingestão de cálcio. Apesar desse achado, não encontramos diferença significativa entre a ocorrência de hipocalcemia pós-infusão e idade dos pacientes.

Em relação aos valores de cálcio e fósforo séricos pré e pós a infusão de pamidronato, observou-se haver uma diferença significativa, compatível com a ação da medicação. A queda do cálcio sérico conduz ao aumento de PTH, que por sua vez, tem efeito fosfatúrico, reduzindo o fósforo sérico (Rauch et al., 2003). Porém, não houve diferença significativa quando avaliamos os valores de PTH e FAL pré e pós-infusão.

A ausência de diferença significativa entre os valores de PTH e FAL pré e pós infusão do pamidronato pode ser explicada pelo intervalo de coleta do sangue, que é feita imediatamente após o término da infusão. O pamidronato promove queda do cálcio sérico em 24-48 horas e o nadir ocorre entre o quinto e o sexto dia (Kellihan; Mangino, 1992). Isso nos leva a conjecturar que nossos pacientes possam ter apresentado valores de calcemia ainda menores cerca de 48 horas após a infusão, com maior incidência e gravidade de hipocalcemia. Entretanto, é importante destacar que em nosso cenário não é viável a coleta dos exames após 48 horas da infusão, por conta do número de pacientes a cada semana e questões inerentes ao deslocamento dos pacientes ao hospital.

Maines et al. (2020) em um estudo prospectivo e observacional, avaliaram 37 pacientes com osteogênese imperfeita que foram submetidos a infusão com neridronato

(bisfosfonato nitrogenado) e observaram que 11% dos pacientes apresentaram hipocalcemia após 24 horas da infusão e 50 % apresentaram hipocalcemia após 48 horas da infusão, o que reforça esta nossa hipótese.

Observamos haver uma correlação moderada positiva significativa ($r = 0,5018$, $p = 0,004$) entre o valor de calcemia pré-infusão e a calcemia após a infusão de pamidronato (**Figura 7**). Esse resultado ilustra a importância de um valor normal de cálcio basal, visto que quanto menor o valor do cálcio pré-infusão, menor o valor do cálcio pós-infusão, e conseqüentemente, maior risco de hipocalcemia. Isso é reforçado ainda pela diferença significativa que encontramos ao avaliar a relação entre o cálcio pré-infusão e a ocorrência de hipocalcemia (**Tabela 6**).

Uma outra correlação positiva, apesar de moderada, observada em nosso estudo foi entre os valores basais de 25(OH)-Vitamina D e a calcemia pré-infusão de pamidronato ($r = 0,432$, $p = 0,012$) (**Figura 8**). Esse dado reforça a importância da suficiência de vitamina D para manutenção da calcemia do indivíduo, que por sua vez está correlacionada à calcemia pós-infusão de pamidronato.

Tanto no estudo de Maines et al. (2020) como no de Chilbule e Madhuri (2012) foi encontrado correlação entre hipocalcemia e insuficiência/deficiência de vitamina D. Em nosso estudo, quando observamos o grupo que apresentou episódios de hipocalcemia, encontramos um paciente do sexo masculino, de 16 anos, que teve três episódios de hipocalcemia (dois leves e um grave). Ele apresentava baixa ingestão de cálcio (120 mg/dia) e hipovitaminose D (média de vitamina D: 17,3 ng/mL, valor mínimo encontrado: 10 ng/mL) por baixa exposição solar (menos de duas vezes por semana). Os demais pacientes do grupo possuem em comum a baixa ingestão de cálcio.

Quando questionada a razão de não ingerir leite e derivados ou ingerir em quantidades inferiores às recomendadas, a resposta mais frequente (7/33) foi “não gostar do sabor”, com dois pacientes referindo terem recebido essa orientação de algum profissional de saúde, mas sem apresentar qualquer condição clínica que contraindicaria a ingestão de leite e derivados.

Em relação ao tempo de exposição solar, 19/33 responderam que diariamente se expõe ao sol por menos de 30 minutos, com o restante apresentando um perfil de exposição não adequado para a síntese de vitamina D. Entretanto, esse parâmetro não foi avaliado como fator de risco para hipocalcemia, pois cada fototipo de pele (não avaliado) necessita de um tempo específico de exposição e esse aspecto fenotípico não foi avaliado, pela complexidade envolvida nessa análise.

Quanto às orientações dadas pela equipe médica sobre a importância da ingestão de

leite e derivados e da adequação à exposição solar para a saúde dos ossos, apesar de 24/33 dos participantes terem respondido que as recebem em todas as visitas, esses hábitos não estão presentes na rotina dos pacientes de maneira adequada. Esse fato reforça a necessidade de maior ênfase nessa conversa com os pacientes e seus responsáveis e a organização de uma dinâmica pela equipe médica em transmitir essas informações de forma mais eficaz, sem desmerecer a responsabilidade dos pacientes e responsáveis em segui-las.

Limitações do estudo

Este estudo apresenta algumas limitações, como:

- Número amostral pequeno, apesar de se tratar de uma doença rara
- Ter-se utilizado a dosagem de cálcio total sérico, sendo ideal a dosagem do cálcio iônico para se caracterizar a hipocalcemia.
- Não ter sido avaliada a albuminemia, para o cálculo da correção do cálcio.
- O tempo entre o término da infusão e a coleta da amostra de sangue pós-infusão, pois não reflete o nadir da queda do cálcio e elevação do PTH.
- A aplicação dos questionários não reflete o período em que o paciente teve episódio de hipocalcemia e provavelmente os valores de ingestão de cálcio diário encontram-se maiores devido às orientações feitas pela equipe médica após a detecção da hipocalcemia.

É importante o reconhecimento dessas limitações para procurar ao menos minimizá-las e reorganizar alguns parâmetros no acompanhamento desse grupo de pacientes. A instalação desses cuidados, associados a um maior número amostral, poderá permitir uma análise mais robusta dos dados dos pacientes, reconhecer fatores de risco envolvidos nos episódios de hipocalcemia e otimizar a assistência a esse grupo de pacientes.

Dentro de todo o contexto discutido, nosso estudo não confirmou a hipótese inicial, de que haveria uma correlação significativa entre o aporte de cálcio dietético dos pacientes e a ocorrência de hipocalcemia entre os pacientes com OI em terapia com infusão cíclica com pamidronato dissódico.

Entretanto, mesmo com essas limitações, esse estudo reforça a importância de enfatizar com os pacientes e seus responsáveis sobre o seguimento de uma dieta adequada, incluindo as fontes principais de cálcio, e de otimizar a exposição à luz solar de forma segura, para assegurar e, quando necessário, resgatar a saúde osteometabólica desse grupo de pacientes.

9 CONCLUSÃO

Em nosso estudo sobre fatores de risco para hipocalcemia em pacientes pediátricos com OI em terapia de infusão intravenosa cíclica com pamidronato dissódico, foi observado que:

-Quatorze indivíduos (em 33, correspondendo a 42,4% do total) apresentaram ao menos um episódio de hipocalcemia, sendo que seis pacientes apresentaram recorrência dos episódios.

-A hipocalcemia ocorreu em 23% das infusões de pamidronato dissódico, sendo a maioria dos casos hipocalcemia leve (12/20), seguida por quadros graves (6/20) e moderados (2/20).

-Não houve correlação entre ocorrência de hipocalcemia e variáveis clínicas dos pacientes: sexo, idade, idade de diagnóstico da OI, tempo de tratamento com pamidronato dissódico, padrão de ingestão de fontes de cálcio dietético e padrão de exposição ao sol.

-Não se encontrou características clínicas específicas que pudessem diferenciar o grupo de pacientes que apresentou ao menos um episódio de hipocalcemia em relação ao grupo que não apresentou. Essa mesma observação vale para o grupo de pacientes que apresentou hipocalcemia grave e para o grupo que apresentou recorrência dos episódios de hipocalcemia.

-A calcemia pré-infusão de pamidronato foi a única variável encontrada que mostrou diferença significativa entre o grupo de pacientes com ocorrência de hipocalcemia e o grupo sem hipocalcemia.

-Houve uma correlação moderada positiva entre calcemia pré-infusão e a calcemia pós-infusão.

-Houve correlação moderada positiva entre 25(OH)Vitamina D e calcemia pré-infusão de pamidronato.

-Houve um perfil global de baixa ingestão de leite e derivados entre os pacientes, em especial entre adolescentes.

-Apesar das orientações passadas a cada internação da equipe médica assistente aos pacientes e seus responsáveis sobre a importância da dieta e da exposição à luz solar na saúde óssea, os hábitos em relação a essas variáveis permanecem inadequados.

REFERÊNCIAS

- ARSHAD, F.; BISHOP, N. **Osteogenesis imperfecta in children**. *Bone*, v. 148, p. 115914 2021.
- ARUNDEL, P.; BISHOP, N. **Diagnosing osteogenesis imperfecta**. *Paediatrics and Child Health*, v. 20, n. 5, p. 225–231, 2010.
- BASEL, D.; STEINER, R. D. **Osteogenesis imperfecta: Recent findings shed new light on this once well-understood condition**. *Genetics in Medicine*, v. 11, n. 6, p. 375–385, 2009.
- BIRIA, M. et al. **Dentinogenesis imperfecta associated with osteogenesis imperfecta**. *Dental research journal*, v. 9, n. 4, p. 489–94, 2012.
- BOTOR, M. et al. **Osteogenesis imperfecta: Current and prospective therapies**. *Biomolecules*. v. 11, n. 10, p. 1493, 2021.
- BOUILLON R, MARCOCCI C, CARMELIET G, BIKLE D, WHITE JH, DAWSON-HUGHES B, LIPS P, MUNNS CF, LAZARETTI-CASTRO M, GIUSTINA A, BILEZIKIAN J. **Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions**. *Endocr Rev*, v. 40, n. 4:1109-1151, 2019.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria no 2.305/GM. **Protocolo de indicação clínica da osteogênese imperfeita com pamidronato dissódico no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS**. 19 de dezembro de 2001. Diário Oficial da União, 20 de dezembro de 2001.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Osteogênese Imperfeita**. Portaria Conjunta no 17 de 8 de setembro de 2022. Acesso em <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2022/portaria-conjunta-no17-protocolo-clinico-de-diretrizes-terapeuticas-osteogenese-imperfeita.pdf> (último acesso em 18 de fevereiro de 2024).
- CASTILLO, H.; SAMSON-FANG, L. **Effects of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta: an AACPDM systematic review**. *Developmental Medicine & Child Neurology*, v. 51, n. 1, p. 17–29, 2009.
- CHAGAS CE, ROQUE JP, SANTAROSA EMO PETERS B, LAZARETTI-CASTRO M, MARTINI LA. **Do patients with osteogenesis imperfecta need individualized nutritional support?** *Nutrition*, v. 28. n. 2, p.138-42, 2012.
- CHILBULE, S. K.; MADHURI, V. **Complications of pamidronate therapy in paediatric osteoporosis**. *Journal of Children’s Orthopaedics*, v. 6, n. 1, p. 37–43, 2012.
- DENG KL, YANG WY, HOU JL, LI H, FENG H, XIAO SM. **Association between Body Composition and Bone Mineral Density in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis**. *Int J Environ Res Public Health*, v. 18, n. 22, p.12126, 2021.
- DRAKE, M. T.; CLARKE, B. L.; KHOSLA, S. **Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice**. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 83, n. 9, p. 1032–1045, 2008.
- DUVAL, M. et al. **Is severe hypocalcemia immediately life threatening?** *Endocrine Connections*, v. 7, n. 10, p. 1067–1074, 2018.
- DWAN, K. et al. **Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta**. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. v. 2016, n. 10, 2016.
- ETICH, J. et al. **Osteogenesis imperfecta—pathophysiology and therapeutic options**. *Molecular and Cellular Pediatrics*, v. 7, n. 1, 2020.

FORLINO, A.; MARINI, J. C. **Osteogenesis imperfecta**. The Lancet Publishing Group, v. 387, n. 10028, p. 1657–1671, 2016.

GARGANTA, M. D. et al. Cyclic bisphosphonate therapy reduces pain and improves physical functioning in children with osteogenesis imperfecta. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 19, n. 1, p. 344, 2018.

GLORIEUX, F. H. et al. **Cyclic Administration of Pamidronate in Children with Severe Osteogenesis Imperfecta**. New England Journal of Medicine, v. 339, n. 14, p. 947–952, 1998.

GOLTZMAN D. **Diagnostic approach to hypocalcemia**. In: <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-hypocalcemia#references>. Último acesso em 18 de fevereiro de 2024.

HARRINGTON, J.; SOCHETT, E.; HOWARD, A. **Update on the Evaluation and Treatment of Osteogenesis Imperfecta**. Pediatric Clinics of North America, v. 61, n. 6, p. 1243–1257, 2014.

HILL, M. et al. **Living with osteogenesis imperfecta: A qualitative study exploring experiences and psychosocial impact from the perspective of patients, parents and professionals**. Disability and Health Journal, v. 15, n. 1, p. 101168, 2022.

JOVANOVIC, M.; GUTERMAN-RAM, G.; MARINI, J. C. **Osteogenesis Imperfecta: Mechanisms and Signaling Pathways Connecting Classical and Rare OI Types**. Endocrine Reviews. Endocrine Society, v. 43, n. 1, p. 61–90, 2022

KELLIHAN, M. J.; MANGINO, P. D. **Pamidronate**. Annals of Pharmacotherapy, v. 26, n. 10, p. 1262–1269, 1992.

KUSUMI, K.; NARLA, D.; MAHAN, J. D. **Evaluation and Treatment of Pediatric Calcium Disorders. Current Treatment Options in Pediatrics**. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, v.7, p.60–81, 2021.

LIAMIS, G.; MILIONIS, H. J.; ELISAF, M. **A review of drug-induced hypocalcemia**. **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, v. 27, n. 6, p. 635–642, 2009.

MAINES, E. et al. **Hypocalcemia following Neridronate Administration in Pediatric Patients with Osteogenesis Imperfecta: A Prospective Observational Study**. Journal of Pediatric Genetics, v. 09, n. 02, p. 093–100, 2020.

MARINI, J. C. et al. **Osteogenesis imperfecta**. Nature Reviews Disease Primers. Nature Publishing Group, v. 3, n. 1, p. 17052, 2017.

MAROM, R.; RABENHORST, B. M.; MORELLO, R. **Osteogenesis imperfecta: An update on clinical features and therapies**. European Journal of Endocrinology, v. 183, n. 4, p. R95–R106, 2020.

MARR C, SEASMAN A, BISHOP N. **Managing the patient with osteogenesis imperfecta: a multidisciplinary approach**. Journal of Multidisciplinary Healthcare, v.10, p.145-155, 2017.

MARTIN E, SHAPIRO JR. **Osteogenesis imperfecta:epidemiology and pathophysiology**. Current Osteoporosis Report, v. 5, n. 3. P. 91-7, 2007.

MORELLO, R. **Osteogenesis imperfecta and therapeutics**. Matrix Biology. v. 71–72, p. 294–312, out. 2018.

MUNNS, C. F. et al. **Effects of Intravenous Pamidronate Treatment in Infants With Osteogenesis Imperfecta: Clinical and Histomorphometric Outcome.** *Journal of Bone and Mineral Research*, v. 20, n. 7, p. 1235–1243, 2005.

NASOMYONT N, HORNUNG L N, GORDON C M, WASSERMAN H. **Outcomes following intravenous bisphosphonate infusion in pediatric patients: a 7-year retrospective chart review.** *Bone*, v. 121, p. 60–67, 2019.

ONISZCZUK A, KACZMAREK A, KACZMAREK M, CIAŁOWICZ M, ARSLAN E, SILVA AF, CLEMENTE FM, MURAWSKA-CIAŁOWICZ E. **Sclerostin as a biomarker of physical exercise in osteoporosis: A narrative review.** *Front Endocrinol (Lausanne)*, v. 5, n.13:954895, 2022.

PALOMO, T. et al. **Evaluation of a Modified Pamidronate Protocol for the Treatment of Osteogenesis Imperfecta.** *Calcified Tissue International*, v. 98, n. 1, p. 42–48, 2016.

RALSTON, S. H.; GASTON, M. S. **Management of Osteogenesis Imperfecta.** *Frontiers in Endocrinology*. v. 10, 2020.

RAUCH, F. et al. **Osteogenesis Imperfecta Types I, III, and IV: Effect of Pamidronate Therapy on Bone and Mineral Metabolism.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 88, n. 3, p. 986–992, 2003.

RAUCH, F.; GLORIEUX, F. H. **Osteogenesis imperfecta.** *The Lancet*, v. 363, n. 9418, p. 1377–1385, 2004.

ROSS AC, MANSON JE, ABRAMS SA, ALOIA JF, BRANNON PM, CLINTON SK, DURAZO-ARVIZU RA, GALLAGHER JC, GALLO RL, JONES G, KOVACS CS, MAYNE ST, ROSEN CJ, SHAPSES SA. **The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know.** *J Clin Endocrinol Metab*, v. 96, n.1, p. 53-8, 2011.

ROSSI, V.; LEE, B.; MAROM, R. **Osteogenesis imperfecta: Advancements in genetics and treatment.** *Current Opinion in Pediatrics*, v. 31, n. 6, p. 708–715, 2019.

SILLENCE, D. O.; SENN, A.; DANKS, D. M. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. **Journal of Medical Genetics**, v. 16, n. 2, p. 101–116, 1979.

SILVA, B. C.; BILEZIKIAN, J. P. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 22, p. 41–50, 2015.

SOARES, A. P. et al. **Bisphosphonates: Pharmacokinetics, bioavailability, mechanisms of action, clinical applications in children, and effects on tooth development.** *Environmental Toxicology and Pharmacology*, v. 42, p. 212–217, 2016.

TAUER, J. T.; ROBINSON, M.; RAUCH, F. **Osteogenesis Imperfecta: New Perspectives From Clinical and Translational Research.** *JBMR Plus*, v. 3, n. 8, 2019.

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

TOURNIS, S.; DEDE, A. D. **Osteogenesis imperfecta – A clinical update.** *Metabolism: Clinical and Experimental*, v. 80, p. 27–37, 2018.

TREURNIET, S. et al. **Ocular characteristics and complications in patients with osteogenesis imperfecta: a systematic review.** *Acta Ophthalmologica*, v. 100, n. 1, 2022.

TZSCHENTKE, T. M. **Pharmacology of bisphosphonates in pain.** *British Journal of Pharmacology*, v. 178, n. 9, p. 1973–1994, 2021.

WEHRLI, S.; ROHRBACH, M.; LANDOLT, M. A. **Quality of life of pediatric and adult individuals with osteogenesis imperfecta: a meta-analysis.** Orphanet journal of rare diseases, v. 18, n. 1, p. 123, 2023.

ZAMBRANO, M. B. et al. **Anthropometry, Nutritional Status, and Dietary Intake in Pediatric Patients with Osteogenesis Imperfecta.** Journal of the American College of Nutrition, v. 33, n. 1, p. 18–25, 2014.

APÊNDICES

APÊNDICE 1. Questionário: Avaliação dos hábitos de consumo de leite e derivados, exposição solar e uso de cálcio/vitamina D em pacientes pediátricos com Osteogênese Imperfeita (OI) acompanhados no HUB.

Nome do paciente: _____

Data de Nascimento: _____

Sexo: _____

- 1) Quantas vezes por semana você (paciente com OI) ou a criança/adolescente sob sua responsabilidade bebe leite?
(Observação: A quantidade inclui leite com frutas, achocolatado ou café)
 Não bebe leite 1 vez/semana 2 vezes/semana
 3 vezes/semana 4 vezes/semana 5 vezes/semana
 todos os dias

- 2) Se você (paciente com OI) ou a criança/adolescente sob sua responsabilidade bebe leite na frequência mencionada na questão acima, qual a quantidade que em média é tomada?
 100 mL (meia xícara) 200 mL (uma xícara)
 300 mL (uma xícara e meia). mais ou igual a 400 mL (duas ou mais xícaras)

- 3) Você (paciente com OI) ou a criança/adolescente sob sua responsabilidade bebe iogurte ?
 Não Sim, um copo quatro vezes por semana
 Sim, um copo uma vez por semana Sim, um copo cinco vezes por semana
 Sim, um copo duas vezes por semana Sim, um copo todos os dias da semana
 Sim, um copo três vezes por semana

- 4) Você (paciente com OI) ou a criança/adolescente sob sua responsabilidade come queijo ?
 Não Sim, uma fatia quatro vezes por semana
 Sim, uma fatia uma vez por semana Sim, uma fatia todos os dias da semana
 Sim, uma fatia duas vezes por semana
 Sim, uma fatia três vezes por semana

- 5) Se você (paciente com OI) ou a criança/adolescente sob sua responsabilidade não tem o hábito de tomar leite e derivados, qual a razão?
 Não gosta do sabor Tem alergia à proteína do leite
 Tem intolerância à lactose São produtos de preço mais caro
 Foi orientado a não tomar leite e derivados por algum profissional da saúde
 Foi orientado a não tomar leite e derivados por algum familiar, amigo ou vizinho

- 6) Você (paciente com OI) ou a criança/adolescente sob sua responsabilidade tem o hábito de tomar sol, seja brincando, passeando ou fazendo alguma atividade física?
 Não Menos de duas vezes por semana
 Apenas aos fins de semana Apenas nas aulas de educação física
 Sim, mas menos de 30 minutos por dia Sim, mais de 30 minutos por dia, todos os dias

- 7) Se você (paciente com OI) ou a criança/adolescente sob sua responsabilidade não tem o hábito de tomar sol, qual a razão?
 Não tem tempo para tomar sol Questões de segurança no local onde mora
 Por algum problema de saúde que contraindica a exposição ao sol
 Foi orientado a não tomar sol por algum profissional de saúde

- 8) Você (paciente com OI) ou a criança/adolescente sob sua responsabilidade faz uso de carbonato de cálcio ?
 Sim, mas menos de 500 mg/dia Sim, 500 mg/dia
 Sim, 1.000 mg/dia Não
- 9) Você (paciente com OI) ou a criança/adolescente sob sua responsabilidade faz uso de Vitamina D ?
 Não Sim, 200 UI/dia Sim, 400 UI/dia
 Sim, 600 UI/dia Sim, 1.000 UI/dia
- 10) Você (paciente com OI) ou a criança/adolescente sob sua responsabilidade fez uso de algum medicamento, além do pamidronato, nesse último ano?
 Não
 Sim, qual (quais): _____
Por quanto tempo e qual o período: _____
- 11) Você (paciente com OI) ou a criança/adolescente sob sua responsabilidade já conversaram com a equipe médica da endocrinologia pediátrica do HUB sobre a importância de uma alimentação equilibrada e de tomar sol na medida certa para a saúde dos ossos?
 Não
 Sim, mas apenas uma vez
 Sim, algumas vezes
 Sim, todas as vezes que interna para receber o pamidronato.

APÊNDICE 2- Termo De Assentimento Livre e Esclarecido (TALE)

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa “Avaliação de fatores de risco para hipocalcemia sintomática após infusão de pamidronato dissódico em pacientes com osteogênese imperfeita”, pela pesquisadora Juliana Cavalcante de Deus, que é médica pediatra do Hospital Universitário de Brasília (HUB), onde você faz acompanhamento por apresentar osteogênese imperfeita. Seus pais ou seus responsáveis permitiram que você participe.

Nesta pesquisa nós queremos entender melhor qual o tempo de exposição ao sol e a quantidade de leite que você consome por dia e como isso pode mexer com o tratamento que você recebe com pamidronato e com a quantidade de cálcio no seu sangue, que é um nutriente muito importante para a saúde dos ossos.

A pesquisa será feita no HUB, durante a internação para receber o pamidronato, através de um questionário, no qual você e seu responsável responderão, juntos, algumas perguntas, como quantos minutos por dia se expõem ao sol, qual a quantidade de leite e derivados que ingerem por dia e se tiveram que usar algum medicamento diferente do pamidronato nesse último ano. Ninguém saberá que você está participando da pesquisa; não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados no HUB, mas sem identificar o nome das crianças e adolescentes que participaram.

Você só precisa participar da pesquisa se quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir. Outras crianças e adolescentes com osteogênese imperfeita também irão participar desta pesquisa.

Vocês não terão nenhum gasto para participar da pesquisa e poderão entrar em contato com o pesquisador responsável em qualquer época, pessoalmente ou por telefone, para esclarecer qualquer dúvida.

Seus pais ou responsáveis foram informados sobre este estudo, que ele foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília e como se comunicarem com o Comitê de Ética ou com a pesquisadora, se for preciso.

CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO

Eu _____ aceito participar da pesquisa “Avaliação de fatores de risco para hipocalcemia após infusão de pamidronato dissódico em pacientes com osteogênese imperfeita”

Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer.

Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir e que ninguém vai ficar com raiva de mim.

Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis.

Recebi uma via deste termo de assentimento, li e concordo em participar da pesquisa.

Brasília, ___/___/___

Assinatura do menor

Juliana Cavalcante de Deus- Pesquisadora responsável

APÊNDICE 3 -Termo De Assentimento Livre e Esclarecido (TALE)- Questionário Virtual

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa “Avaliação de fatores de risco para hipocalcemia sintomática após infusão de pamidronato dissódico em pacientes com osteogênese imperfeita”, pela pesquisadora Juliana Cavalcante de Deus, que é médica pediatra do Hospital Universitário de Brasília (HUB), onde você faz acompanhamento por apresentar osteogênese imperfeita. Seus pais ou seus responsáveis permitiram que você participe.

Nesta pesquisa nós queremos entender melhor qual o tempo de exposição ao sol e a quantidade de leite que você consome por dia e como isso pode mexer com o tratamento que você recebe com pamidronato e com a quantidade de cálcio no seu sangue, que é um nutriente muito importante para a saúde dos ossos.

A pesquisa será feita *online*, através de um questionário, no qual você e seu responsável responderão juntos algumas perguntas, como quantos minutos por dia você se expõe ao sol, qual a quantidade de leite e derivados que você ingere por dia e se você teve que usar algum medicamento diferente do pamidronato nesse último ano. Ninguém saberá que você está participando da pesquisa; não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados no HUB, mas sem identificar o nome das crianças e adolescentes que participaram.

Você só precisa participar da pesquisa se quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir. Outras crianças e adolescentes com osteogênese imperfeita também irão participar desta pesquisa.

Você só poderá participar da pesquisa usando algum aparelho (computador, telefone celular ou tablet) de seus pais ou responsáveis, através do qual eles acessarão o link para o questionário. Obrigatoriamente você deve estar junto deles ao ler e responder o questionário *online*.

Os resultados da pesquisa só serão mostrados no Hospital Universitário de Brasília, mas sem identificar o nome das crianças que participaram. Essa divulgação é importante para que esse conhecimento seja dividido com os médicos que cuidam de pacientes com Osteogênese Imperfeita e para que nós possamos oferecer melhoria no acompanhamento médico de vocês.

Seus pais ou responsáveis foram informados sobre este estudo, que ele foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília e como se comunicarem com o Comitê de Ética ou com a pesquisadora, se for preciso.

- Aceito participar do questionário *online*.
- Não aceito participar do questionário.

Uma cópia deste termo de assentimento livre e esclarecido pode ser baixada e arquivada com você.

Juliana Cavalcante de Deus- Pesquisadora responsável

APÊNDICE 4-Termo De Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa “Avaliação de fatores de risco para hipocalcemia sintomática após infusão de pamidronato dissódico em pacientes com osteogênese imperfeita”, sob a responsabilidade da pesquisadora Juliana Cavalcante de Deus. Este convite é feito por você ser responsável pelo(a) menor _____, que acompanha com a equipe de Endocrinologia Pediátrica da Unidade da Criança e do Adolescente do Hospital Universitário de Brasília (UCA-HUB) por apresentar osteogênese imperfeita e receber tratamento com pamidronato.

Vocês receberão todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa.

O objetivo principal desta pesquisa é avaliar alguns hábitos das crianças e dos adolescentes com Osteogênese Imperfeita acompanhados no HUB que podem interferir na quantidade de cálcio que armazenam no corpo e se esses hábitos podem estar associados à quantidade de cálcio presente no sangue deles após a administração de cada ciclo do pamidronato. A quantidade de cálcio no sangue é chamada calcemia e quando a quantidade de cálcio no sangue é baixa, chama-se hipocalcemia, como você já está acostumado(a) a ouvir ao longo do nosso acompanhamento.

Sua participação no será através de duas etapas: (a) sua autorização para buscarmos dados no prontuário médico de seu filho sobre o acompanhamento e tratamento dele(a) por conta da osteogênese imperfeita (como idade, sexo, tipo de osteogênese, tempo de tratamento com pamidronato) e (b) preenchimento de um questionário com perguntas que nos ajudarão a entender como estão as quantidades de leite de vaca e derivados ingeridas pelas crianças e adolescentes com osteogênese imperfeita acompanhadas na UCA-HUB, ingestão de folhas verde escuras, assim como o tempo de exposição ao sol e se houve uso de remédios não relacionados à osteogênese imperfeita que podem influenciar no valor da calcemia.

Através deste estudo, poderemos entender melhor como está o padrão de consumo de leite e derivados e o tempo de exposição solar dos pacientes em relação ao que é recomendado pelas Sociedades Médicas. Estudaremos também se esses padrões nutricionais e de exposição solar, e o uso de alguns medicamentos, podem estar associados à quantidade de cálcio no sangue das crianças e adolescentes após a administração do pamidronato. Ao participar desse estudo vocês contribuirão para melhorar a assistência médica aos pacientes com Osteogênese Imperfeita que recebem pamidronato.

Os nomes e demais dados pessoais de vocês não aparecerão para outras pessoas, sendo conhecidos apenas pelos pesquisadores deste estudo e será mantido rigoroso sigilo de quaisquer informações que permitam identificá-los. Entretanto, como por haver um potencial risco de perda de confidencialidade dos dados pessoais dos participantes, todos os cuidados serão tomados para evitar ou minimizar esse risco, como acesso e armazenamento dos dados pessoais restritos aos pesquisadores do estudo e a substituição dos nomes por códigos que serão conhecidos apenas pelos pesquisadores. Você também não é obrigado(a) a responder a alguma pergunta que cause desconforto.

Como benefícios diretos pela participação de vocês na pesquisa, vocês terão um retorno rápido da equipe de pesquisadores sobre a quantidade do cálcio ingerido e o tempo de exposição ao sol do(a) menor estão adequados e se esses valores, assim como o uso de algum medicamento, estão associados à quantidade de cálcio no sangue após a administração do pamidronato, e, se for necessário, as devidas orientações para corrigir essa situação.

O preenchimento desse questionário, por você em conjunto como(a) menor sob sua responsabilidade, será feito durante a internação habitual para a administração do pamidronato na UCA-HUB, com um tempo estimado de no máximo dez minutos para sua realização.

Não haverá mudanças na rotina da internação do(a) menor sob sua responsabilidade para a administração de pamidronato, no protocolo de coleta de sangue pré e pós-pamidronato ou no momento da alta. Apenas haverá o preenchimento do questionário por você, e pelo(a) menor se ele(a) tiver mais

que 10 anos de idade durante a conversa inicial de acolhimento na enfermaria de pediatria pela equipe de Endocrinologia Pediátrica do HUB.

A participação de vocês é voluntária, ou seja, vocês quem decidem se querem ou não participar da pesquisa; não haverá qualquer tipo de pagamento a vocês pela participação no estudo e não haverá qualquer despesa financeira para vocês pela participação. Você e o menor têm a liberdade de recusarem-se a participar desse estudo, a responderem qualquer questão, e suas escolhas não interferirão ou prejudicarão o acompanhamento médico dele(a). Mesmo que vocês tenham aceitado participar do estudo e mudem de ideia futuramente, poderão retirar o consentimento ou interromper a participação e garantimos que não terá problemas.

Os resultados da pesquisa serão divulgados pelo Programa de Residência Médica em Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário de Brasília, podendo ser publicados posteriormente. Vocês não serão identificados em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após isso serão destruídos.

Se vocês tiverem qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor, entrem em contato com a pesquisadora principal deste estudo, Dra. Juliana Cavalcante de Deus, pelo fone (61) 99203-5306 ou pessoalmente no Hospital Universitário de Brasília, Serviço de Endocrinologia Pediátrica, no ambulatório ou na enfermaria de Pediatria, onde vocês são acompanhados regularmente.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina (CEP/FM) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidos pelo telefone (61) 3107-1918 ou do e-mail cepfm@unb.br, horário de atendimento de 8h30 às 12h30 e de 14h30 às 16h, de segunda à sexta-feira. O CEP/FM está localizado na Faculdade de Saúde/Faculdade de Medicina no 2º andar do prédio, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Asa Norte.

Declaro que recebi todas as explicações sobre o estudo e concordo em permitir que o(a) menor _____, sob minha responsabilidade, participe deste estudo.

Recebi uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, feito em duas vias de iguais e assinadas, e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Nome / Assinatura do(a) Responsável

APÊNDICE 5 -Termo De Consentimento Livre E Esclarecido (TCLE)-Questionário Virtual

Você está sendo convidado(a) a participar do questionário *online* sobre ingestão de leite e derivados, exposição solar e uso de medicamentos por crianças e adolescentes com Osteogênese Imperfeita acompanhados na Unidade da Criança e do Adolescente do Hospital Universitário de Brasília (UCA-HUB). Esse estudo faz parte da pesquisa chamada “Avaliação de fatores de risco para hipocalcemia sintomática após infusão de pamidronato dissódico em pacientes com osteogênese imperfeita”. Você está sendo convidado(a) por ser responsável por uma criança ou adolescente com Osteogênese Imperfeita. A participação de vocês é importante, mas você não deve ser contra a vontade. Antes de decidirem se querem participar é importante que vocês entendam os objetivos da pesquisa assim como os potenciais riscos e benefícios da participação.

O objetivo principal desta pesquisa é avaliar alguns hábitos das crianças e dos adolescentes com Osteogênese Imperfeita acompanhados no HUB que podem interferir na quantidade de cálcio que armazenam no corpo e se esses hábitos podem estar associados à quantidade de cálcio presente no sangue deles após a administração de cada ciclo do pamidronato. A quantidade de cálcio no sangue é chamada calcemia e quando a quantidade de cálcio no sangue é baixa, chama-se hipocalcemia, como você já está acostumado(a) a ouvir ao longo do nosso acompanhamento.

Sua participação no será através de duas etapas: (a) sua autorização para buscarmos dados no prontuário médico de seu filho sobre o acompanhamento e tratamento dele(a) por conta da osteogênese imperfeita (como idade, sexo, tipo de osteogênese, tempo de tratamento com pamidronato) e (b) preenchimento de um questionário com perguntas que nos ajudarão a entender como estão as quantidades de leite de vaca e derivados ingeridas pelas crianças e adolescentes com osteogênese imperfeita acompanhadas na UCA-HUB, ingestão de folhas verde escuras, assim como o tempo de exposição ao sol e se houve uso de remédios não relacionados à osteogênese imperfeita que podem influenciar no valor da calcemia.

Através deste estudo, poderemos entender se o padrão de consumo de leite e derivados e o tempo de exposição solar estão adequados para o que é recomendado pelas Sociedades Médicas. Entenderemos melhor também se esses padrões dietéticos e de exposição solar, e o uso de alguns medicamentos, podem estar associados às quantidades de cálcio no sangue após a administração do pamidronato. Ao participar desse estudo vocês contribuirão para melhorar a assistência médica aos pacientes com Osteogênese Imperfeita que recebem pamidronato.

A participação será através de aplicação de questionário *online*, contendo perguntas sobre ingestão de leite e derivados, exposição solar e uso de remédios pelo(a) menor, com um tempo estimado de no máximo dez minutos para sua realização. A participação do(a) menor sob sua responsabilidade na etapa de preenchimento do questionário, só poderá ser feita junto a você e, obrigatoriamente, usando algum aparelho seu (computador, telefone celular ou tablet), após você ter acessado o link para o questionário *online*, e o(a) menor deve estar na sua presença e sob sua supervisão ao ler e responder o questionário.

Os nomes e demais dados pessoais de vocês não aparecerão para outras pessoas, sendo conhecidos apenas pelos pesquisadores deste estudo e será mantido rigoroso sigilo de quaisquer informações que permitam identificá-los. Entretanto, como pode haver um potencial risco de perda de confidencialidade dos dados pessoais dos participantes, todos os cuidados serão tomados para evitar ou minimizar esse risco, como acesso e armazenamento dos dados pessoais restritos aos pesquisadores do estudo e a substituição dos nomes por códigos que serão conhecidos apenas pelos pesquisadores. Você também não é obrigado a responder a alguma pergunta que cause desconforto.

Como benefícios diretos pela participação de vocês na pesquisa, vocês terão um retorno rápido da equipe de pesquisadores sobre a quantidade do cálcio ingerido e o tempo de exposição ao sol do(a)

menor estão adequados e se esses valores, assim como o uso de algum medicamento, estão associados à quantidade de cálcio no sangue após a administração do pamidronato, e, se for necessário, as devidas orientações para corrigir essa situação.

Vocês têm a liberdade de recusarem-se a responder qualquer questão do inquérito. A participação de vocês é voluntária, ou seja, vocês não terão nenhum custo e nem receberão qualquer vantagem financeira.

Os resultados da pesquisa serão divulgados pelo Programa de Residência Médica em Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário de Brasília, podendo ser publicados posteriormente. Vocês não serão identificados em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após isso serão destruídos.

Se vocês tiverem qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor, entrem em contato com a pesquisadora principal deste estudo, Dra. Juliana Cavalcante de Deus, pelo fone (61) 99203-5306 ou pessoalmente no Hospital Universitário de Brasília, Serviço de Endocrinologia Pediátrica, no ambulatório ou na enfermaria de Pediatria, onde vocês são acompanhados regularmente.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina (CEP/FM) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidos pelo telefone (61) 3107-1918 ou do e-mail cepfm@unb.br, horário de atendimento de 08:30hs às 12:30hs e de 14:30hs às 16:00hs, de segunda a sexta-feira. O CEP/FM está localizado na Faculdade de Saúde/Faculdade de Medicina no 2º andar do prédio, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Asa Norte.

Declaro que concordo em participar desse inquérito *online* com os dados do menor sob minha responsabilidade.

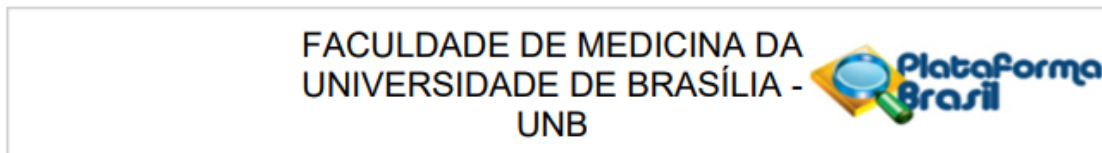
Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pode ser baixada e arquivada com você.

- Aceito participar do questionário *online*.
- Não aceito participar do questionário.

Juliana Cavalcante de Deus- Pesquisadora Responsável

ANEXOS

ANEXO 1- Folha de aprovação pelo Comitê de Ética

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA HIPOCALCEMIA SINTOMÁTICA APÓS INFUSÃO DE PAMIDRONATO DISSÓDICO EM PACIENTES COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

Pesquisador: JULIANA CAVALCANTE DE DEUS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 76877023.2.0000.5558

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES - EBSEH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 05 de Fevereiro de 2024

Assinado por:

**Antônio Carlos Rodrigues da Cunha
(Coordenador(a))**

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)31071-7170 **E-mail:** cepfm@unb.br