

MINISTÉRIO DA SAÚDE

OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

PORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE/MS
Nº 17, DE 08 DE SETEMBRO DE 2022

DIAGNÓSTICO

O quadro a seguir apresenta a classificação da OI proposta por Mortier e colaboradores, considerando algumas características fenotípicas da doença.

| Tipo | Gravidade | Características | Tipo genético |
|------|-----------|---|---|
| 1 | Leve | Não deformante, com esclera persistentemente azul | OI tipo I |
| 2 | Letal | Forma letal perinatal | OI tipos II, VII, VIII e IX |
| 3 | Grave | Progressivamente deformante | OI tipos III, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XIII, XIV, XV, XVI, XVII e XVIII |
| 4 | Moderada | Em adultos sempre, esclera normal | OI tipos IV, XV, V, VII, IX, XI e XII |
| 5 | Moderada | Calcificação das membranas interósseas ou calo hipertrófico | |

Para o diagnóstico de OI, devem ser observados os sinais e sintomas, os quais também devem ser monitorados para avaliação de resultados terapêuticos. Contudo, pacientes com OI tipo 1 podem não apresentar sintomas clínicos muito claros para o diagnóstico.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico de OI é frequentemente feito na infância, podendo ocorrer tardiamente na idade adulta. Além das múltiplas fraturas ocasionadas por trauma mínimo, indivíduos com OI podem apresentar deformidades ósseas em crânio, cintura pélvica e ossos longos como fêmur, tíbia e úmero. Outros sinais e sintomas são: dor óssea, baixa estatura, esclera azulada, articulações hiperextensíveis, dentinogênese imperfeita, aplasia ou hipoplasia pulmonar. Podem também apresentar morbidades ao longo da vida como, por exemplo, escoliose grave com comprometimento respiratório, mobilidade prejudicada, alterações cardiovasculares, prolapso de válvula mitral, anomalias oculares e surdez.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL, EXAMES DE IMAGEM E OUTROS

- Avaliação do metabolismo do cálcio - por meio das dosagens séricas de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e paratormônio (PTH) - é utilizada para confirmar o diagnóstico e avaliar os resultados da terapêutica medicamentosa.
- Testes genéticos para confirmação e identificação da mutação associada.
- As radiografias indicadas para identificar fraturas, calos ósseos e deformidades são:
 - Radiografia simples dos ossos longos, nas incidências anteroposterior (AP) e perfil.
 - Radiografia panorâmica da coluna em AP e perfil.

DXA (raio-x de dupla energia) não é recomendado neste protocolo e tampouco a radiografia do crânio em perfil para identificar ossos wormianos (não há utilidade deste exame na prática clínica).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Considerar em qualquer criança com fraturas de repetição por traumas mínimos.
- Osteoporose idiopática juvenil e outras doenças que se manifestam por fragilidades ósseas.
- OI leves podem ser confundidas com maus tratos acrescentando a necessidade da avaliação social, além da avaliação clínica e radiológica. Ainda exames laboratoriais para avaliação do metabolismo do cálcio permitem afastar a hipótese de hipocalcemia ou hiperparatireoidismo pré-existent.

INTRODUÇÃO

A **Osteogênese Imperfeita (OI)**, também conhecida como doença dos ossos de vidro ou quebradiços e doença de Lobstein, é caracterizada por fragilidade e deformidades ósseas, além de fraturas por mínimo trauma. Em 90% dos casos, é causada por mutações em um dos dois genes (COL1A1 e COL1A2) que codificam as cadeias alfa do colágeno tipo 1 sintetizado pelos osteoblastos, resultando em defeito na mineralização da matriz óssea.

Considerada doença rara, apresenta prevalência incerta, no Brasil, não foram encontrados dados oficiais, contudo estimada entre 1:10.000 a 1:20.000 nascidos em países como os Estados Unidos da América.

Em 2019, foram descritos 19 tipos genéticos de OI (I a XIX), os quais podem se apresentar com diferentes características clínicas. Alguns dos sintomas característicos entre os tipos de OI são: escleróticas azuladas, dentinogênese imperfeita, hiperextensibilidade articular, déficit auditivo, entre outros.

Uma vez que a OI é uma doença rara genética que cursa com o grupo de anomalias congênitas ou de manifestações tardias constituinte do Eixo 1, integra a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças.

CID 10

Q78.0 Osteogênese Imperfeita

BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Redução do número de fraturas.
- Redução da dor crônica.
- Redução global do nível de incapacidade física.

CRITÉRIOS DE INTERRUÇÃO

Preconiza-se que os pacientes sejam tratados por 2 anos após o período em que não apresentarem mais fraturas.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Adultos e crianças de ambos os sexos com diagnóstico de OI de todos os tipos conhecidos, elegíveis para o tratamento medicamentoso com bisfosfonatos (pamidronato dissódico ou alendronato) e carbonato de cálcio associado ao colecalciferol, além daqueles com possíveis necessidades de tratamento cirúrgico por presença de deformidades ósseas decorrentes da doença.

Para o uso de alendronato:

O paciente maior de 18 anos, deve possuir diagnóstico de fenótipos moderados a graves (tipos 3, 4 ou 5); ter sofrido, pelo menos, 2 fraturas por ano, fraturas de vértebras ou deformidade óssea, com comprovação radiológica; apresentar alterações no metabolismo do cálcio e ser capaz de manter o ortostatismo após a administração do medicamento.

Para o uso de pamidronato menores de 18 anos, o paciente deve possuir diagnóstico de fenótipos leves a graves (tipos 1, 3, 4 ou 5); ter sofrido, pelo

menos, 2 fraturas por ano, fraturas de vértebras ou deformidades ósseas com comprovação radiológica e apresentar dor crônica, independentemente do tipo de OI.

Para o uso de pamidronato em maiores de 18 anos o paciente deve possuir diagnóstico de fenótipos leves a graves (tipos 1, 3, 4 ou 5); ter sofrido, pelo menos, 2 fraturas por ano, fraturas de vértebras ou deformidades ósseas com comprovação radiológica, apresentar dor crônica e ser impossibilitado de utilizar bisfosfonato oral devido à intolerância (dispepsia, refluxo gastroesofágico, hérnia de hiato) ou incapacidade de manter ortostatismo.

Para o uso de carbonato de cálcio + colecalciferol: O paciente deve ter idade maior que 4 anos, estar em uso de bisfosfonato e apresentar alterações no metabolismo de cálcio.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos pacientes que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicações absolutas ao uso do respectivo medicamento ou procedimento preconizados neste Protocolo.

TRATAMENTO

TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO:

Devido às deformidades ósseas, ao risco aumentado de fraturas recorrentes em ossos longos (fêmur, tíbia e úmero), bem como às limitações de mobilidade, os tratamentos ortopédico e fisioterápico em centros especializados devem ser avaliados e indicados para pacientes portadores de OI.

Procedimentos cirúrgicos ortopédicos:

A intervenção cirúrgica desempenha importante papel de proteção à região intramedular, visto que atua no realinhamento e na prevenção de deformidades, o que propicia a redução da ocorrência de fraturas e estimula a deambulação.

Para deformidades de ossos longos de valor angular maior que 20°, o tratamento cirúrgico com hastes intramedulares é indicado. Estão disponíveis no SUS as hastes flexíveis para uso infantil, o fio de Kirschner e o fio de Steinmann rosqueado.

O uso da haste intramedular telescópica, desenvolvida para acompanhar o crescimento progressivo dos ossos longos, foi avaliada pela Conitec, conforme Relatório de Recomendação nº 697/2022, com deliberação final desfavorável à incorporação. Portanto, seu uso não é preconizado neste Protocolo

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O tratamento medicamentoso está indicado aos pacientes com OI que possuam deformidades de ossos longos, fraturas por compressão vertebral e que tenham sofrido duas ou mais fraturas por ano e consiste no uso de bisfosfonatos (alendronato oral e pamidronato dissódico de uso intravenoso), além da suplementação com cálcio e vitamina D.

Tratamento medicamentoso e esquemas de administração para OI

| FÁRMACO | APRESENTAÇÃO | ESQUEMA TERAPÊUTICO |
|--------------------------------------|---|---|
| Pamidronato dissódico | comprimidos de 10mg e 70 mg | Pacientes com 35 kg ou mais devem utilizar dose de 70 mg/semana ou 10 mg/dia, por via oral, ingerida em jejum pela manhã com água (200 mL), pelo menos meia hora antes da primeira refeição e de outros medicamentos. O paciente deve manter a posição ortostática (sentado ou em pé) por, no mínimo, 30 minutos após a administração do medicamento. Pacientes com menos de 35 kg, devem utilizar 30 mg ou 40 mg/semana, a critério médico. A apresentação de 10 mg, inclusive, permite o uso diário do alendronato. |
| Alendronato | frasco-ampola de 60 e 90 mg | Em crianças menores de 2 anos, a dose preconizada é de 0,5 mg/kg/dia por 3 dias a cada dois meses. Em crianças de 2 a 3 anos, preconiza-se 0,75 mg/kg/dia por 3 dias a cada 3 meses. Pacientes maiores de 3 anos, devem utilizar 1,0 mg/kg/dia por 3 dias a cada 4 meses. As doses devem ser administradas por via intravenosa. O volume de infusão não deve exceder a 60 mg/h e a concentração na solução de infusão não deve exceder a 90 mg/250 mL. A dose máxima é de 90 mg e o medicamento não deve ser administrado em bolus. |
| Carbonato de cálcio + Colecalciferol | comprimido de 500 mg + 400 UI ou comprimido de 500 mg + 200 UI | A dose preconizada é de 1.000 a 2.000 mg de cálcio por dia e 400 a 800 UI de colecalciferol (vitamina D), a serem administrados, preferencialmente, após as refeições ou conforme orientação médica. |

Este Protocolo não preconiza o uso do ácido zoledrônico no tratamento de crianças, adolescentes e adultos com OI. Tendo em vista que as evidências atualmente disponíveis não demonstram a superioridade do ácido zoledrônico e o fato deste medicamento não ter indicação aprovada em bula para tratamento de OI.

MONITORIZAÇÃO

A periodicidade das consultas para monitoramento clínico deve ser determinada considerando a idade do paciente, o tratamento medicamentoso e o resultado dos exames laboratoriais e radiológicos.

Considerando a faixa etária:

- Crianças até 2 anos de idade: a cada 2 meses.
- Crianças de 2-3 anos: a cada 3 meses.
- Crianças com mais de 3 anos: a cada 4 meses.
- Adultos: a cada 6 meses.

Já em relação ao tratamento medicamentoso, os resultados obtidos podem ser analisados pelos seguintes parâmetros:

- Número de fraturas e dor óssea registrados pelo paciente ou familiar no período e informado à equipe assistente, podendo ser complementada com a avaliação radiológica a critério clínico.
- Resultados de exames bioquímicos em pacientes com mais de 18 anos (cálcio, fósforo e fosfatase alcalina, creatinina, PTH, e 25-hidroxivitamina D), preferencialmente a cada ciclo de pamidronato ou a cada 4 a 6 meses, quando administrado alendronato. Para o monitoramento da formação e reabsorção óssea, também devem ser avaliados as dosagens séricas de cálcio e creatinina.

A periodicidade das consultas em pacientes com OI do tipo 3 e 4 também deve considerar o diagnóstico e monitoramento de manifestações ósseas (anomalias crânio vertebrais) e extraósseas (perda auditiva, disfunção respiratória e anomalias oculares, cardiológicas e dentárias). Caso sejam observadas quaisquer alterações, o paciente deve realizar exames complementares já disponíveis no SUS, como: audiometria, prova de função pulmonar, topografia de córnea e ecocardiografia.

O monitoramento clínico também deve incluir os possíveis eventos adversos do tratamento medicamentoso da OI que incluem síndrome influenza-like (febre, mialgia, mal-estar, rash cutâneo e vômitos), geralmente após a primeira infusão, além de uveíte e insuficiência respiratória em pacientes com menos de 2 anos. Outros eventos adversos que podem ocorrer são hipocalcemia e leucopenia moderadas, aumento transitório da dor óssea e diminuição transitória da mineralização óssea. Os efeitos em longo prazo são desconhecidos e sugere-se que o uso em excesso possa prejudicar o reparo de micro danos ósseos e de fraturas.

A avaliação radiológica para confirmação de novas fraturas e deformidades ósseas pode ser realizada com a radiografia simples de ossos longos e a panorâmica de coluna vertebral, anualmente ou a critério clínico. Pacientes sem indicação de tratamento medicamentoso ou pós-tratamento devem ser monitorados clinicamente, ao menos, anualmente. Pacientes que voltem a apresentar fraturas ou dor óssea devem ser reavaliados clínica e radiologicamente e, se preencherem novamente os critérios de inclusão para o uso dos medicamentos, devem retornar ao tratamento.

REGULAÇÃO E CONTROLE

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento. Doentes de OI devem ser atendidos em serviços especializados com capacidade de atendimento médico, inclusive ortopédico e fisioterápico, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo. Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação do(s) medicamento(s) e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

► As informações inseridas neste material têm a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 17, de 08 de setembro de 2022 e pode ser acessada em https://www.gov.br/cdnitec/pt-br/midias/protocolos/20220926_pcdt_osteogenese_imperfeita.pdf

DISQUE
SAÚDE
136

SUS

MINISTÉRIO DA
SAÚDE
Governo
Federal