

A GENÉTICA ENVOLVIDA NA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA (OI) E SUAS IMPLICAÇÕES NA VIDA DO PORTADOR

**VIEIRA, Luiz Henrique Finoti¹ ; LUZ, Maria Clara da Costa² ;
MIRANDA, Tamara Muniz³ ; RANGEL, Ludmilla Carvalho⁴**

Resumo

O artigo a seguir aborda a osteogênese imperfeita (OI), com o intuito de apresentar como é a doença, suas causas, entre outros fatores relevantes sobre OI. A osteogênese imperfeita é uma doença hereditária do colágeno tipo I, que tem como causa a fragilidade óssea, acompanhada de surdez sensorineural, escleróticas azuladas, dentinogênese imperfeita e hiper mobilidade articular. Os autores concluíram que não existe cura para a doença, mas existem tratamentos para que a pessoa portadora de OI tenha menores fraturas ósseas. O método utilizado para a composição deste artigo de revisão consistiu-se em pesquisa bibliográfica usando artigos científicos, livros e sites, visando construir de maneira objetiva uma compreensão do que se trata a doença.

Palavras-chave: osteogênese imperfeita (OI); fragilidade óssea; tratamentos.

Abstract

The following article discusses the osteogenesis imperfecta (OI), with the intention of presenting how the disease is, its causes, among other factors relevant to OI.

¹ Discente; Centro Universitário Redentor, Medicina, Itaperuna-RJ, luizhenriquefinoti@gmail.com

² Discente; Centro Universitário Redentor, Medicina, Itaperuna-RJ, maclaraluz99@gmail.com

³ Discente; Centro Universitário Redentor, Medicina, Itaperuna-RJ, tamaramuniz2@gmail.com

⁴ Docente; Centro Universitário Redentor, Medicina, Itaperuna-RJ

Osteogenesis imperfecta is a hereditary disease of type I, collagen that causes bone fragility, accompanied by sensorineural deafness, bluish sclerosis, imperfect dentinogenesis, and hypermobility joint. The authors concluded that there is no cure for the disease, but there are treatments for the person with OI to have smaller bone fractures. The method used to compose this review article consisted of bibliographic research in scientific articles, books and websites, aiming to objectively construct an understanding of what the disease is about.

Keywords: osteogenesis imperfecta (OI); bone fragility; treatments.



1 INTRODUÇÃO

A osteogênese imperfeita (OI), também conhecida como doença dos ossos de vidro, constitui um grupo clínico e geneticamente heterogêneo de distúrbios hereditários do tecido conjuntivo. A característica marcante desse grupo é a fragilidade óssea, com tendência a fraturas por traumas mínimos ou por pequenos esforços com peso. Nas formas mais graves do distúrbio, os ossos são facilmente deformados e frágeis (MARINI; SMITH, 2015).

Trata-se de uma doença rara, caracterizada por fragilidade óssea, fraturas recorrentes, com deformidades secundárias, surdez precoce, escleras azuladas e dentinogênese imperfeita, sendo a alteração da fibra do colágeno o ponto central de sua fisiopatologia. A OI está associada a mutações nos genes do colágeno tipo 1 ou em genes responsáveis pelo processamento da proteína do colágeno tipo 1, que representa mais de 90% do colágeno tecidual total (STEINER *et al.*, 2005).

O padrão de herança mais comum é o autossômico dominante, podendo ser, com menor frequência, recessivo. A alteração é determinada por mutações nos cromossomos 7 e 17, mais especificamente nos Loci COL1A1 e COL1A2, onde ocorre com maior frequência a substituição da glicina por um outro aminoácido; mutações localizadas nestes Loci determinam principalmente a OI (COLE, 1997).

Sua frequência/incidência varia entre 6-7:100.000 indivíduos. Já no Brasil, estima-se que existam 12.000 indivíduos com tal diagnóstico. Dessa forma, a OI pode ser considerada uma doença rara. Tendo em vista que doenças raras são definidas como aquelas que afetam um número limitado de indivíduos na população, ou cuja prevalência é menor que 1:2000. (STEINER *et al.*, 2005; LIMA; HOROVITZ, 2014).

Face ao exposto, o presente trabalho tem por objetivo discutir as principais características da osteogênese imperfeita a luz da genética médica, recorrendo à revisão de literatura. A relevância deste estudo é justificada pela grande importância do diagnóstico e tratamento precoce, a fim de minimizar e evitar as inúmeras complicações clínicas inerentes a essa síndrome.

2 METODOLOGIA

A metodologia utilizada foi de caráter exploratório, através de pesquisas de revisão bibliográfica, usando livros, artigos científicos e sites. Todo o processo se baseia na análise

criterosa de questões referentes à osteogênese imperfeita, sendo excluídos todo e qualquer material que não possua nenhum tipo de relação com o conteúdo abordado, e ainda foram excluídos de nossas pesquisas todos os materiais cuja fonte não fosse totalmente segura e confiável. Dessa forma, nos baseamos em conteúdos precisos e que possuíam ao menos algum grau de relevância sobre o tema abordado no processo de construção desse artigo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 Cariótipo/ genótipo da OI

Normalmente o cariótipo do indivíduo portador de osteogênese imperfeita encontra-se sem alterações cromossômicas, sendo representado (46, XX) para o sexo feminino e (46, XY) para o sexo masculino.

Ao longo dos últimos anos vem sendo evidenciada uma complexa variabilidade genotípica acerca da osteogênese imperfeita. Atualmente existem cerca de 650 a 420 mutações nos genes COL1A1 e COL1A2, respectivamente associadas à OI e não existe um local destes genes onde as mutações ocorram com maior frequência, de forma que as mutações podem ocorrer em qualquer região dos genes, que possuem 51 a 52 *exons*, respectivamente. Apesar dos grandes esforços nas pesquisas para encontrar alguma correlação entre o tipo de mutação existente na OI, como sua localização no gene e os fenótipos observados, ainda não se tem conclusões suficientemente compreendidas (MARINI *et al.*, 2007).

A maioria das mutações nos genes do colágeno tipo I causadoras de OI é herdada de forma dominante, mas algumas são recessivas. Pelo menos alguns dos mecanismos pelos quais diferentes padrões de herança surgem de mutações diversas em uma única molécula foram revelados pela caracterização dos defeitos bioquímicos. Mais genericamente, esta doença ilustra as complexidades genéticas resultantes de mutações que alteram proteínas estruturais, sobretudo aquelas compostas por múltiplas subunidades diferentes (NUSSBAUM *et al.*, 2008).

3.2 Fenótipo da doença

A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma doença genética caracterizada por construir uma maior sensibilidade do sistema ósseo, aumentando significativamente o risco de fraturas, que

podem variar de acordo com a gravidade e do tipo como essa anomalia se apresenta. Além disso, a Osteogênese Imperfeita pode causar alterações/defeitos no que se refere à formação dos ossos presentes na pessoa afetada (Figura 1).

Quanto ao que se refere de fraturas ósseas, cabe ressaltar que, com a OI, elas ocorrem de maneira muito facilitada e podem ser ocasionadas por pequenos traumas, sem a necessidade de grandes impactos para que possam ocorrer. A gravidade dessas fraturas alterna-se de acordo com o grau em que a doença se apresenta no indivíduo em questão, podendo variar desde fraturas menos complexas, ou só estruturais, até fraturas letais.

De forma análoga, a doença também pode variar quanto à idade que afeta as pessoas, afetando desde crianças ainda dentro do útero materno, ou vir a causar danos apenas na fase da pré-adolescência e adulta (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Como já citado, a OI possui diversas classificações que afetam diretamente no fenótipo da pessoa com a anomalia. Dessa forma, classifica-se essa doença com os seguintes tópicos:

- **Tipo I:** Se expressa de forma leve- o paciente pode apresentar crescimento normal ou um pouco abaixo da normalidade, esclera azulada e nenhuma alteração dentária;
- **Tipo II:** Se apresenta de forma letal, com variadas e graves fraturas ao nascer em ossos importantes e de grande complexidade, como ossos longos e costelas, além de deformidades graves, ossos com pouca densidade e achatados, esclera escura (mancha escura na parte branca do olho);
- **Tipo III:** Expressa características de grave complexidade, como crescimento um pouco abaixo do normal, escoliose grave, face triangular, esclera acinzentada (mancha acinzentada na parte branca do olho) e dentinogênese imperfeita;
- **Tipo IV:** Se apresenta de forma moderada, com baixa estatura média, escoliose variando entre leve e moderada, esclera branca ou acinzentada e dentinogênese imperfeita;
- **Tipo V:** Possui alterações moderadas, com crescimento pouco abaixo da normalidade, esclera normal, dentinogênese normal, membrana óssea mineralizada, deslocamento da cabeça do rádio, e calo ósseo hiperplásico;
- **Tipo VI:** Se expressa de forma moderada a grave, com crescimento abaixo do normal, presença de escoliose, sem manchas na esclera, dentinogênese normal, grande quantidade de osteoide e lamelas ósseas com aparência de escamas;

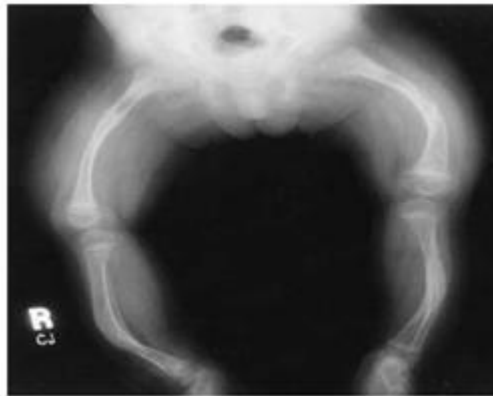
- **Tipo VII:** Possui alterações moderadas, com crescimento acentuadamente abaixo do normal, fêmures e úmeros curtos, e dentinogênese e esclera normais;
- **Tipo VIII:** Características graves e letais, com o crescimento totalmente comprometido, favorecendo a baixa estatura, além de fragilidade óssea de grande complexidade.

Por meio de todas essas alterações fenotípicas, é notório que a OI possui influência significativa na qualidade de vida dos portadores mesmo em suas ações menos complexas, haja vista que as implicações intrínsecas a ela podem gerar desde uma pequena alteração no crescimento do indivíduo afetado, até graves consequências no esqueleto ósseo, que podem ser fatais.

Assim, como a Osteogênese imperfeita não possui cura e interfere negativamente na expressão fenotípica, objetiva-se apenas buscar alternativas para melhorar a qualidade de vida e o desenvolvimento da pessoa afetada, seja por métodos físicos, como a fisioterapia, seja por medicamentos.

A fisioterapia busca diminuir os efeitos dessa doença, principalmente os mais graves, auxiliando na diminuição de fraturas e da escoliose, por exemplo, e expandindo a sua capacidade funcional com atividades extremamente controladas e observadas rigorosamente de perto por profissionais especializados e qualificados, com o intuito de não complicar ainda mais o quadro do paciente. Em relação ao uso de medicamentos, por sua vez, atualmente, o tratamento médico se baseia no uso de bifosfonatos. Segundo Bastos *et al.* (2010), esses fármacos podem trazer melhora significativa ao paciente, diminuindo a dor, o número de fraturas e melhorando a mobilidade. Além disso, são utilizadas técnicas cirúrgicas para corrigir algumas alterações no fenótipo desse indivíduo (Figura 2), mas apenas como algo paliativo, tendo em vista que, até mesmo processos cirúrgicos possuem riscos quando promovidos em pacientes que possuem um fenótipo com complicações graves, como nos casos de OI do tipo II, III e VIII, haja vista o alto grau de fragilidade óssea que possuem, o que pode gerar ainda mais fraturas e a consequente complicação do caso.

Figura 1: Deformidades da osteogênese imperfeita.



Fonte: adaptado de Watzl *et al.*, (2009, não paginado)

Figura 2: Resultado após procedimento cirúrgico.



Fonte: adaptado de Watzl *et al.*, (2009, não paginado)

3.3 Fisiopatologia e causas

O colágeno tipo 1 é o tipo mais abundante de colágeno na matriz óssea. Isto é, composto por duas cadeias, A1 (codificadas pelo gene COL1A1) e uma cadeia A2 (codificada pelo gene COL1A2). É inicialmente produzido no retículo endoplasmático, como molécula precursora, o pró-colágeno tipo 1, que sofre modificações significativas (NUSSBAUM *et al.*, 2008; TOURNIS; DEDE, 2017).

As cadeias de pró-colágeno são na sua maioria modificadas imediatamente após a tradução, formando a cadeia trimérica, mudanças essas muito importantes para permitir a fibrilação adequada na formação. Várias proteínas e genes diferentes estão associadas a esse processo. Cerca de 90% dos casos de OI são causados por mutações autossômicas dominantes no Genes COL1A1 ou COL1A2. Estes defeitos genéticos reduzem a quantidade de colágeno tipo 1 (defeitos quantitativos) e apresentam um fenótipo mais leve, ou afetam sua estrutura

(defeitos qualitativos) e apresentam um fenótipo mais severo (NUSSBAUM *et al.*, 2008; TOURNIS; DEDE, 2017).

Os outros casos são causados por defeitos genéticos em genes envolvidos no processo pós-traducional, associados a uma modificação e tráfico intracelular de colágeno tipo 1 ou genes ligados a diferenciação e função dos osteoblastos. Normalmente, essas modificações resultam num fenótipo severo (NUSSBAUM *et al.*, 2008; TOURNIS; DEDE, 2017).

A haploinsuficiência de COL1A1 (defeito quantitativo) resulta na forma mais branda de OI, enquanto a haploinsuficiência de COL1A2 resulta em fenótipo normal. Já o indivíduo nulo homozigoto com mutações de COL1A2 resultam em fenótipos de gravidade variável (NUSSBAUM *et al.*, 2008; TOURNIS; DEDE, 2017).

A causa mais frequente de OI está associada a um feito qualitativo induzido por substituições de glicina por aminoácidos diferentes (cada um resultando em um fenótipo diferente) no domínio helicoidal de colágeno tipo 1, o que interrompe a formação da tripla hélice. Tais mutações, quando envolver as cadeias a1 estão associadas a fenótipos mais severos, enquanto mutações nas cadeias a2 tendem a ser menos graves (NUSSBAUM *et al.*, 2008; TOURNIS; DEDE, 2017).

Nos últimos anos, foram descritas três formas adicionais de OI que não resultam de mutações nos genes do colágeno tipo I. Os genes causadores não foram identificados, embora o *locus* para OI tipo VII tenha sido mapeado no braço curto do cromossomo 3 e seja herdado como recessivo. As outras formas são herdadas de forma dominante e apresentam aspectos clínicos distintos ou doença óssea, mas, no geral, são semelhantes à OI tipo IV (NUSSBAUM *et al.*, 2008; TOURNIS; DEDE, 2017).

Incidência/ prevalência: Segundo dados da Associação Brasileira de Osteogênese Imperfeita (ABOI), existem, em média, 12 mil pessoas convivendo com osteogênese imperfeita no Brasil (AMARANTE, 2017). Entretanto, o Ministério da Saúde (2013), adverte que no Brasil a incidência dessa doença não é conhecida.

A incidência da OI no mundo é de aproximadamente 1 afetado para cada 15.000-20.000 nascidos vivos. Caso a primeira criança nascida for afetada pela doença, os seus genitores terão 50% de chance de ter um segundo filho com a OI para as formas dominantes, 25% para as formas recessivas e 2 a 5% para a doença sem ligação com os precedentes familiares (VALADARES *et al.*, 2014).

3.4 Expectativa de vida

Os pacientes com OI devem passar por tratamentos para melhorar sua qualidade de vida, entretanto, mesmo após esses tratamentos, deve haver uma monitorização clínica dessas pessoas ao menos uma vez por ano. Pacientes que voltarem a apresentar fraturas ou dor óssea devem ser avaliados clínica e radiologicamente e, se preencher novamente os critérios, devem retornar ao tratamento (SATO *et al.*, 2017).

O prognóstico e a expectativa de vida dos portadores de OI variam de acordo com os sintomas, o tipo como a doença se apresenta e com o modelo de vida que essa pessoa possuirá. Mesmo com as numerosas e, na maioria das vezes, graves fraturas ocasionadas por essas doenças, crianças e adultos podem ter uma vida feliz e produtiva, porém com cautela. Nas formas mais graves da OI existe o risco sério de alterações cardiopulmonares, tendo em vista às deformações caixa torácica e da coluna, com prognóstico negativo já na idade infantil. Nos tipos mais leves da doença, existe uma melhora promissora com a puberdade, visto que, a partir desse período o quadro se estabiliza em níveis quase normais para, novamente, agravar-se na idade senil. Após a puberdade é possível observar que há uma melhora considerável no que se refere às fraturas, devido à ação de alguns hormônios sexuais, os quais ajudam na formação da matriz. Além disso, com a maturidade, o paciente aprende maneiras de prevenção de quedas e, por consequência, das fraturas (SANTILI *et al.*, 2015). No entanto, a mulher quando chega no período da menopausa volta a ter um maior número de fraturas.

Dessa forma, infere-se que a expectativa de vida dos portadores de OI é variável, dependendo de características fenotípicas intrínsecas ao tipo como a doença se apresenta, dos cuidados tomados pelos portadores e, por fim, dos tratamentos realizados para obtenção de resultados positivos.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Osteogênese imperfeita não possui cura, entretanto, existem alguns tratamentos que objetivam corrigir ao máximo as imperfeições fenotípicas dessa anomalia. Dessa forma, as correções buscam melhorar a qualidade de vida dessas pessoas através de abordagens terapêuticas paliativas, tentando devolver ao máximo as funções normais inerentes ao paciente.

Mesmo que a OI seja incurável, é de extrema relevância concluir o diagnóstico precoce dessa doença, com o fito de dar um suporte aos familiares próximos a essas pessoas,

principalmente das crianças, tendo em vista a diminuição da quantidade de fraturas ósseas, através de maiores cuidados com o manejo e com a forma de vida que essa pessoa levará. Além disso, a fisioterapia pode contribuir para a redução do número de fraturas, prevenção de deformidades e escoliose, diminuição da dor crônica e melhora da capacidade funcional e da mobilidade (RAUCH, 2004).

Assim, com o diagnóstico em mãos todo cuidado e proteção dos ossos afetados devem ser tomados, principalmente em locais com maior risco de complicações como crânio e ossos longos. Tudo isso com o intuito de promover maior bem-estar físico e ao mesmo tempo psicológico da pessoa com OI.

REFERÊNCIAS

COLE, W. G. The molecular pathology of osteogenesis imperfecta. **Clin Orthop**, [S.L.], v. 48, p. 343. 1997.

LIMA, M. A.; DE, F. D. D. E.; HOROVITZ, D. D. G. Contradições das políticas públicas voltadas para doenças raras: o exemplo do Programa de Tratamento da Osteogênese Imperfeita no SUS. **Ciência & Saúde Coletiva**. [S.L.], v. 19, n. 02. 2014.

MARINI, J. C. *et al.* Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. **Hum Mutat**. [S.L.], v. 28, n. 3. p. 209-221. 2007.

MARINI, J.; SMITH S. M. Osteogenesis Imperfecta. **Endotext**. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905334>. Acesso em: 14 jun. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Osteogênese Imperfeita**. Protocolo clínico e diretrizes Terapêuticas. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

NUSSBAUM, R. L. *et al.* **Thompson & Thompson – Genética Médica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S. A, 2008.

SANTILI, C. *et al.* Avaliação clínica, radiográfica e laboratorial de pacientes com Osteogênese Imperfeita. **Ver Assoc Med Bras**. [S.L.], v. 51, n. 4, p. 214-20. 2015.

SATO, M. *et al.* Osteogênese imperfeita: relato de caso. **Ver. Med. UFPR**. Paraná, v. 4, n. 2, p. 87-92. abr/jun. 2017.

STEINER, R. D. *et al.* Osteogenesis Imperfecta. In: PAGON, R. A. *et al.* (ed.). **Gene Reviews™**. Seattle (WA): University of Washington, 2005.

TOURNIS, S.; DEDE, A. D. Osteogenesis imperfecta – A clinical update. **Metabolism**, [S.L.], v. 80, p. 27–37. 2017.

VALADARES, E. R. *et al.* What is new genetics and osteogênese imperfecta classification?
Jornal de Pediatria, [S.L.], v. 90, p. 536-541. 2014.



COMO CITAR ESTE ARTIGO

ABNT: VIEIRA, L. H. F. *et al.* A genética envolvida na osteogênese imperfeita (OI) e suas implicações na vida do portador. **Revista Interdisciplinar do Pensamento Científico**, Itaperuna, v. 06, n. 2, p. 1-12. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.20951/2446-6778/v6n2a3>.

AUTORES CORRESPONDENTES

Nome completo: Luiz Henrique Finoti Vieira

e-mail: luizhenriquefinoti@gmail.com

Nome completo: Maria Clara da Costa Luz

e-mail: maclaraluz99@gmail.com

Nome completo: Tamara Muniz Miranda

e-mail: tamaramuniz2@gmail.com

Nome completo: Ludmilla Carvalho Rangel

e-mail: não informado

RECEBIDO

07. junho. 2020.

ACEITO

20. dezembro. 2020.

PUBLICADO

30. junho. 2021.

TIPO DE DOCUMENTO

Revisão de Literatura