

Estudo de utilização de ácido zoledrônico em pacientes pediátricos com osteogênese imperfeita no Instituto Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz)

Study of the use of zoledronic acid in pediatric patients with osteogenesis imperfecta at the Fernandes Figueira Institute (IFF/Fiocruz)

Estudio sobre el uso de ácido zoledrónico en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta en el Instituto Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz)

Recebido: 23/12/2025 | Revisado: 03/01/2026 | Aceitado: 04/01/2026 | Publicado: 05/01/2026

Marcele Ribeiro Valente

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7051-5349>
Instituto Fernandes Figueira, Brasil
E-mail: valentemarcele@gmail.com

Lion Schwarzenegger Gabriel Silva Brasileiro

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5017-2170>
Instituto Fernandes Figueira, Brasil
E-mail: lion.brasileiro@fiocruz.br

Jéssica de Sá Azevedo

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8825-8318>
Instituto Fernandes Figueira, Brasil
E-mail: jess.azevedoo@gmail.com

André Rodrigues Pinto

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8152-6580>
Instituto Fernandes Figueira, Brasil
E-mail: andre.pinto@fiocruz.br

Luciana Moutinho del Estal

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4057-9690>
Instituto Fernandes Figueira, Brasil
E-mail: luciana.estal@fiocruz.br

Juan Clinton Llerena Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4308-3841>
Instituto Fernandes Figueira, Brasil
E-mail: juan.llerena@fiocruz.br

Resumo

A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma doença genética rara caracterizada por fragilidade óssea e ampla variabilidade clínica. Este estudo teve como objetivo avaliar a utilização do ácido zoledrônico em pacientes pediátricos com OI atendidos no Instituto Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz), descrevendo o perfil clínico, a resposta terapêutica e a segurança. Trata-se de um estudo retrospectivo, realizado entre abril de 2024 e agosto de 2025, baseado na análise de prontuários de 40 pacientes com idades entre 2 e 18 anos. Observou-se distribuição equitativa entre os sexos e maior frequência dos tipos I, IV e III de OI. O pamidronato intravenoso foi o bifosfonato mais empregado inicialmente, seguido pelo alendronato oral como estratégia de transição, enquanto o ácido zoledrônico foi posteriormente incorporado ao esquema terapêutico de todos os pacientes. Eventos adversos foram mais frequentes com pamidronato (32,5%) do que com ácido zoledrônico (17,5%), incluindo febre, dor óssea, cefaleia e sintomas gastrointestinais. Antes do ácido zoledrônico, todos os pacientes apresentavam histórico de fraturas; após sua introdução, apenas 12,5% relataram novos episódios, indicando redução expressiva. A percepção subjetiva de melhora foi registrada por 7,5% dos pacientes. Os resultados de NTX (n=3) e DEXA (n=2) foram insuficientes para conclusões sobre remodelação óssea ou densidade mineral. Embora limitado pela escassez de exames complementares, o estudo sugere benefício clínico do ácido zoledrônico, reforçando seu potencial para reduzir fraturas e melhorar o manejo da OI no contexto pediátrico brasileiro.

Palavras-chave: Osteogênese imperfeita; Ácido zoledrônico; Bifosfonatos; Fraturas ósseas; Tratamento farmacológico.

Abstract

Osteogenesis Imperfecta (OI) is a rare genetic disorder characterized by bone fragility and wide clinical variability. This study aimed to evaluate the use of zoledronic acid in pediatric patients with OI treated at the Fernandes Figueira Institute (IFF/Fiocruz), describing the clinical profile, therapeutic response, and safety. This retrospective study was conducted between April 2024 and August 2025 and was based on the medical record review of 40 patients aged 2 to 18 years. An equal distribution between sexes was observed, with higher frequency of OI types I, IV, and III. Intravenous pamidronate was the most frequently used initial bisphosphonate, followed by oral alendronate as a transition strategy, while zoledronic acid was subsequently incorporated into the therapeutic regimen of all patients. Adverse events were more common with pamidronate (32.5%) than with zoledronic acid (17.5%), including fever, bone pain, headache, and gastrointestinal symptoms. Before zoledronic acid use, all patients had a history of fractures; after its introduction, only 12.5% reported new episodes, demonstrating a marked reduction. Subjective perception of clinical improvement was recorded in 7.5% of patients. NTX (n=3) and DEXA (n=2) results were insufficient for conclusions regarding bone remodeling or mineral density. Despite limitations related to the scarcity of complementary exams, the findings suggest clinical benefit of zoledronic acid, reinforcing its potential to reduce fractures and improve OI management in pediatric patients within the Brazilian public health context.

Keywords: Osteogenesis imperfecta; Zoledronic acid; Bisphosphonates; Bone fractures; Drug therapy.

Resumen

La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad genética rara caracterizada por fragilidad ósea y amplia variabilidad clínica. Este estudio tuvo como objetivo evaluar el uso del ácido zoledrónico en pacientes pediátricos con OI atendidos en el Instituto Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz), describiendo el perfil clínico, la respuesta terapéutica y la seguridad. Se trata de un estudio retrospectivo, realizado entre abril de 2024 y agosto de 2025, basado en el análisis de historias clínicas de 40 pacientes con edades entre 2 y 18 años. Se observó distribución equitativa entre los sexos y mayor frecuencia de los tipos I, IV y III de OI. El pamidronato intravenoso fue el bifosfonato utilizado con mayor frecuencia al inicio, seguido del alendronato oral como estrategia de transición, mientras que el ácido zoledrónico fue incorporado posteriormente al esquema terapéutico de todos los pacientes. Los eventos adversos fueron más frecuentes con pamidronato (32,5%) que con ácido zoledrónico (17,5%), incluyendo fiebre, dolor óseo, cefalea y síntomas gastrointestinales. Antes del uso del ácido zoledrónico, todos los pacientes presentaban antecedentes de fracturas; después de su introducción, solo el 12,5% informó nuevos episodios, lo que indica una reducción significativa. La percepción subjetiva de mejoría fue registrada en el 7,5% de los pacientes. Los resultados de NTX (n=3) y DEXA (n=2) fueron insuficientes para conclusiones sobre remodelación ósea o densidad mineral. Aunque limitado por la escasez de exámenes complementarios, el estudio sugiere un beneficio clínico del ácido zoledrónico, reforzando su potencial para reducir fracturas y mejorar el manejo de la OI en el contexto pediátrico brasileño.

Palabras clave: Osteogénesis imperfecta; Ácido zoledrónico; Bifosfonatos; Fracturas óseas; Tratamiento farmacológico.

1. Introdução

A osteogênese imperfeita (OI) é uma doença hereditária rara do tecido conjuntivo, caracterizada principalmente por fragilidade óssea e ampla variabilidade clínica (Melo, 2015). Sua fisiopatologia decorre, em grande parte, de variantes patogênicas dominantes nos genes COL1A1 e COL1A2, responsáveis pela codificação das cadeias do colágeno tipo I, proteína essencial para a integridade da matriz óssea (Cestari et al., 2022). Estudos recentes aprofundaram a compreensão desses mecanismos, destacando como alterações moleculares do colágeno comprometem a resistência estrutural do tecido ósseo (Forlino & Marini, 2016).

A prevalência global da OI é estimada em cerca de 1 para cada 20.000 nascidos vivos, afetando aproximadamente 0,008% da população mundial, sem predileção por sexo ou raça (Montedor, 2023). No Brasil, calcula-se que cerca de 12 mil indivíduos vivam com a doença, embora apenas uma parcela esteja em acompanhamento especializado, concentrada principalmente na região Sudeste (Paiva, 2018).

As manifestações clínicas incluem fragilidade óssea, baixa densidade mineral, deformidades esqueléticas, escoliose e arqueamento dos ossos longos, características amplamente descritas na literatura (Ribeiro, 2021). Complicações menos frequentes, como invaginação basilar, alterações cardiovasculares, nefrolitíase e acometimento dentário, também podem ocorrer, embora variem conforme o subtipo da doença (Luís, 2013).

A classificação de Sillence organiza a OI em subtipos clínicos a partir de características fenotípicas e hereditárias (Rauch et al., 2006). Posteriormente, novos tipos foram incorporados ao sistema, ampliando o espectro clínico para incluir formas como os tipos V, VI, VII e VIII, que também exibem fragilidade óssea, apesar de não estarem associados a mutações diretas no colágeno (Sánchez-Sánchez et al., 2015; Ministério da Saúde, 2022).

O manejo clínico da doença envolve uma abordagem multidisciplinar, que inclui suporte fisioterapêutico, acompanhamento nutricional e intervenções ortopédicas específicas a cada subtipo (Paiva, 2018). A partir de 2001, o tratamento medicamentoso com bifosfonatos foi incorporado à rede pública brasileira, consolidando-se como uma estratégia eficaz para reduzir fraturas, melhorar a densidade mineral óssea e favorecer a remodelação óssea (Lima et al., 2014; Bishop et al., 2016).

Por muitos anos, o pamidronato dissódico foi o bifosfonato mais utilizado no manejo de crianças com OI, apresentando impacto comprovado na redução de fraturas. Contudo, sua administração exige infusões prolongadas e, frequentemente, internação hospitalar, o que pode dificultar a adesão ao tratamento (Paiva, 2018).

O ácido zoledrônico, um bifosfonato mais potente de terceira geração e de administração mais rápida, tem sido estudado como alternativa promissora no manejo pediátrico da osteogênese imperfeita. Pesquisas têm demonstrado sua capacidade de reduzir a reabsorção óssea e oferecer maior praticidade terapêutica, devido ao tempo curto de infusão e intervalos mais prolongados entre as aplicações (Barros et al., 2012; Sánchez-Sánchez et al., 2015). Estudos recentes também apontam sua segurança e eficácia em diferentes perfis clínicos da doença (Kumar et al., 2023).

A literatura internacional reconhece benefícios importantes associados ao uso do ácido zoledrônico, embora destaque a variabilidade individual de resposta e a necessidade de maior embasamento em populações pediátricas (Vuorimies et al., 2011). Diretrizes internacionais reforçam esse panorama ao apontar diferenças na resposta óssea de crianças e adolescentes, o que exige acompanhamento cuidadoso e interpretação criteriosa de marcadores e exames de densidade mineral óssea (Ward et al., 2016).

No contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), o ácido zoledrônico representa uma alternativa com potencial para otimizar recursos assistenciais e reduzir internações, embora seu uso ainda não esteja incorporado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da doença. Diante da escassez de dados nacionais sobre sua efetividade e segurança em crianças, este estudo tem como objetivo avaliar a utilização do ácido zoledrônico em pacientes pediátricos com OI atendidos no Instituto Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz), descrevendo o perfil clínico, a resposta terapêutica e a segurança.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo retrospectivo e descritivo (Pereira et al., 2018), baseado na análise de dados secundários obtidos em prontuários médicos de pacientes pediátricos com diagnóstico de OI atendidos no IFF/Fiocruz, que receberam ácido zoledrônico no período de abril de 2024 a agosto de 2025 e análise estatística descritiva simples com gráfico de colunas, classes de dados e valores de média, máximo, mínimo, amplitude, frequência absoluta em quantidades e frequências relativas percentuais (Shitsuka et al., 2014).

Um total de 56 prontuários foi inicialmente identificado. Destes, 6 foram excluídos por se referirem a indivíduos com idade superior a 18 anos, e outros 10 não estavam disponíveis para consulta no momento da coleta, resultando em uma amostra final composta por 40 pacientes. Foram incluídos todos os indivíduos com diagnóstico confirmado de OI, com idade entre 0 e 18 anos, que haviam recebido ao menos uma dose de ácido zoledrônico no instituto. Embora o critério de elegibilidade incluisse lactentes, não foram encontrados registros de crianças menores de 2 anos em uso do medicamento, de modo que a amostra final contemplou pacientes entre 2 e 18 anos.

As variáveis coletadas incluíram dados demográficos (idade e sexo), subtipo clínico de OI, histórico de fraturas, registro de dor, esquema terapêutico (dose e número de ciclos), eventos adversos relatados e resultados de exames complementares, como densitometria óssea (DEXA) e marcador de remodelação óssea N-telepeptídeo X do colágeno I (NTX), quando disponíveis.

A análise dos dados teve caráter descritivo. As variáveis numéricas foram apresentadas na forma de médias, enquanto proporções foram acompanhadas de intervalos de confiança de 95% (IC95%), calculados pelo método de Wilson. Sempre que possível, compararam-se informações registradas antes e após o início do ácido zoledrônico, sem aplicação de testes estatísticos inferenciais em razão das limitações inerentes ao tamanho amostral e ao delineamento retrospectivo.

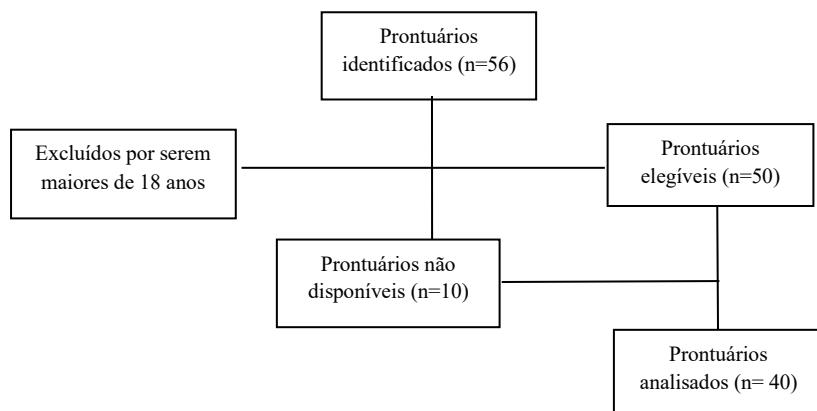
Para a análise das fraturas, definiu-se como período pré-tratamento o total acumulado de fraturas documentadas ao longo da vida até a primeira infusão, uma vez que não havia registro detalhado das datas desses eventos. O período pós-tratamento correspondeu ao intervalo entre a primeira administração de ácido zoledrônico e a última consulta registrada, sendo consideradas apenas a presença ou ausência de novos episódios de fratura.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IFF/Fiocruz, sob o CAAE nº 79313624.8.0000.5269 e Parecer nº 7.023.943, emitido em 5 de dezembro de 2024. Todos os dados foram coletados de forma anônima, assegurando sigilo e confidencialidade das informações.

3. Resultados

Durante a consulta aos registros do IFF/Fiocruz, foram identificados 56 prontuários de pacientes com diagnóstico de OI. Destes, 6 foram excluídos por se referirem a indivíduos com mais de 18 anos. Dos 50 prontuários elegíveis, 10 não estavam disponíveis para consulta, resultando em 40 prontuários analisados, conforme mostra a Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma da Seleção dos Prontuários incluídos no estudo.



Fonte: Autoria própria (2025).

O fluxograma ilustra o processo de seleção dos prontuários, evidenciando as etapas de exclusão e a composição da amostra final analisada.

3.1 Perfil dos Pacientes

Foram analisados 40 pacientes com diagnóstico de OI, dos quais 20 (50,0%) eram do sexo masculino. Embora o critério de inclusão considerasse pacientes de 0 a 18 anos, não foram identificados casos na faixa etária de 0 a 2 anos durante o período estudado. Dessa forma, a amostra final incluiu indivíduos entre 2 e 18 anos, com média de idade de 8 anos. Em relação à raça/cor, observou-se distribuição equilibrada, com 20 pacientes brancos (50,0%) e 20 pardos (50,0%).

Quanto ao subtipo clínico de OI, o tipo I foi o mais frequente, identificado em 17 pacientes (42,5%), seguido pelo tipo IV, presente em 10 pacientes (25,0%), e pelo tipo III, identificado em 8 pacientes (20,0%). Além disso, cinco crianças (12,5%) apresentaram associações com outras síndromes, como as síndromes de Bruck (variantes patogênicas no gene *FKBPI* e Ehlers-Danlos). As principais características demográficas e clínicas dos pacientes estão descritas no Quadro 1.

Quadro 1 - Características demográficas e clínicas dos pacientes com osteogênese imperfeita (n=40).

Variável	n (%)
Sexo	
Masculino	20 (50%)
Feminino	20 (50%)
	40 (100%)
Raça/Cor	
Parda	20 (50%)
Branca	20 (50%)
	40 (100%)
Tipos de OI	
Tipo I	17 (42,5%)
Tipo III	8 (20%)
Tipo IV	10 (25%)
Outros (Bruck, Ehlers-Danlos)	5 (12,5%)
	40 (100%)

Fonte: Autoria própria (2025).

O quadro evidencia distribuição equilibrada entre os sexos, havendo predominância do subtipo I da OI, seguido pelos subtipos IV e III, além de casos associados às síndromes de Bruck e Ehlers-Danlos.

3.2 Histórico de Tratamento

Antes da introdução do ácido zoledrônico, os pacientes com OI encontravam-se distribuídos em três grupos terapêuticos distintos: pacientes sem uso de bifosfonatos, aqueles que estavam em tratamento com pamidronato intravenoso, com necessidade de internações hospitalares periódicas, e em uso de alendronato oral.

O pamidronato intravenoso era utilizado principalmente nos primeiros anos de vida, enquanto o alendronato oral era utilizado como alternativa de transição para a via oral em crianças maiores, geralmente a partir dos 3 anos.

A incorporação do ácido zoledrônico foi motivada, principalmente, pela sua maior praticidade e potência, cuja infusão é realizada em cerca de 30 minutos, sem necessidade de internação, exceto na primeira infusão de pacientes sem tratamento prévio, onde recebeu a primeira infusão em regime hospitalar, seguindo os intervalos de aplicações de acordo com a faixa etária (0-02 anos a cada 03 meses; 02-05 anos a cada quatro meses; > 05 anos a cada seis meses).

Essa característica favorece a adesão ao tratamento, em contraste com o pamidronato, que demanda infusões prolongadas e hospitalização por três dias de acordo com o protocolo vigente no PCDT. A decisão pela troca foi estabelecida pela equipe de genética médica do IFF/Fiocruz, embasada em evidências de segurança e resultados promissores do uso desse medicamento em crianças com essa condição (Barros et al., 2012).

Após a análise de 40 prontuários, como mostrado no Quadro 2, observou-se que todos os pacientes fizeram a transição para o ácido zoledrônico em algum momento do tratamento. Previamente à sua introdução, 27 pacientes encontravam-se em tratamento com pamidronato intravenoso e 13 em uso de alendronato oral. A migração do pamidronato para o ácido zoledrônico

ocorreu de forma protocolar, enquanto a transição do alendronato oral foi indicada nos casos em que a densitometria encontrava-se em níveis osteoporóticos (Z-score < -2,0).

Quadro 2 – Grupos de pacientes previamente ao tratamento do ácido zoledrônico.

Esquema terapêutico prévio	Número de pacientes	Conduta adotada
Pamidronato intravenoso	27	Migração para o ácido zoledrônico
Alendronato oral	13	Migração para ácido zoledrônico por comprometimento densitométrico (Z-score < -2,0)
Total	40	

Fonte: Autoria própria (2025).

O quadro apresenta a distribuição dos pacientes segundo o esquema terapêutico utilizado previamente à introdução do ácido zoledrônico.

3.3 Reações adversas

Conforme descrito no Quadro 3, durante o uso do pamidronato, 13 pacientes (32,5%) relataram eventos adversos. As manifestações mais frequentes foram: febre (31%), tosse (23%) e sintomas gastrointestinais, como diarreia (23%) e vômitos (15%). Também foram descritos dor óssea (15%), dor abdominal (8%), reação alérgica (8%), dor na região inguinal (8%) e bradicardia (8%).

Já com o ácido zoledrônico, 7 pacientes (17,5%) apresentaram reações adversas em sua maioria relacionadas à primeira infusão. Os sintomas mais comuns foram: dor óssea (29%), dor de cabeça (29%), febre (29%) e diarreia (29%). Também foi informado dor articular (14%), fadiga (14%), tosse (14%) e coriza (14%). Assim como no pamidronato, houve casos de múltiplas manifestações no mesmo paciente.

Quadro 3 - Reações adversas relatadas.

Reações adversas	Pamidronato (n=13)	Ácido Zoledrônico (n=7)
Febre	4 (31%)	2 (29%)
Tosse	3 (23%)	1 (14%)
Diarreia	3 (23%)	2 (29%)
Vômitos	2 (15%)	–
Dor óssea	2 (15%)	2 (29%)
Dor de cabeça	–	2 (29%)
Dor articular	–	1 (14%)
Fadiga	–	1 (14%)
Dor abdominal	1 (8%)	–
Reação alérgica	1 (8%)	–
Dor inguinal	1 (8%)	–
Bradicardia	1 (8%)	–
Coriza	–	1 (14%)

Fonte: Autoria própria (2025).

O quadro descreve a frequência e a diversidade das reações adversas observadas durante o uso de pamidronato e ácido zoledrônico, evidenciando maior proporção de eventos associados ao pamidronato.

3.4 Percepção dos Efeitos Clínicos após o Uso do Ácido Zoledrônico

Em relação à percepção clínica após a introdução do ácido zoledrônico, apenas 3 pacientes (7,5%) referiram algum benefício subjetivo, descritos como redução da dor, maior disposição e ausência de fraturas no período de um ano. A maioria dos pacientes, entretanto, não relatou melhora evidente após a troca do esquema terapêutico.

Essa percepção de melhora foi registrada de forma descritiva nos prontuários, sem uso de escalas ou questionários específicos. Os resultados referentes à percepção clínica dos pacientes após a introdução desse fármaco estão apresentados no Quadro 4.

Quadro 4 - Percepção Clínica Após o Uso do Ácido Zoledrônico.

Variável	n (%)
Relataram melhora	3 (7,5%)
Menos dor	1 (2,5%)
Mais disposição	1 (2,5%)
1 ano sem fraturas	1 (2,5%)
Não relataram melhora	37 (92,5%)

Total de 40 pacientes avaliados. Fonte: Autoria própria (2025).

Esses dados mostram que a percepção subjetiva de melhora foi informada por uma pequena parcela dos pacientes, indicando que os benefícios clínicos observados nem sempre foram percebidos de forma imediata ou direta pelos indivíduos e seus responsáveis.

3.5 Resposta Clínica

Após o início do tratamento com ácido zoledrônico, observou-se uma mudança marcante no perfil de fraturas dos pacientes (Quadro 5). Antes, todos os 40 pacientes (100%) apresentavam histórico de fraturas, muitas vezes em número elevado e recorrente. Já após o tratamento, apenas 5 pacientes (12,5%) relataram novos episódios de fratura, enquanto a grande maioria (87,5%) permaneceu sem novas ocorrências.

Quadro 5 - Fraturas Antes e Após o Ácido Zoledrônico.

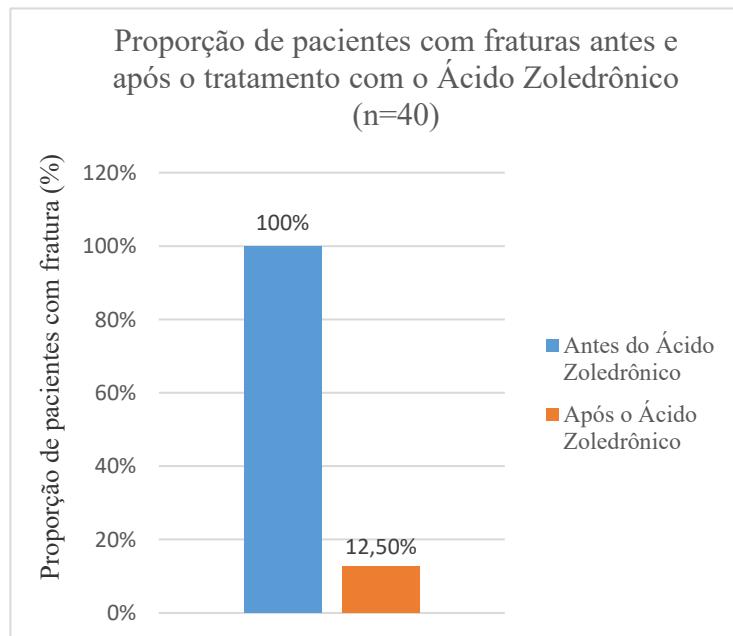
Período	Pacientes com fratura	Pacientes sem fratura	Total (%)
Antes do ácido zoledrônico	40 (100%)	0 (0%)	40 (100%)
Após o ácido zoledrônico	5 (12,5%)	35 (87,5%)	40 (100%)

Fonte: Autoria própria (2025).

Os resultados mostram uma redução importante no número de novas fraturas após o início do tratamento com o fármaco. A maioria dos pacientes não apresentou novos episódios durante o período de acompanhamento, indicando um efeito positivo no controle da doença. Quando necessário, os pacientes mantiveram o uso de suplementação de cálcio e vitamina D ao longo do seguimento.

Na análise exploratória, apresentada no Gráfico 1, relata-se a ocorrência de fraturas totais registradas nos prontuários antes da introdução do ácido zoledrônico e a presença de novos episódios após o início desse medicamento. Todos os pacientes apresentavam histórico prévio de fraturas ao longo da evolução clínica e do uso de diferentes esquemas terapêuticos. Entre os pacientes em uso de ácido zoledrônico, 12,5% apresentaram fraturas recorrentes. É importante ressaltar que os dados apresentados possuem caráter descritivo e devem ser interpretados com cautela.

Gráfico 1 - Fraturas antes e após o uso do ácido zoledrônico.



Fonte: Autoria própria (2025).

Conforme apresentado no gráfico, 12,5% dos pacientes apresentaram novos episódios de fratura após a introdução do ácido zoledrônico durante o acompanhamento.

3.6 Avaliação do Marcador Ósseo NTX Após Uso do Ácido Zoledrônico

De acordo com o Quadro 6, entre os 40 pacientes avaliados, apenas três apresentaram registros laboratoriais completos para o marcador de remodelação óssea NTX, expressos em nmol BCE/mmol de creatinina, uma vez que, somente esses pacientes apresentaram pelo menos duas dosagens de NTX no período de estudo relatado, permitindo sua avaliação.

Entre os três pacientes avaliados (n=3/40), quanto ao marcador de remodelação óssea NTX, dois apresentaram redução expressiva após a introdução do Ácido Zoledrônico, com queda de 43,5% e 80,5% nos valores, respectivamente. Em contrapartida, um paciente apresentou aumento de 200,1% em relação ao exame basal, evidenciando a possibilidade de variabilidade individual na resposta terapêutica ou interferência de fatores externos, como adesão, metabolismo ósseo ou condições clínicas associadas.

Quadro 6 - Valores de NTX Antes e Após o Ácido Zoledrônico (n= 3/40).

Paciente	Tipo de OI	NTX antes	NTX depois	Variação (%)
1e1	IIIA	1001,35	565,96	- 43,5%
2	IVA/Ehlers-Danlos	760,33	148,52	- 80,5%
3	IB	243,99	732,21	+200,1%

Fonte: Autoria própria (2025).

Os dados apresentados demonstram variação individual nos valores de NTX após o uso do medicamento. Ressalta-se que o número reduzido de exames disponíveis limita a interpretação desses achados e impede conclusões consistentes sobre a remodelação óssea na amostra estudada.

Entre os 40 pacientes avaliados, apenas 33 (82,5%) tinham valores registrados de NTX antes do início do ácido zoledrônico e somente 3 (7,5%) tinham esse exame após o tratamento (Quadro 7). Como mencionado anteriormente, esse número reduzido de resultados limita a análise dos marcadores de remodelação óssea.

Quadro 7 - Disponibilidade de dados do NTX.

Variável analisada	N disponível (N=40)	Variação (%)
NTX antes do ácido zoledrônico	33	82,5%
NTX após o ácido zoledrônico	3	7,5%

Fonte: Autoria própria (2025).

A baixa disponibilidade de exames de NTX no período pós-tratamento limita a análise dos marcadores de remodelação óssea e restringe a interpretação dos resultados observados.

3.7 Avaliação do DEXA

Entre os 40 pacientes avaliados, apenas dois apresentaram exames de DEXA antes e após a introdução do ácido zoledrônico. A ausência de dados mais recentes para a maioria da amostra constitui um viés metodológico importante e limita a possibilidade de generalização dos achados, ainda assim, o período do estudo permitiu a avaliação pontual desses dois casos, possibilitando ilustrar a avaliação densitométrica como ferramenta útil no acompanhamento da resposta óssea ao tratamento.

Entre os dois pacientes avaliados, observou-se que um deles (OI tipo IVB) obteve evolução parcial nos parâmetros, com discreta redução na densidade da coluna lombar (L1-L4: -2,5 → -2,8), porém com melhora no colo femoral direito (-3,6 → -3,0). Já o outro paciente (OI tipo IIIB) manteve valores persistentemente reduzidos, com leve piora no segmento lombar (L1-L4: -5,1 → -5,4). Dessa forma, metade dos pacientes (50%) apresentou melhora parcial em pelo menos um dos sítios analisados, enquanto 50% mantiveram estabilidade ou piora discreta.

Os resultados referentes aos exames DEXA antes e após o uso do ácido zoledrônico estão apresentados na Quadro 8.

Quadro 8 - Resultados DEXA (n = 2/40).

Paciente	Tipo de OI	DEXA antes	DEXA depois	Evolução
1	IV B	L1-L4: -2,5 / Colo Femoral D: -3,6	L1-L4: -2,8 / Colo Femoral D: -3,0	Melhora parcial (50%)
2	III B	L1-L4: -5,1	L1-L4: -5,4	Piora discreta (50%)

Fonte: Autoria própria (2025).

Após o uso do ácido zoledrônico, verificou-se variabilidade na resposta densitométrica. É importante destacar que o número reduzido de exames disponíveis limita a interpretação desses achados no contexto da amostra estudada.

Além disso, de acordo com o Quadro 9, 35 pacientes (87,5%) possuíam pelo menos um exame antes do início do ácido zoledrônico. No entanto, apenas 2 pacientes (5%) tinham DEXA disponível após o tratamento, o que impossibilita avaliar de forma consistente o impacto terapêutico na densidade mineral óssea.

Quadro 9 - Disponibilidade de dados do DEXA.

Variável analisada	N disponível (N=40)	Variação (%)
DEXA antes do ácido zoledrônico	35	87,5%
DEXA após o ácido zoledrônico	2	5 %

Fonte: Autoria própria (2025).

A baixa disponibilidade de exames de DEXA no período pós-tratamento impossibilita uma avaliação consistente do impacto terapêutico do ácido zoledrônico sobre a densidade mineral óssea na amostra estudada.

4. Discussão

O presente estudo avaliou o perfil clínico e terapêutico de 40 pacientes pediátricos e adolescentes com diagnóstico de OI acompanhados no IFF/Fiocruz. A amostra apresentou distribuição equilibrada entre os sexos e diferentes etnias, reforçando a heterogeneidade da doença, que não apresenta predominância clara em relação a esses fatores.

Quanto aos subtipos, houve maior frequência das formas leves e moderadas (tipos I e IV), responsáveis por mais da metade dos casos. Esse achado está em conformidade com a literatura, que também aponta esses subtipos como os mais comuns entre pacientes em acompanhamento clínico.

Já as formas mais graves, como o tipo III, costumam estar associadas a maior mortalidade precoce ou necessidade de cuidados intensivos desde o nascimento. A presença de síndromes associadas, como Ehlers-Danlos e Bruck, reforça a complexidade diagnóstica e a importância do manejo em centros especializados.

Em relação ao histórico de tratamento, o pamidronato intravenoso foi o bifosfonato mais utilizado, compondo o esquema terapêutico inicial de grande parte dos pacientes, especialmente nas fases mais precoces do tratamento, refletindo maior gravidade clínica em alguns casos.

O alendronato oral foi empregado em parte da amostra como estratégia de transição do tratamento intravenoso para a via oral, geralmente naqueles com melhora densitométrica, conforme os critérios adotados no protocolo assistencial.

Já o ácido zoledrônico foi incorporado ao esquema terapêutico de todos os 40 pacientes ao longo do acompanhamento, após a transição dos tratamentos previamente empregados, em razão de sua maior potência, menor tempo de infusão e intervalos mais longos entre as aplicações, características que reduzem a necessidade de internações e favorecem a adesão ao tratamento. Esse padrão está de acordo com a literatura, que descreve o ácido zoledrônico como uma alternativa eficaz e mais prática no manejo da doença.

No que se refere à segurança, os eventos adversos foram mais comuns com o pamidronato (32,5%) do que com o ácido zoledrônico (17,5%). No primeiro, predominavam febre, tosse e sintomas gastrointestinais, típicos de reações de fase aguda, especialmente nas primeiras infusões. Já no segundo, os eventos foram semelhantes, porém menos frequentes, o que sugere maior tolerabilidade. A tosse, embora pouco relatada em estudos prévios, apareceu em ambos os tratamentos, o que pode estar relacionado tanto à sensibilidade da amostra quanto a diferenças na forma de registro clínico.

Além disso, essa diferença pode estar relacionada à hipótese de tolerância de classe, uma vez que, embora ambos medicamentos serem do mesmo grupo farmacológico, podem se diferenciar em aspectos como potência, afinidade óssea, estrutura química, posologia e tempo de infusão, influenciando na intensidade das reações agudas.

Segundo George et al. (2015), os efeitos adversos agudos associados à infusão do ácido zoledrônico em pacientes jovens ocorrem principalmente após a primeira dose, especialmente entre aqueles que ainda não haviam utilizado bifosfonato anteriormente.

Ainda sobre a segurança e os efeitos adversos, uma revisão sistemática mais recente avaliou o uso intravenoso desse fármaco em crianças com OI, demonstrando que, em geral, foi bem tolerado, sendo a febre e reações semelhantes à gripe os eventos adversos mais relatados, com maior frequência após a primeira infusão e, geralmente, de curta duração (Mahmoud et al., 2024). Dessa forma, ambos os artigos são compatíveis com o que foi descrito neste trabalho.

A frequência de fraturas é um desfecho clínico importante na OI. Após a introdução do ácido zoledrônico, 12,5% dos pacientes apresentaram novos episódios de fratura durante o acompanhamento, enquanto a maioria não apresentou novos eventos. Esses resultados devem ser interpretados com cautela, considerando o uso prévio de outros bifosfonatos e as limitações do delineamento retrospectivo do estudo.

Essa redução marcante evidencia seu desempenho terapêutico, em consonância com artigos internacionais que relatam reduções de até 70% na taxa de novas fraturas em pacientes com OI tratados com bifosfonatos (Glorieux et al., 1998; Vuorimies et al., 2011), reforçando seu benefício também no quesito da mobilidade e qualidade de vida.

Em um estudo mais recente, realizado na Índia, Kumar et al. (2023) analisaram o uso do ácido zoledrônico em crianças com essa patologia e identificaram redução significativa na taxa média anual de fraturas após dois anos de tratamento, além de melhora clínica em parâmetros como dor e desenvolvimento motor, sendo semelhante ao observado na população avaliada neste estudo.

Apesar disso, apenas 7,5% dos pacientes relataram perceber melhora clínica. Essa diferença pode ocorrer pois a prevenção de novas fraturas nem sempre é percebida como benefício imediato, especialmente quando ainda há dor ou limitações funcionais. Também é possível que falhas nos registros clínicos ou diferenças nas expectativas dos pacientes tenham contribuído para esse resultado. Isso mostra a importância de considerar tanto os desfechos clínicos quanto a percepção individual ao avaliar a resposta ao tratamento.

Entre os exames complementares, apenas três pacientes tinham dados completos de NTX. Dois deles apresentaram reduções relevantes após o uso do ácido zoledrônico (43,5% e 80,5%), em linha com estudos prévios que descrevem queda desse marcador após o tratamento com essa classe terapêutica (Vuorimies et al., 2011; Land et al., 2006).

Por outro lado, um paciente apresentou aumento de 200%, ilustrando a variabilidade individual da resposta, possivelmente relacionada fatores como adesão ao tratamento, à suplementação, ao estágio puberal, metabolismo ósseo ou intercorrências clínicas. A baixa disponibilidade de NTX, decorrente, principalmente, de falhas técnicas, representa uma limitação relevante do estudo.

Com relação ao DEXA, apenas dois pacientes tinham exames de seguimento disponíveis. Em um deles, observou-se melhora parcial restrita ao colo femoral, enquanto no outro houve discreta piora.

Embora esses dados sejam insuficientes para conclusões sólidas, as evidências encontradas mantêm coerência com a literatura, que aponta respostas variáveis do medicamento na densidade mineral óssea, porém com um impacto mais consistente na redução de fraturas (Vuorimies et al., 2011; Land et al., 2006; Otaify et al., 2020).

Entre as limitações do presente estudo, destacam-se a falta de exames complementares em boa parte da amostra, o que restringiu análises laboratoriais e de imagem, e o desenho retrospectivo observacional, sujeito a vieses de registro.

É importante destacar que 10 prontuários que se enquadravam nos critérios do estudo não estavam disponíveis para análise. Com isso, não é possível saber se esses pacientes apresentavam maior número de fraturas ou complicações que dificultaram o acompanhamento, o que poderia alterar os resultados observados. Assim, os achados podem não refletir com precisão a proporção real desses desfechos, representando apenas os pacientes avaliados.

Ainda assim, os dados sugerem redução de novos episódios de fratura associada ao uso do ácido zoledrônico, sendo a principal complicaçāo da OI, e contribuem para a compreensão do perfil de segurança e resposta terapêutica em uma população pediátrica brasileira.

Esses resultados estão em consonância com evidências já descritas em trabalhos internacionais, que indicam potencial benéfico do ácido zoledrônico em melhorar a qualidade de vida desses pacientes (Vuorimies et al., 2011; Otaify et al., 2020).

Nesse contexto, o estudo reforça a necessidade de atualização do PCDT da OI, considerando a incorporação de terapias mais eficazes e práticas, além de destacar o papel estratégico dos Centros de Referência do SUS no acesso e no monitoramento desses pacientes, garantindo acompanhamento contínuo e assistência qualificada.

5. Conclusão

O trabalho permitiu caracterizar o perfil clínico e terapêutico de pacientes pediátricos com OI acompanhados no IFF/Fiocruz, destacando a heterogeneidade da amostra e a complexidade do manejo da doença.

Observou-se redução da frequência de fraturas após o início do ácido zoledrônico, principal complicação clínica dessa condição, além de menor registro de eventos adversos em comparação ao pamidronato.

Apesar das limitações relacionadas à disponibilidade de exames complementares e de imagem, devido ao baixo número de resultados disponíveis, os dados sugerem benefício clínico do fármaco, associado à sua maior praticidade de administração em crianças e adolescentes com OI.

A variabilidade individual de resposta, observada clinicamente e fundamentada pelos poucos resultados de NTX e DEXA disponíveis, reforça a importância do acompanhamento multidimensional, integrando dados clínicos, laboratoriais e funcionais.

Os resultados devem ser interpretados com cautela, pois não foram aplicados testes estatísticos inferenciais devido ao tamanho reduzido da amostra e às limitações dos dados disponíveis, especialmente no período pós-tratamento. Com isso, os achados mostram apenas o que foi observado neste grupo de pacientes e não podem ser generalizados.

Assim, este estudo contribui para ampliar o entendimento sobre o uso pediátrico do ácido zoledrônico no contexto brasileiro, alinhando-se às evidências internacionais que demonstram redução de fraturas e melhora na qualidade de vida desses pacientes.

Os dados obtidos também reforçam a importância de ampliar o acesso ao medicamento no SUS, considerando sua praticidade de administração e o impacto positivo observado no controle das fraturas.

Apesar de já existir um acompanhamento organizado dos pacientes, como registro de fraturas, data da transição dos medicamentos e realização de exames, como NTX e DEXA, ao longo do tratamento, alguns desses exames não puderam ser atualizados recentemente por questões operacionais, o que limitou parte da análise. Reforça-se, portanto, a necessidade de manter uma rotina contínua de avaliação clínica e laboratorial, garantindo dados atualizados para acompanhar adequadamente a resposta terapêutica e qualificar o cuidado prestado a pacientes com OI.

Além disso, as evidências aqui apresentadas podem apoiar o fortalecimento das políticas públicas voltadas às doenças raras e incentivar o aprimoramento da assistência prestada aos pacientes com OI no Brasil.

Por fim, estudos futuros, com maior número de pacientes e acompanhamento mais prolongado, são necessários para aprofundar a compreensão sobre a efetividade e a segurança a longo prazo desse tratamento. Esses avanços poderão contribuir para a consolidação de práticas terapêuticas mais eficazes e seguras para crianças e adolescentes com OI.

Referências

- Barros, E. R., Saraiva, G. L., de Oliveira, T. P., & Lazaretti-Castro, M. (2012). *Safety and efficacy of a 1-year treatment with zoledronic acid compared with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta*. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 25(5–6), 485–491. <https://doi.org/10.1515/jpem-2012-0016>
- Bishop, N., Arundel, P., Clark, E., Dimitri, P., Farr, J., Jones, G., & Ward, L. M. (2016). *Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: The ISCD 2013 pediatric official positions*. *Journal of Clinical Densitometry*, 17(2), 275–280. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2014.01.004>
- Cestari, C. G., et al. (2022). *Osteogênese imperfeita: Revisão de literatura e relato de casos*. *Revista Unilago*, 2(1).
- Forlino, A., & Marini, J. C. (2016). *Osteogenesis imperfecta*. *The Lancet*, 387(10028), 1657–1671. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00728-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00728-X)
- George, S., et al. (2015). *Short-term safety of zoledronic acid in young patients with bone disorders: An extensive institutional experience*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(11), 4163–4170. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2680>
- Glorieux, F. H., Bishop, N. J., Plotkin, H., Chabot, G., Lanoue, G., & Travers, R. (1998). *Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta*. *The New England Journal of Medicine*, 339(14), 947–952. <https://doi.org/10.1056/NEJM199810013391402>
- Kumar, A., Saikia, U. K., Bhuyan, A. K., Baro, A., & Prasad, S. G. (2023). *Zoledronic acid treatment in infants and toddlers with osteogenesis imperfecta is safe and effective: A tertiary care centre experience*. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 27(3), 255–259. https://doi.org/10.4103/ijem.ijem_268_22
- Land, C., Rauch, F., Montpetit, K., Ruck-Gibis, J., & Glorieux, F. H. (2006). *Effect of intravenous pamidronate therapy on functional abilities and level of ambulation in children with osteogenesis imperfecta*. *The Journal of Pediatrics*, 148, 456–460. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.10.041>
- Lima, M. A. F. D., et al. (2014). *Contradições das políticas públicas voltadas para doenças raras: O exemplo do programa de tratamento da osteogênese imperfecta no SUS*. *Ciência & Saúde Coletiva*, 19(2), 475–480. <https://doi.org/10.1590/1413-81232014192.15582012>
- Luís, V. L. F. (2013). *Osteogenesis imperfecta: Diagnóstico, tratamento e prognóstico* (Dissertação de mestrado). Universidade do Porto.
- Mahmoud, I., Bouden, S., Sahli, M., Rouached, L., Ben Tekaya, A., Tekaya, R., Saidane, O., & Abdelmoula, L. (2024). *Efficacy and safety of intravenous zoledronic acid in the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta: A systematic review*. *Journal of Pediatric Orthopaedics Part B*, 33(3), 283–289. <https://doi.org/10.1097/BPB.0000000000001104>
- Melo, P. C. (2015). *Osteogênese imperfecta – “Ossos de cristal”*: Revisão bibliográfica (Dissertação de mestrado). Universidade da Beira Interior.
- Ministério da Saúde. (2022). *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da osteogênese imperfecta* (Portaria Conjunta nº 17, de 8 de setembro de 2022).
- Montedor, T. S., et al. (2023). *Osteogênese imperfecta: Uma revisão literária*. *Contribuciones a las Ciencias Sociales*, 16(9), 18683–18696. <https://doi.org/10.55905/revconv.16n.9-288>
- Otaify, G. A., et al. (2020). *Zoledronic acid in children with osteogenesis imperfecta and Bruck syndrome: A 2-year prospective observational study*. *Osteoporosis International*, 27(1), 81–92. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3216-9>
- Paiva, D. F., et al. (2018). *Percepções de pessoas com osteogênese imperfecta acerca das intervenções terapêuticas ocupacionais e possibilidades de cuidado*. *Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional*, 26(2), 399–407. <https://doi.org/10.4322/2526-8910.ctoAO1135>
- Pereira, A. S., et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica* [e-book]. Editora da UFSM.
- Rauch, F., et al. (2006). *Pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: Effect of treatment discontinuation*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(4), 1268–1274. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2413>
- Ribeiro, V. C. C. (2021). *Osteogênese imperfecta: Novas tecnologias na prevenção de fraturas – Uma revisão sistemática de literatura* (Dissertação de mestrado). Universidade Federal da Bahia.
- Sánchez-Sánchez, L. M. (2015). *Ácido zoledrónico (zolendronato) en niños con osteogénesis imperfecta*. *Gaceta Médica de México*, 152(2), 164–168.
- Shitsuka, R., et al. (2014). *Matemática fundamental para a tecnologia* (2ª ed.). Editora Érica.
- Vuorimies, I., et al. (2011). *Zoledronic acid treatment in children with osteogenesis imperfecta*. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(9), 2187–2194. <https://doi.org/10.1159/000323368>
- Ward, L., et al. (2016). *Bone health and osteoporosis in children and adolescents*. *Pediatrics*, 138(4), e20160296. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0296>