

Osteogênese imperfeita: diagnóstico clínico, radiológico e laboratorial

Osteogenesis imperfecta: clinial, radiological and laboratory diagnosis

DOI:10.34117/bjdv9n1-342

Recebimento dos originais: 23/12/2022

Aceitação para publicação: 24/01/2023

Wanessa Lemos Araújo

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA)

Endereço: Av. Universitária Km. 3,5, Cidade Universitária, Anápolis – GO,
CEP: 75083-515

E-mail: Wanessalemosaraujo@hotmail.com

Ana Paula Alves Cunha Vasconcelos

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: Av. Augusto Franco, 2340, Siqueira Campos, Aracaju - SE, CEP: 49075-470

E-mail: Annapaulavasconcelos2@hotmail.com

Deise Gonçalves do Nascimento

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: Av. Augusto Franco, 2340, Siqueira Campos, Aracaju - SE, CEP: 49075-470

E-mail: Deisegsp@gmail.com

Gabriela Aquino de Oliveira

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: Av. Augusto Franco, 2340, Siqueira Campos, Aracaju - SE, CEP: 49075-470

E-mail: Gabrielaao@hotmail.com

Julianna Patrícia Augusto dos Santos

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde (UNIRV) - Campus Formosa

Endereço: Avenida Brasília, 2016, St. Formosinha, Formosa – GO, CEP: 73813-010

E-mail: Juliannaaugusto@gmail.com

Laryssa Thompson Vieira Caires

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: Av. Augusto Franco, 2340, Siqueira Campos, Aracaju - SE, CEP: 49075-470

E-mail: Laryssa.thompson2@gmail.com

Letícia Almeida de Oliveira

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde (UNIRV) - Campus Aparecida de Goiânia
extensão Goiânia

Endereço: Avenida T-13 Qd. S-06, Lts.08/13, Setor Bela Vista Goiânia - GO,
CEP: 74823-440

E-mail: Leticiadoliv@gmail.com

Paula Fernanda Oliveira Metello de Siqueira

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde (UNIRV) - Campus Formosa

Endereço: Avenida Brasília, 2016, St Formosinha, Formosa – GO, CEP: 73813-010

E-mail: Paulafernandametello@gmail.com

Paulina Grace Downing

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: Av. Augusto Franco, 2340, Siqueira Campos, Aracaju - SE, CEP: 49075-470

E-mail: Paulinagdowning@gmail.com

Pauliane Paula Martins

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Alfredo Nasser (UNIFAN)

Endereço: Av. Bela Vista, 26, Jardim Esmeraldas, Goiânia - GO, CEP: 74905-020

E-mail: Paulianepaula@icloud.com

Rafael Amanso de Conceição

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde (UNIRV) - Campus Aparecida de Goiânia
extensão Goiânia

Endereço: Avenida T-13 Qd. S-06, Lts.08/13, Setor Bela Vista Goiânia - GO,
CEP: 74823-440

E-mail: Rafaelamanso32@gmail.com

Ruanner Ronann Marques Durães

Graduado em Medicina pela Faculdade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC)

Instituição: Faculdade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC)

Endereço: Rua 02 Quadra 07, S/N, Jardim dos Ipês, Porto Nacional - TO,
CEP: 77500-000

E-mail: ruannerronann@hotmail.com

RESUMO

A osteogênese imperfeita (OI) é uma patologia geneticamente determinada, afetando diretamente estruturas e funções do colágeno tipo I, sendo este, representante de 90% de todo o colágeno tecidual, e responsável por grande parte dos tecidos fibrosos densos, que formam o sistema muscular esquelético. Trata-se de uma doença rara, a depender da classificação, dividida em dois grandes grupos, "congenita" e "tardia". Por certo, o diagnóstico é feito a partir do histórico do paciente, quadro clínico, aspecto ao exame físico e resultados radiográficos, inexistindo um exame específico e complementar para uma confirmação da doença, isto tudo devido a diversidades de apresentações fenotípicas,

porém sempre com fragilidade óssea marcantes, frouxidão cápsulo-ligamentar, esclera com a cor azulada, surdez, dentinogênese imperfeita, deformidade nos ossos longos e hiperextensibilidade articular. Devido a vasta forma de apresentação, a OI possui como diagnósticos diferenciados, categorias baseadas em estágios de vida do paciente, devendo-se considerar três estágios, pré-natal/neonatal, infância e adolescência. Por se tratar de uma condição genética, com todos os estudos e apesar dos avanços tecnológicos, não existe uma cura para a OI, porém existem três formas fundamentais para tratamentos da doença, a forma terapêutica, a cirúrgica ortopédica e a reabilitação. Todo o prognóstico depende da forma como a OI se apresenta, o prognóstico pode ser muito variável, será observado o grau de severidade e acompanhamento terapêutico.

Palavras-chave: osteogênese imperfeita, estudos genéticos, esclera azulada, deformidade óssea.

ABSTRACT

Osteogenesis imperfecta (OI) is a genetically determined pathology, directly affecting structures and functions of type I collagen, which represents 90% of all tissue collagen and is responsible for a large part of the dense fibrous tissues that form the muscular system. skeletal. It is a rare disease, depending on the classification, divided into two large groups, "congenital" and "late". Of course, the diagnosis is made based on the patient's history, clinical picture, appearance on physical examination and radiographic results, with no specific and complementary examination for confirmation of the disease, all due to the diversity of phenotypic presentations, but always with fragility. Marked bone formation, capsuloligamentous laxity, bluish sclera, deafness, dentinogenesis imperfecta, long bone deformity and joint hyperextensibility. Due to the vast form of presentation, OI has as differentiated diagnoses, categories based on the stages of the patient's life, considering three stages, prenatal/neonatal, childhood and adolescence. Because it is a genetic condition, with all the studies and despite technological advances, there is no cure for OI, but there are three fundamental ways to treat the disease, the therapeutic form, orthopedic surgery and rehabilitation. The entire prognosis depends on how the OI presents itself, the prognosis can be very variable, the degree of severity and therapeutic follow-up will be observed.

Keywords: osteogenesis imperfecta, genetic studies, blue sclera, bone deformity.

1 INTRODUÇÃO

A osteogênese imperfeita (OI) é uma patologia geneticamente determinada, afetando diretamente estruturas e funções do colágeno tipo I, sendo este, representante de 90% de todo o colágeno tecidual, e responsável por grande parte dos tecidos fibrosos densos, que formam o sistema muscular esquelético (WEINSTEIN et al., 2000). Determinada por fragilidade e também deformidades ósseas, a OI causa fraturas de repetição e com isso gera baixa estatura, esses desfechos são causados por mutações genéticas que são a principal causa da deficiência de produção do colágeno tipo I (ROUGHLEY et al., 2003).

Com exceção de duas tribos no Zimbábue, a prevalência se mantém igual no mundo todo. Estimar um número fidedigno de portadores de OI no Brasil, é difícil, porém a Fiocruz apresenta dados fornecidos pela Associação Brasileira de Osteogênese Imperfeita (Aboi), onde a média é de 12mil pessoas que convivem com a doença, estando numa prevalência de 1 a cada 20mil nascimentos (KALIL, 2013). Cabe como informação que não existe literatura que indique predomínio por raça ou sexo, sendo igualmente comum ao sexo feminino e masculino, inexistindo predileção por raças ou idades, onde a depender da idade haverá uma adequada classificação (ESCOBAR et al., 2013).

Numa avaliação clínica, a doença se apresenta variável e heterogênea, porém sempre com fragilidade óssea marcantes, frouxidão cápsulo-ligamentar, esclera com a cor azulada, surdez, dentinogênese imperfeita, deformidade nos ossos longos e hiperextensibilidade articular (MINCH et al., 1998). A estatura baixa se dá devido a deformidades, principalmente em membros inferiores (MMII). Por outro lado, o crânio aparenta ser maior em relação ao corpo, o paciente apresenta deformidade na coluna vertebral, decorrente de processos de osteoporoses, dor aguda ou crônica que é associada às múltiplas fraturas e membros mal alinhados (HERREROS et al., 2008).

Graças a grande variabilidade fenotípica, foram desenvolvidas algumas classificações para os tipos e subtipos de OI. Em 1906 a osteogênese imperfeita foi dividida em dois grandes grupos, “congênita” e “tardia”, no qual a “congênita” era caracterizada mediante inúmeras fraturas ao nascimento, tendo sempre um mau prognóstico, por alta taxa de mortalidade, assim como em caso de sobrevivência era considerados casos graves. Nesse contexto, a OI “tarda”, apresenta um melhor prognóstico pois se dava após a fase neonatal (LOOSER, 1906).

Após estas primeiras classificações, vieram as primeiras subdivisões, onde a OI “tardia” dividiu-se em “gravis” e “levis”, sendo que a primeira seria considerada, caso a primeira fratura ocorresse no primeiro ano de vida e a segunda após o primeiro ano de vida, nesta segunda também concluiu-se que as deformidades e incapacidades não seriam em suas formas mais graves (SEEDOR, 1906). Porém nem sempre se correlacionava a forma “tardia” com a gravidade, então a partir daí surgiram mais subdivisões de acordo com encurvamento ou não de ossos longos (FALVO, 1974).

O presente trabalho tem como objetivo a abordagem das diferentes maneiras de diagnósticos mediante a correlação com a clínica, exames de imagem e laboratoriais a

fim de compreender de forma amplificada a osteogênese imperfeita, levando em consideração os tópicos supracitados.

2 DESENVOLVIMENTO

A osteogênese imperfeita, por ser uma doença rara com prevalência estimada de 1/10.000 ou 1/20.000 nascimentos, caracteriza-se com a presença de fragilidade nos ossos e osteopenia, conhecida desde o século XVIII, são recentes e diversas mudanças conceituais a partir do maior conhecimento desta doença. Por diversas descobertas constantes a característica principal se dá pela fragilidade óssea. Ainda não existe um tratamento clínico curativo para esta doença que se dá por mais um uma alteração genética molecular conhecida por um grupo de desordens dando origem a uma grande variabilidade clínica (BASTOS et al., 2010).

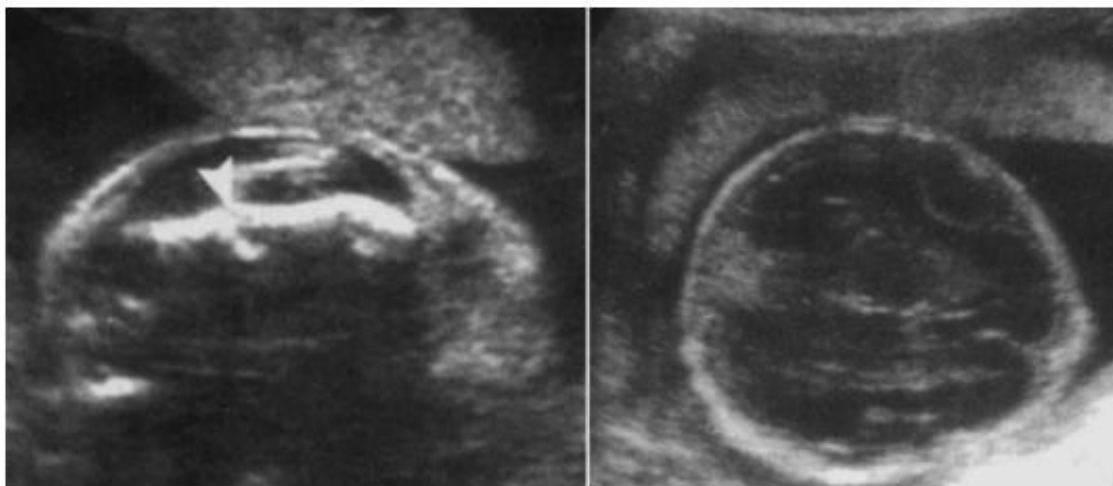
Apesar de diversas variações genéticas patogênicas da OI, o principal mecanismo ainda é pouco conhecido. Porém, Sillence em 1979 a partir das classificações feitas, se baseou em mutações autossômicas dominantes dos genes COLA1 e COL1A2, estes dois são os responsáveis por uma média de 90% dos casos diagnosticados de OI. Já em 2006 novas mutações gênicas foram identificadas, em formas de mutações recessivas, nos genes CRTAP, FKBP10, LEPRE1, PLOD2, PPIB, SERPINF1, SERPINH1, SP7, WNT1, BMP1, TMEM38B, além de IFTM5 acrescentando como outra mutação dominante e PLS23 sendo uma herança ligada ao cromossomo X (VALADARES et al., 2014).

Conhecida como doença dos ossos de vidro ou quebradiços e doença de Lobstein, tendo como características deformidades e fragilidades ósseas, em um contexto geral, o diagnóstico é feito a partir do histórico do paciente, quadro clínico, aspecto ao exame físico e resultados radiográficos, inexistindo um exame específico e complementar para uma confirmação da doença, isto tudo por conta das diversidades de apresentações fenotípicas dentre as classificações (SILLENCE et al., 1979). Devido a vasta forma de apresentação, a OI possui como diagnósticos diferenciados, categorias baseadas em estágios de vida do paciente, deve-se considerar três estágios, pré-natal/neonatal, infância e adolescência. (RAMACHANDRAN, 2014)

No Diagnósticos Pré-Natais, são utilizados métodos invasivos ou não invasivos, como por exemplo o método de imagem, considerado não invasivo, que é a ecografia, sendo este o primeiro exame a ser recorrido por questões rotineiras ou suspeita de displasia, podendo diagnosticar inclusive as formas letais da doença, bem como casos

mais suaves. A partir de uma dúvida, utiliza-se os demais métodos de imagem como a radiografia, tomografia e ressonância magnética. Conforme figura 1, apresentada abaixo, onde fica demonstrada uma alteração diagnosticada a partir de um exame não invasivo (VAN et al., 2011).

Figura 1 – Corte sagital e transversal de uma ecografia de um feto de 26 semanas com medições do comprimento, mostrando um fêmur encurtado e angulado com uma fenda hipoeecóica (seta) sugestiva de fratura (à esquerda) e diminuição da ecogenicidade do crânio (à direita).



FONTE: VAN et al., 2011.

Já nos métodos invasivos, utilizam-se biópsia às vilosidades coriônicas e estudo genético molecular, a partir de suspeitas pelos métodos anteriores ou casos familiares diagnosticados (GLANC et al., 2014). Este procedimento busca encontrar um diagnóstico precoce para uma melhor manutenção gestacional, para uma saúde materna e fetal (PROENÇA, 2014). Além disto, o intuito da biópsia é permitir um acompanhamento terapêutico precoce, e ao menos tentar evitar resultados negativos (FONSECA, 2016). A figura 2 demonstra como esse diagnóstico é feito, a partir de uma punção, com a utilização de um ultrassom para melhor visualização.

Figura 2 – Procedimento de biópsia de vilosidades coriônicas.



FONTE: EUROGENTEST, 2016; VIEIRA, 2016.

No diagnóstico Pós-natal, a doença, apresenta uma grande variação de apresentações, considera-se desde as formas não aparentáveis até as mais graves, inclusive muitos fenótipos podem nem se quer serem percebidos por um longo tempo. A partir disto, o diagnóstico poderá ser feito de forma clínica baseado em apresentações e manifestações esqueléticas, que são as apresentações infantis de fraturas múltiplas, deformidade óssea e baixa estatura (ULLA ET AL., 2011) e/ou extra-esqueléticas, que são as mais inconstantes, porém permite um diagnóstico mais rápido, como por exemplo a visualização da esclera azulada que é a principal apresentação na OI tipo I, leva-se em consideração também histórico familiar, porém, é indispensável e imprescindível o método por imagem (RENAUD et al., 2013).

Figura 3 – Criança de 10 anos de idade OI tipo III.



Fonte: VAN et al., 2011.

A partir de uma revisão das classificações, apresentam-se achados histopatológicos baseados na gravidade da doença presente. Com a ampla variação fenotípica, tornou-se necessária uma classificação, dividida em 5 grupos (AGLAN et al., 2012), apresentados a seguir:

Tabela 1 - Classificação da OI segundo a International Society of Skeletal Dysplasias.

OSTEOGÊNESE IMPERFEITA	HEREDITARIEDADE	GENES
TIPO I – Não Deformativa. Uma apresentação mais leve e comum, é representada pelas fraturas, esclerótica azulada e surdez;	AD	COL1A1, COL1A2
	Ligado ao cromossoma X	PLS3
TIPO II - Forma letal tendo uma morte perinatal, bebês que apresentam a doença nascem com nanismo, esclera azulada, membros curtos e arqueados, podendo estar presentes também um pequeno nariz e micrognatismo. Em caso de nascimento com vida podem sobreviver por alguns meses;	AD, AR	COL1A1, COL1A2, CRTAP, LEPRE1, PPIB, BMP1
TIPO III - Deformativa progressivamente. É a forma mais severa, porém não letal, fraturas ao nascimento, hiperlaxidão articular, baixa estatura, dor crônica, fraqueza muscular e deformidades craniais. Fraturas intrauterinas são comuns;	AD, AR	COL1A1, COL1A2, CRTAP, LEPRE1, PPIB, FKBP10, SERPINH1, SERPINF1, WNT1
TIPO IV – Moderado. Esclera branca, osteoporose, fraturas recorrentes, diferentes graus de deformação em ossos longos e vertebral;	AD, AR	COL1A1, COL1A2, CRTAP, FKBP10, SP7, SERPINF1, WNT1, TMEM38B
TIPO V - Calcificação das membranas interósseas e/ou formação de calos hiperplásico. Grave fragilidade óssea, calcificações progressivas nos membros apendiculares superiores observadas no início da vida.	AD	IFITM5

Fonte: RAMACHANDRAN, 2014; VALADARES et al., 2014 (Adaptado).

Observando o cenário como um todo, foram observados alguns fatores de risco para o acometimento de fraturas recorrentes, tal como a desnutrição por exemplo que apresenta uma maior área de interesse. Sendo neste caso um fator que pode ser modificado onde este tem um impacto direto na saúde muscular e óssea, que se associa a uma baixa densidade mineral óssea, facilitando ocorrência frequente de fraturas (MALAFARINA et al., 2018). Outros fatores de risco que devem também ser levados em consideração são alterações hormonais associado à idade, questões genéticas como citado anteriormente,

além de fatores como obesidade que comprometem uma saúde óssea a partir de diversos mecanismos, como alterações metabólicas e hormonais (TORRES et al., 2015).

Considera-se, portanto, as constantes evoluções nas técnicas de diagnóstico, a tecnologia tem colaborado de maneira intrínseca com os diagnósticos pré-natais, demonstrando uma grande precisão diagnóstica com a utilização de técnicas de biologia molecular, prestando o benefício de uma boa execução no mapeamento genético para doenças de alterações gênicas. As técnicas por si só permitem um rastreio de anomalias nos cromossomos por meio de sequenciamento. Atualmente a mais propagada é a técnica de FISH, feita por meio de fluorescência (JÚNIOR, 2002).

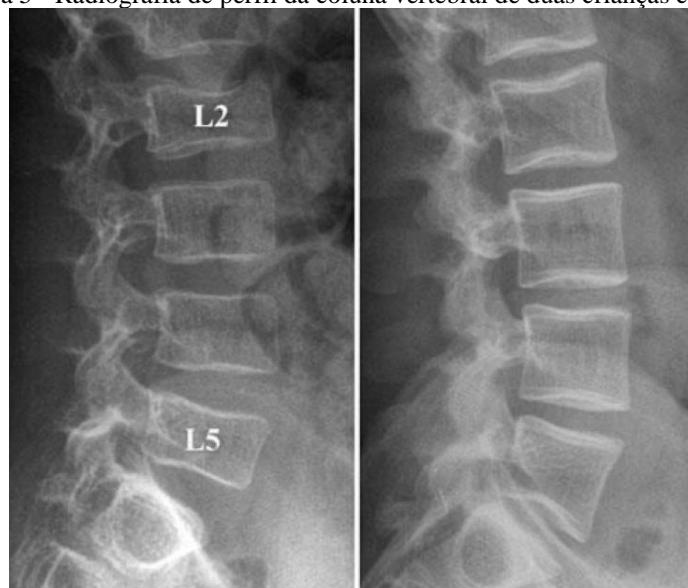
Em se tratando de meios de diagnósticos e exames específico, as radiografias podem vir a revelar desgaste ósseo cortical e a radioluscência excessiva da trabécula, porém, ainda são considerados achados bastante subjetivos. Outro meio de avaliação é o da osteopenia com radiografias convencionais, conforme apresentação em figura 4, porém, para um efetivo resultado existe uma necessidade de uma redução de 30 a 50% de massa óssea. Em outros casos, onde atualmente é o melhor método de detecção de redução da densidade mineral óssea, utiliza-se a densitometria óssea (DMO) de raios-X, conhecida como DEXA, ao tratar-se de crianças para uma boa interpretação é necessário um excelente conhecimento na área, por conta da maturação esquelética, conforme apresentação da imagem na figura 5 que demonstra desgaste ósseo. Por outro lado, na figura 5, são observadas alterações como rarefação homogênea (à esquerda) e rarefação trabecular predominante (à direita) do osso cortical e trabecular, com um padrão de frame-like das vértebras (à direita), além de colapso parcial dos corpos vertebrais L2 e L5 (RENAUD et al., 2013).

Figura 4 - Radiografia ântero-posterior do tórax de uma criança com OI, costelas posteriores delgadas (setas), associados a fraturas com formação de calos.



FONTE: RENAUD et al., 2013

Figura 5 - Radiografia de perfil da coluna vertebral de duas crianças com OI.



FONTE: RENAUD et al., 2013.

Por se tratar de uma condição genética, com todos os estudos e apesar dos avanços tecnológicos, não existe uma cura para a OI, porém existem três formas fundamentais para tratamentos da doença, a forma terapêutica, a cirúrgica ortopédica e a reabilitação. Para isto é necessário a participação de uma equipe multidisciplinar e cada tratamento dependerá da gravidade apresentada e da idade do paciente (ESCOBAR, et al., 2013).

Quanto ao tratamento médico, são utilizados fármacos especialmente autorizados para OI, que são os Bisfosfonatos, onde o mais comum para utilização é o Pamidronato

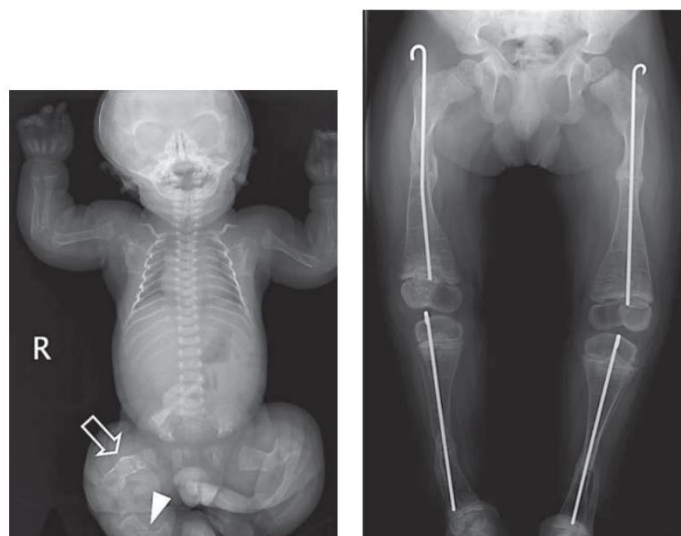
dentro da classe farmacológica. Estes fármacos atuam na ligação a hidroxiapatita da matriz óssea, inibindo a dissolução de cristais, este tratamento em seus relatos mais promissores tem apresentado nos estudos observacionais uma redução de fraturas de até 100% (BEARY et al., 2014).

Outros métodos ainda terapêuticos são com a utilização de hormônio de crescimento, que age estimulando a função dos osteoblastos; teriparatide, que é uma forma de recombinação de hormônio paratireóideo; inibidor de RANKL, sendo este atuante de forma a melhorar a densidade de algumas propriedades geométricas e biomecânicas dos ossos; terapia Celular, relacionada com o transplante de medula óssea; terapia genética, objetivando suprimir ou silenciar o alelo mutado (WANG et al., 1996).

O tratamento cirúrgico, de uma forma mais resumida, quando se observa fraturas recorrentes e deformidades ósseas, o tratamento se dá por meio de estabilização intramedular com ou sem osteotomia corretiva. Sendo comum a utilização do encavilhamento, com intuito de correção de deformidades e fornecimento de proteção. As cavilhas são utilizadas como substitutos dos pregos sólidos, placas ou parafusos, quando se trata de procedimento cirúrgico em crianças com apresentação da forma grave de OI, sendo as cavilhas mais comumente utilizadas no fêmur, e menos utilizadas em tibia, úmero e antebraço (MONTI et al., 2010).

As radiografias dos membros inferiores, na fig. 6, mostram osteopenia e fraturas múltiplas para que a intervenção cirúrgica, utilizando cavilhas intramedulares, tenha sido realizada. Nenhuma epífise em popcorn é observada. Várias linhas de aceleração do crescimento são visíveis devido ao tratamento bifosfonatos intravenoso e suplementação de cálcio (seta).

Figura 6 – Radiografia de membros inferiores, mostrando osteopenia e fraturas múltiplas.



FONTE: VAN et al., 2011

E como o terceiro tipo de tratamento, observa-se a reabilitação como um programa intensivo, que é em especial utilizada nos tipos III e IV, sendo utilizada de maneira interventiva e precoce, com condicionamentos aeróbicos das crianças além do fortalecimento muscular (MONTI et al., 2010).

Por fim, dependendo da forma como a OI se apresenta, o prognóstico pode ser muito variável, será observado o grau de severidade e acompanhamento terapêutico. Conforme apresentado anteriormente, o tipo II é a forma mais severa e dentre os demais é possível notar o pior prognóstico, onde o índice de letalidade ocorre até os 2 primeiros meses de vida e o tipo I é apresentada de forma mais branda, nos demais tipo onde é apresentado de uma forma mais moderada a grave, inexistente grande esperança de vida, por questões de mobilidade afetada, tórax disformes consequentemente redução de funções pulmonares (BEARY et al., 2014 / SINGER et al., 2001).

3 CONCLUSÃO

A partir de todo o estudo, resta claro a importância de um diagnóstico adequado para classificação de formas de apresentação da OI em cada paciente. Objetivando um melhor prognóstico gerando assim uma terapia melhor direcionada. Com a constante evolução tecnológica, é possível descobertas cada vez mais breves e rápidas, por meio de pesquisas de mutações e heranças genéticas, a partir de alterações cromossômicas nos genes já conhecidos. Os critérios avaliativos propostos não tornam muito úteis as distinções entre o tipo III e IV, onde uma importante variável é a estatura do paciente para

um diagnóstico tipo III, por exemplo, onde cabe dizer que torna-se mais simples uma diferenciação entre tipo I e IV, a DMO/DEXA é muito viável e bastante favorável para diagnósticos do Tipo I. Foi notado que, apesar de diversos avanços, constantes são as novas apresentações de genes mutados acometendo os pacientes a essa patologia, apesar disto foi possível a descoberta de uma cura, desta forma é clara a necessidade de manutenção de pesquisas e estudos, mesmo se tratando de uma doença rara. Não existe uma prevenção, mas a diversidade de tratamento contínuo tem se mostrado eficaz a depender da classificação onde o paciente se enquadra.

REFERÊNCIAS

- AGLAN MS, Hosny L, El-Houssini R, Abdelhadi S, Salem F, Elbanna RA, et al. A scoring system for the assessment of clinical severity in osteogenesis imperfecta. *Journal of children's orthopaedics*. 2012;6(1):29-35.
- BEARY, J. F.; CHINES, A. A. *Osteogenesis imperfecta: Management and prognosis*. UpToDate, Waltham MA, 2013.
- ESCOBAR C, Malveiro D, Salgado A, Santos MI, Capagnolo J, Neves M. *Osteogênese imperfeita: experiência do Serviço de Ortopedia do Hospital Dona Estefânia*. 2013.
- FALVO, KA; ROOT, L. & BULLOUGH, P.G. - *Osteogenesis imperfecta: Clinical evaluation and management*. *J.Bone Joint Surg*. 56-A-. 783,1974
- FONSECA, A. L. A. *Intervenções orientadas pela ultra-sonografia – biópsia de vilosidades coriônicas, amniocentese e cordocentese*.
- GLANC, Phyllis; CHITAYAT, D. *Prenatal diagnosis of the lethal skeletal dysplasias*. UpToDate. Jun, 2015.
- HERREROS MB, Franco R, Ascurra M. *Osteogenesis Imperfectas Pediatr. (Asunción)* 2008, 35 (1): 33-7.
- JÚNIOR, W. P. *Diagnóstico pré-natal*. *Ciência & Saúde Coletiva*, São Paulo, v. 7, n. 1, p. 139-157, jan. 2002.
- KALIL, Irene. *IFF/Fiocruz reunirá centros de referência em osteogênese imperfeita de todo o país.*, 9 abr. 2013.
- LOOSER, E. *Zur Kenntnis der Osteogenesis imperfecta congenita und tarda (sogenannte idiopathische*. *Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie*, v. 1, p. 161, 1906.
- MALAFARINA V et al. *Nutritional Status and Nutritional Treatment Are Related to Outcomes and Mortality in Older Adults with Hip Fracture*. *Nutrients*. 2018;10 (5):555.
- MINCH CM, Kruse RW. *Osteogenesis imperfecta: a review of basic science and diagnosis*. *Orthopedics* 1998; 21:558-67.
- MONTI E, Mottes M, Fraschini P, Brunelli P, Forlino A, Venturi G, et al. *Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta*. *Therapeutics and clinical risk management*. 2010;6:367-81
- PROENÇA, B. L. F. *Técnicas invasivas de diagnóstico e terapêutica embrio-fetal*. 2014. 33f. *Dissertação (Mestrado em Medicina) – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto*.
- RAMACHANDRAN, Manoj et al. *Osteogenesis imperfecta*. *emedicine*. medscape, 2012.

RENAUD A, Aucourt J, Weill J, Bigot J, Dieux A, Devisme L, et al. Radiographic features of osteogenesis imperfecta. *Insights into imaging*. 2013;4(4):417-29.

ROUGHLEY PJ, Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta – clinical and molecular diversity. *Eur Cell Mater* 2003; 5: 41-7.

SILLENCE, D.O.; RIMOIN, D.L. & DANKS, D.M. - Clinical Variability in Osteogenesis Imperfecta - Variable Expressivity or Genetic Heterogeneity. *Birth Defects* 15:113,1979.

SINGER RB, Ogston SA, Paterson CR. Mortality in various types of osteogenesis imperfecta. *Journal of insurance medicine (New York, NY)*. 2001;33(3):216-20.

TORRES MJ et al. Poor nutritional status is associated with a higher risk of falling and fracture in elderly people living at home in France: the Three-City cohort study. *Osteoporos Int*. 2015;26(8):2157-64

ULLA M, Aiello H, Cobos MP, Orioli I, Garcia-Monaco R, Etchegaray A, et al. Prenatal diagnosis of skeletal dysplasias: contribution of three-dimensional computed tomography. *Fetal diagnosis and therapy*. 2011;29(3):238-47.

VALADARES ER, Carneiro TB, Santos PM, Oliveira AC, Zabel B. What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification? *Jornal de pediatria*. 2014;90(6):536-41.

VAN Dijk FS, Cobben JM, Kariminejad A, Maugeri A, Nikkels PG, van Rijn RR, et al. Osteogenesis imperfecta: a review with clinical examples. *Molecular syndromology*. 2011;2(1):1.

VIEIRA, Andressa. Saúde materno-fetal e técnicas de diagnóstico. Centro universitário de Brasília, 2016. 35 p.

WANG Q, Marini JC. Antisense oligodeoxynucleotides selectively suppress expression of the mutant alpha 2 (I) collagen allele in type IV osteogenesis imperfecta fibroblasts. A molecular approach to therapeutics of dominant negative disorders. *Journal of Clinical Investigation*. 1996;97(2):448.

WEINSTEIN SL, Buckwalter AJ. Tecidos músculo-esqueléticos e sistema músculo-esquelético. In: Buckwalter JA, Weinstein SL, editores. *Ortopedia de Turek: princípios e sua aplicação*. São Paulo: Manole; 2000.p.13-68.