

## OSTEOGÊNESE IMPERFEITA – DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL E QUALIDADE DE VIDA Relato de experiência na cidade de Rio Branco – Acre.

### OSTEOGENESIS IMPERFECTA - PRENATAL DIAGNOSIS AND QUALITY OF LIFE Experience report in the city of Rio Branco – Acre.

Bruce Christopher Prata Hadad<sup>1\*</sup>, Dâmarys Neri Dias Biazzi<sup>1</sup>, Camila da Silva Vieira Amorim<sup>2</sup>, Douglas José Angel<sup>2</sup>.

1. Acadêmicos do curso de Medicina. Centro Universitário Uninorte, AC, Brasil.
2. Docentes do Centro Universitário Uninorte, AC, Brasil.

\***Autor correspondente:** brucehadad01@gmail.com

#### RESUMO

**Objetivo:** Descrever o relato de um paciente e sua mãe, ambos com Osteogênese Imperfeita, descrever seu diagnóstico, prognóstico, tratamento, sendo abordado de forma qualitativa.

**Método:** As informações foram obtidas por meio de revisão do prontuário, entrevista com a genitora do paciente, registro fotográfico de exames, cadernetas, laudos, aos quais o paciente havia sido submetido e revisão da literatura.

**Resultados e Discussão:** São apresentados nesse estudo dois pacientes, sendo o primeiro tendo sido diagnosticado ainda durante o pré-natal, porém, vindo a óbito por razões diversas à OI, e a segunda paciente, sua mãe, com histórico de múltiplas fraturas e necessidade de cadeiras de roda para locomoção. Em relação ao tratamento utilizado, esta faz uso de pamidronato dissódico ambulatorialmente. Cumpre salientar que estudos demonstram a eficácia desse tratamento como forma de melhorar a densidade mineral óssea e reduzir as taxas de fraturas dos pacientes e conseqüentemente minimizar o risco de fraturas, aliviar a dor crônica dos pacientes e conseqüentemente a melhora na sua qualidade de vida.

**Conclusão:** A maioria dos pacientes, incluindo a paciente do presente estudo, permanecem utilizando bisfosfonatos e suplementação de vitamina D com carbonato de cálcio. O seguimento é ambulatorial com realização de exames para acompanhamento sempre que possível. Por fim, destacamos que o diagnóstico de osteogênese imperfeita se baseia em achados genéticos, clínicos e radiográficos.

**Palavras-chave:** Osteogênese imperfeita. Fraturas. Pré-natal. Genética. Fraturas. Colágeno.

#### ABSTRACT

**Objective:** To describe the report of a patient and his mother, both with Osteogenesis Imperfecta, describe their diagnosis, prognosis, treatment, being approached in a qualitative way.

**Method:** Information was obtained by reviewing the medical records, interviewing the patient's mother, photographing exams, notebooks, reports to which the patient had been submitted and reviewing the literature.

**Results and Discussion:** Two patients are presented in this study, the first having been diagnosed during prenatal care, however, dying for various reasons due to OI, and the second patient, his mother, with a history of multiple fractures and need for wheelchairs for

locomotion. Regarding the treatment used, she uses disodium pamidronate on an outpatient basis. It should be noted that studies demonstrate the effectiveness of this treatment as a way to improve bone mineral density and reduce fracture rates in patients and consequently minimize the risk of fractures, alleviate chronic pain in patients and consequently improve their quality of life.

**Conclusion:** That most patients, including the patient in the present study, remain using bisphosphonates and vitamin D supplementation with calcium carbonate. Follow-up is on an outpatient basis, with follow-up tests performed whenever possible. Finally, we emphasize that the diagnosis of osteogenesis imperfecta is based on genetic, clinical and radiographic findings.

**Keywords:** Osteogenesis imperfecta. Fractures. Pré-natal. Genetics. Fractures. Collagen.

## INTRODUÇÃO

O osso é composto de fibras de colágeno tipo I e cristais de hidroxiapatita<sup>1</sup>. Por Osteogênese Imperfeita, entende-se que é uma doença de característica hereditária, do tecido conjuntivo, que se caracteriza por fragilidade óssea e fraturas conseqüentemente, além de outras manifestações clínicas. Além disso, pode apresentar outras manifestações como anomalias dentárias, esclera azul-acinzentada, perda auditiva, hiper mobilidade articular e, mais raramente, fraqueza muscular, complicações cardiovasculares e pulmonares<sup>2</sup>.

A maioria dos casos está associada a variantes patogênicas herdadas predominantemente em COL1A1 ou COL1A2<sup>3</sup>. Já os demais casos são causados por variantes patogênicas em genes não colagenosos, codificando proteínas envolvidas na biossíntese de colágeno, ou fatores de transcrição e moléculas de sinalização relacionadas à

diferenciação e mineralização de células ósseas, e estão associados a um gene autossômico recessivo, dominante ou X herança ligada<sup>3</sup>.

Sua classificação baseia-se pelo critério de Sillence<sup>4</sup>, critérios esse aceitos mundialmente pelos geneticistas, onde são utilizadas características clínicas, radiológicas e genéticas da doença, sendo 4 subtipos (I, II, III e IV).

A OI tipo 1 trata-se da forma mais benigna e o tipo mais comum da doença. Já a OI tipo 2 é a forma mais grave dessa doença, nesse quadro existe uma extrema fragilidade óssea, muitas vezes levando a morte intrauterina ou então logo após o nascimento com vida. A OI tipo III por sua vez, é rara, de forma geral não são casos letais, mas todos são afetados gravemente<sup>4</sup>. É caracterizada pela presença de fragilidade óssea extrema causando múltiplas fraturas, deformidade acentuada e progressiva de ossos longos, crânio e coluna. Já a OI tipo IV é raro e pouco descrita na literatura<sup>4</sup>.

O presente estudo visa enriquecer o conhecimento a respeito da Osteogênese Imperfeita, uma doença pouco conhecida e de aspecto clínico singular.

## MATERIAL E MÉTODO

### CARACTERIZAÇÃO DA PESQUISA

Pesquisa de caráter dedutivo, sendo a natureza da pesquisa básica, com objetivo de descrever o relato de um paciente e sua mãe, ambos com Osteogênese Imperfeita, descrever seu diagnóstico, prognóstico, tratamento, sendo abordado de forma qualitativa.

### ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa seguiu as diretrizes de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, sendo aprovada no Comitê de Ética e Pesquisa da UNINORTE com nº 53818921.4.0000.8028.

### COLETA DE DADOS

A coleta de dados se deu por meio de pesquisa documental e estudo de uma experiência em campo prático, sendo os documentos fornecidos pela participante, bem como pelo Hospital da Criança do Estado do Acre, no qual estiveram internados para tratamento ambos participantes relatados nesse trabalho.

A pesquisa foi realizada na cidade de Rio Branco – Acre, durante o período de outubro de 2021 a janeiro de 2022.

## RELATO

No 2º semestre do ano de 2021, durante uma prática da disciplina de Nascimento, Crescimento e Desenvolvimento (NCD) do curso de Medicina da Universidade Uninorte-AC, em uma visita ao Hospital da Criança do Estado do Acre, foram identificados dois pacientes portadores de Osteogênese Imperfeita no Hospital da Criança do Estado do Acre, sendo um deles um paciente do sexo masculino, lactente, falecido aos 11 meses de idade, logo após primeiros dias de internação, e a outra paciente sua mãe também portadora da mesma condição, ambos internados para continuidade do tratamento da Osteogênese Imperfeita com pamidronato dissódico que havia sido interrompido por falta da droga na rede, sendo esse, um tratamento que deve ser realizado de uso contínuo, conforme estudos esclarecem.

Durante esse período, foi realizada uma entrevista minuciosa com a mãe, sendo relatado por esta que aos 16 anos de idade descobriu uma gravidez não planejada, tratando-se de uma paciente primigesta, que apesar do quadro de Osteogênese Imperfeita, teve uma gestação sadia em relação si própria, porém, em relação ao feto, houveram algumas fraturas ainda durante sua formação intrauterina. Ocorre que durante a gestação, através de Ultrassom

Morfológica, houve o diagnóstico de Osteogênese Imperfeita de seu filho, primeiro paciente supracitado, sendo assim, lhe foi informado que a via de parto mais segura para este seria o parto cesárea, no qual foi realizado sem intercorrências, porém, em razão do quadro de Osteogênese Imperfeita, este precisaria de acompanhamento ao longo de sua vida. Posteriormente à entrevista, foi realizado uma coleta de dados junto ao serviço em que ambos permaneceram internados para avaliar prontuários e complementar os dados fornecidos pela paciente.

Após a coleta de dados, foi realizada uma nova entrevista com paciente em sua residência, sendo observado uma melhora em sua qualidade de vida, visto que estava fazendo o tratamento adequado e sem interrupções. Portanto, a ciência atualmente permite uma boa qualidade de vida para pacientes portadores da Osteogênese Imperfeita, vez que o medicamento atualmente usado para essa condição, melhora a densidade óssea do paciente, evitando assim, fraturas que ocorreriam de formas mais corriqueiras, caso o paciente não fizesse uso de tal medicação.

## DISCUSSÃO

A osteogênese imperfeita é uma doença do tecido conjuntivo caracterizada por

causar fragilidades ósseas e fraturas<sup>5</sup>. Apesar de pouco conhecida, é chamada popularmente de “doença dos ossos de vidros”, em razão de frequentes fraturas. O seu diagnóstico pode ser feito ainda durante o pré-natal, onde é possível avaliar encurtamento dos ossos, bem como fraturas ocorridas ainda no útero.

Os tipos mais graves de OI são diagnosticados em idade mais precoce, quando comparados com as formas leves<sup>5</sup>. Esses resultados corroboram que fraturas iniciais tendem a ocorrer intraútero ou durante o período perinatal; considera-se ainda uma alta incidência de fraturas de acordo com o crescimento.

De acordo com Marini<sup>2</sup>, as formas graves e letais da doença podem ser diagnosticadas por ultrassom ainda durante o segundo trimestre da gravidez, isto com base na detecção de anormalidades no crânio e nas costelas, micromelia, diminuição da ecogenicidade óssea, pode haver ainda, atraso do crescimento fetal, polidrâmnio, podendo ser evidenciado ainda formação de calo ósseo secundário à ocorrência de fratura. Desta forma aproximadamente 90% dos fetos com OI são natimortos ou não sobrevivem ao primeiro mês após o nascimento devido à gravidade da apresentação clínica da doença.

A baixa estatura é muito comum em pacientes portadores de OI, sendo mais

grave esse quadro nos tipos 3 e 4 e mais branda no tipo 1<sup>6</sup>. Alguns pacientes apresentam quadro de má formação dentária, sendo a dentinogênese imperfeita bastante comum, onde os pacientes podem apresentar descoloração do dente devido a defeitos na dentina, dentes permanentes ausentes e má oclusão<sup>6</sup>. Além disso, pode ocorrer perda auditiva por volta da segunda a terceira década de vida, sendo mais prevalente no tipo 1<sup>6</sup>.

Segundo Carré<sup>6</sup> a fragilidade muscular também está associada a Osteogênese Imperfeita, podendo contribuir para que exista limitação de mobilidade. Além disso, apesar de raro, podem haver lesões em órgãos alvos como coração, onde o paciente pode apresentar quadro de aneurisma de aorta e complicações pulmonares relacionadas a fatores extrínsecos como fraturas de costelas, escoliose e fraqueza muscular<sup>7</sup>.

A osteogênese imperfeita apresenta herança autossômica dominante por mutação em COL1A1 ou COL1A2, que codificam as cadeias  $\alpha 1$  (I) e  $\alpha 2$  (I) de colágeno tipo I<sup>8</sup>. Dependendo da gravidade e da severidade do quadro, pode-se encontrar fácies triangular, dentinogênese imperfeita e alterações na estrutura da caixa torácica<sup>2</sup>.

Insensibilidade congênita a dor, sífilis congênita, toxicidade farmacológica,

osteomielite, raquitismo, osteoporose de início precoce, hiperparatireoidismo, síndrome Menkes e traumas são alguns dos diagnósticos diferenciais de OI<sup>9</sup>.

Apesar de incurável, faz-se necessário o diagnóstico precoce da OI, para que seja possível a forma ampliar as possibilidades de tratamento assim como prevenir novas fraturas e suas complicações logo, estabelecer o manejo adequado e com melhor prognóstico e qualidade de vida.

### DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

O diagnóstico pré-natal se dá por estudos radiológicos do abdome materno, a ultrassonografia e a análise bioquímica da vilosidade coriônica. Por volta da 20<sup>a</sup> semana de gestação é possível uma boa visualização esquelética do feto, além de observar também sua densidade óssea, presença de fraturas e de deformidades. Apesar da baixa carga de radiação, o diagnóstico pré-natal através desse método é atualmente mais restrito em razão da ultrassonografia, servindo como um suporte diagnóstico para esta<sup>10</sup>.

Atualmente a ultrassonografia entre a 14<sup>a</sup> a 20<sup>a</sup> semana de gestação, é o método de indicado para o diagnóstico do pré-natal. Nos fetos com OI tipo II, forma letal, o diagnóstico através de USG é possível mesmo antes da 20<sup>a</sup> semana de gestação observando encurtamentos e

deformidades ósseas dos ossos longos. Em 1981, foi descrito por Rumack<sup>10</sup>, fratura de fêmur na 17ª semana de gestação em um feto afetado com OI tipo I. Em 1982, Chervenak<sup>11</sup> através da USG, observaram encurtamento e encurvamento leve de ossos longos em um feto com OI tipo I estudado entre a 20ª e a 38ª a semana de gestação.

Sendo assim, havendo história família, se faz necessário estudos ultrassonográficos seriados para o estabelecimento de medidas de comprimentos dos ossos longos, de suas possíveis deformidades e fraturas. Por outro lado, a biópsia do viló corial pode ser realizada entre a 9ª e a 10ª semana de gestação e pode oferecer o diagnóstico sob o ponto de vista bioquímico. Através da análise do colágeno tipo I produzido pelas células fetais do viló corial pode-se excluir o diagnóstico ou identificar o feto afetado<sup>11</sup>.

Cumprir destacar que é importante para a gestante com osteogênese imperfeita ou gestante sadia com diagnóstico do feto com OI, exista um acompanhamento multidisciplinar, incluindo médico pediatra, obstetra, médico geneticista, anestesista, ortopedista, cirurgiões e outros especialistas<sup>11</sup>.

O período pré-natal pode ser complicado por diversas razões, são

complicações comuns e graves, dores nas costas relacionada à fratura por esmagamento de vértebras, além de problemas de deformidade. Pode haver um comprometimento respiratório e desconforto em pacientes com deformidades torácicas e parte das pacientes podem necessitar de um parto prematuro, já outras pacientes podem chegar a termo, porém, tendo o parto ter que ser realizado por via cesárea<sup>12</sup>.

### VIA DE PARTO

A cesárea é a via de parto é escolhida para os casos de bebês com OI, porém, cumpre destacar que a cesariana não diminui a taxa de fraturas ao nascimento em bebês com OI, porém, é a forma mais segura para se evitar o óbito ao nascimento. Geralmente a indicação de parto cesáreo se dá por conta das deformidades esqueléticas e baixa estatura, dessa forma, garantindo a saúde da mãe e do bebê<sup>13</sup>.

### CLASSIFICAÇÃO

Conforme já mencionado, sua classificação baseia-se pelos critérios de Sillence<sup>17</sup>, sendo subdividida em 4 tipos. A OI tipo 1 trata-se da forma mais benigna e o tipo mais comum da doença. É caracterizada pela presença de osteoporose, escleróticas de cor azul e quadro de surdez precoce ou história familiar de perda de audição. Além disso,

é comum alterações como hiperextensibilidade articular, deformidades esqueléticas e alta frequência de aparecimento precoce de cifoescoliose<sup>14</sup>.

A OI tipo 2 é a forma mais grave dessa doença, nesse quadro existe uma extrema fragilidade óssea, muitas vezes levando a morte intrauterina ou então logo após o nascimento com vida. Em geral os pacientes nascem prematuros ou pequenos para a idade gestacional, com quadro característico como escleróticas de cor azul, nariz pequeno, face triangular, crânio com ossificação extremamente pobre. A cavidade torácica é muito pequena, o quadril apresenta-se em posição de flexão e abdução, os membros são curtos e encurvados e há presença de múltiplas fraturas<sup>14</sup>.

A OI tipo 3 é rara, de forma geral não são casos letais, mas todos são afetados gravemente. É caracterizada pela presença de fragilidade óssea extrema causando múltiplas fraturas, deformidade acentuada e progressiva de ossos longos, crânio coluna. Os pacientes costumam apresentar baixa estatura em razão de deformidade de membros durante a vida intrauterina<sup>14</sup>.

Segundo Sillence<sup>15</sup> cerca de 30% dos pacientes sobrevivem até a segunda ou terceira década, já o restante morre ainda no primeiro ano de vida por complicações

relacionadas à fragilidade óssea e às deformidades esqueléticas. Muito dos pacientes terão inúmeras fraturas durante o parto e por volta de 1 a 2 anos de idade todos já terão tido fraturas que acometem principalmente os ossos longos e as costelas<sup>4</sup>.

Na OI tipo III as escleróticas azuis são menos frequentes, costumam ser levemente azuladas e na adolescência à vida adulta tornam-se brancas, além disso, podem ter acometimento na dentinogênese. Além disso, ocorrem deformidades de membros superiores e inferiores pela fragilidade óssea que determina encurvamentos e angulações ósseas e também pelas fraturas. A cifoescoliose grave desenvolve-se na infância e está presente na grande maioria dos sobreviventes na puberdade<sup>16</sup>.

O quadro de ossos wormianos definido como desmineralização de ossos da face e do crânio podem não estar presentes ao nascimento, mas após alguns dias ou meses de vida já se tornam evidentes<sup>16</sup>.

A OI tipo IV, é um tipo de raro e pouco descrito. Há grande variedade na frequência e número de fraturas no período neonatal e a frequência de fraturas é máxima durante a infância, ocorrendo redução marcante na incidência das mesmas após a puberdade e na vida adulta; existem

também casos sem fraturas, mas com baixa estatura e deformidade acentuadas. A surdez ocorre em poucos casos nos pacientes acima dos 30 anos, um índice significativamente menor do que se verifica na OI tipo I. Podem ainda ser encontradas alterações na dentinogênese o que levou a subdivisão da OI tipo IV em dois grupos, sendo eles, OI tipo IV com dentinogênese normal; e com dentinogênese imperfeita<sup>17</sup>.

Há grande variabilidade de grau e evolução da osteoporose na OI tipo IV. À época da primeira fratura a densidade óssea pode estar diminuída ou normal; à medida que evolui com múltiplas fraturas, o paciente pode desenvolver desmineralização evidente com deformidades<sup>16</sup>. As deformidades dos ossos longos e da coluna são mais frequentes neste tipo do que a OI tipo I, determinando que os pacientes tenham estaturas finais mais baixas<sup>18</sup>.

A OI está associada a variantes patogênicas herdadas predominantemente em COL1A1 ou COL1A2, a gravidade fenotípica da OI relacionada a COL1A1/COL1A2 é amplamente dependente da natureza das mutações do colágeno tipo I, sendo esse o principal componente da matriz extracelular óssea, e sua quantidade e integridade determinam a resistência óssea<sup>19</sup>. A

molécula de tripla hélice do colágeno tipo I é composta por duas cadeias  $\alpha 1$  e uma cadeia  $\alpha 2$ , codificadas por COL1A1 e COL1A2, respectivamente<sup>20</sup>. Caracteriza-se pela sequência repetida de aminoácidos, Gly-XY, tipicamente com prolina e hidroxiprolina nas posições X e Y<sup>21</sup>.

## TRATAMENTO

Os objetivos do tratamento em OI incluem diminuir a incidência de fraturas, melhorar a dor e promoção do crescimento, mobilidade e independência funcional do paciente. Deve-se fornecer atendimento multidisciplinar, combinando genética, cirurgia ortopédica, fisioterapia, perícia odontológica e outras subespecialidades com base nos sintomas e complicações<sup>22</sup>.

O hormônio do crescimento tem sido proposto como tratamento na OI para tratar a deficiência de crescimento e devido ao seu potencial efeito anabólico no osso. Porém não existem dados suficientes para defender seu benefício no tratamento da OI e, hoje não está sendo usado como forma terapêutica<sup>19</sup>. Seu uso demonstrou melhorar a densidade mineral óssea e reduzir as taxas de fratura. Porém, pouco se sabe sobre seus efeitos no feto em desenvolvimento<sup>23</sup>.

Os bisfosfonatos nitrogenado, tais como, Pamidronato Dissodico e Alendronato, são atualmente a base terapêutica em pacientes pediátricos com OI. Seu uso tem demonstrado melhorar a densidade mineral óssea e reduzir as taxas de fraturas<sup>19</sup>.

Seu mecanismo de ação se dá pela inibição da atividade dos osteoclastos e indução da apoptose dos osteoclastos<sup>20</sup>. Os bisfosfonatos podem ser administrados por via oral ou por infusão intravenosa. Estudos recentes sugerem um efeito superior dos bisfosfonatos intravenosos sobre os bisfosfonatos orais na melhora da densidade mineral óssea<sup>32</sup> e na redução da taxa de fraturas<sup>26, 27</sup>. A infusão cíclica de bifosfonatos parece melhorar a dor crônica<sup>28</sup>.

Após a administração, os bisfosfonatos concentram-se na matriz óssea, onde podem permanecer por meses a anos. Como a formação e a reabsorção óssea são acopladas, a supressão da reabsorção pelos bifosfonatos sempre leva a uma inibição secundária da formação óssea<sup>29</sup>. No cenário pediátrico, a formação óssea robusta associada ao crescimento pode compensar esse efeito. Os bisfosfonatos costumam ser geralmente bem tolerados e os efeitos colaterais mais comuns incluem irritação gastrointestinal quando administrados por via oral e uma reação de infusão de fase

aguda (hiperpirexia, mialgia e fraqueza), provavelmente imunomediada, que normalmente ocorre durante a primeira infusão. Um efeito adverso dos bisfosfonatos é a hipocalcemia transitória que pode ser prevenida com cálcio e vitamina D<sup>29</sup>. Um estudo feito na África do Sul mostrou que o tratamento com bisfosfonatos é bem tolerado, bastante associado à melhora sintomática<sup>29</sup>.

Por fim, cumpre destacar que o principal objetivo do tratamento da osteogênese imperfeita não é a melhora dos parâmetros bioquímicos ou da densitometria óssea, mas sim minimizar o risco de fraturas, aliviar a dor crônica dos pacientes e conseqüentemente a melhora na sua qualidade de vida. É importante que a função renal e os índices de homeostase de cálcio sejam devidamente monitorizados.

## CONCLUSÃO

A OI é uma doença multissistêmica do tecido conjuntivo, apesar de se tratar de uma doença incurável, faz-se necessário o diagnóstico precoce da OI, para um melhor prognóstico do paciente, pois ajudará a prevenir fraturas e suas complicações e possibilitar o manejo adequado e qualidade de vida do paciente.

As abordagens terapêuticas atuais foram projetadas principalmente para o

tratamento da osteoporose, porém, é um tratamento utilizado e eficaz na OI. Ainda são necessários mais estudos para desenvolver estratégias de tratamento específicas baseadas em genótipos, que tenha como alvo a fisiopatologia molecular da OI.

## REFERÊNCIAS

1. MAKAREEVA, Elena; AVILES, Nydea A.; LEIKIN, Sergey, Chaperoning osteogenesis: new protein-folding-disease paradigms, **Trends in cell biology**, v. 21, n. 3, p. 168–176, 2011.
2. MARINI, Joan C. et al, Osteogenesis imperfecta, **Nature Reviews. Disease Primers**, v. 3, p. 17052, 2017.
3. ROBINSON, Marie-Eve; RAUCH, Frank, Mendelian bone fragility disorders, **Bone**, v. 126, p. 11–17, 2019.
4. SILLENCE, D. O. et al, Osteogenesis imperfecta type III. Delineation of the phenotype with reference to genetic heterogeneity, **American Journal of Medical Genetics**, v. 23, n. 3, p. 821–832, 1986.
5. EDELU, BO et al, Osteogenesis Imperfecta: A Case Report and Review of Literature, **Annals of Medical and Health Sciences Research**, v. 4, n. Suppl 1, p. S1–S5, 2014.
6. CARRÉ, F. et al, Hearing impairment and osteogenesis imperfecta: Literature review, **European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases**, v. 136, n. 5, p. 379–383, 2019.
7. BALASUBRAMANIAN, Meena et al, Genotype-phenotype study in type V osteogenesis imperfecta, **Clinical Dysmorphology**, v. 22, n. 3, p. 93–101, 2013.
8. BALJET, B., Aspects of the history of osteogenesis imperfecta (Vrolik's syndrome), **Annals of Anatomy = Anatomischer Anzeiger: Official Organ of the Anatomische Gesellschaft**, v. 184, n. 1, p. 1–7, 2002.
9. CONNORS, J. MICHAEL; SCHUBERT, CHARLES; SHAPIRO, ROBERT. Syphilis or abuse: Making the diagnosis and understanding the implications. **Pediatric emergency care**, v. 14, n. 2, p. 139-142, 1998.
10. RUMACK, Carol M.; LEVINE, Deborah, **Diagnostic Ultrasound**, [s.l.]: Elsevier Health Sciences, 2017.
11. CHERVENAK, F. A. et al, Antenatal sonographic findings of osteogenesis imperfecta, **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 143, n. 2, p. 228–230, 1982.
12. COZZOLINO, Mauro et al, Management of osteogenesis imperfecta type I in pregnancy; a review of literature applied to clinical practice, **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 293, n. 6, p. 1153–1159, 2016.
13. YIMGANG, Doris P.; BRIZOLA, Evelise; SHAPIRO, Jay R., Health outcomes of neonates with osteogenesis imperfecta: a cross-sectional study, **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of**

- the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians, v. 29, n. 23, p. 3889–3893, 2016.
14. CUBERT, R. et al, Osteogenesis imperfecta: mode of delivery and neonatal outcome, **Obstetrics and Gynecology**, v. 97, n. 1, p. 66–69, 2001.
  15. SILLENCE, D. O.; RIMOIN, D. L.; DANKS, D. M., Clinical variability in osteogenesis imperfecta-variable expressivity or genetic heterogeneity, **Birth Defects Original Article Series**, v. 15, n. 5B, p. 113–129, 1979.
  16. KIM, Chong; GONZALEZ, Claudette Hajaj. Contribuicao para o estudo da osteogenese imperfeita: aspectos genetico-clinicos de 25 casos. 1991.
  17. PATERSON, C. R.; MCALLION, S.; MILLER, R., Heterogeneity of osteogenesis imperfecta type I, **Journal of Medical Genetics**, v. 20, n. 3, p. 203–205, 1983.
  18. EYRE, David R.; ANN WEIS, Mary, Bone Collagen: New Clues to its Mineralization Mechanism From Recessive Osteogenesis Imperfecta, **Calcified tissue international**, v. 93, n. 4, p. 338–347, 2013.
  19. ROSSI, Vittoria; LEE, Brendan; MAROM, Ronit, Osteogenesis imperfecta: advancements in genetics and treatment, **Current Opinion in Pediatrics**, v. 31, n. 6, p. 708–715, 2019.
  20. MAROM, Ronit; RABENHORST, Brien M.; MORELLO, Roy, Osteogenesis imperfecta: an update on clinical features and therapies, **European Journal of Endocrinology**, v. 183, n. 4, p. R95–R106, 2020.
  21. MARR, Caroline; SEASMAN, Alison; BISHOP, Nick, Managing the patient with osteogenesis imperfecta: a multidisciplinary approach, **Journal of Multidisciplinary Healthcare**, v. 10, p. 145–155, 2017.
  22. ATTA, Irum et al, Effect of intravenous pamidronate treatment in children with osteogenesis imperfecta, **Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP**, v. 24, n. 9, p. 653–657, 2014.
  23. MUNNS, Craig FJ et al, Maternal and Fetal Outcome After Long-Term Pamidronate Treatment Before Conception: A Report of Two Cases, **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 19, n. 10, p. 1742–1745, 2004.
  24. MORELLO, Roy, Osteogenesis imperfecta and therapeutics, **Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology**, v. 71–72, p. 294–312, 2018.
  25. BAINS, Jaskaran S. et al. Observational Cohort Study to Evaluate the Effects of Bisphosphonate Exposure on Bone Mineral Density and Other Health Outcomes in Osteogenesis Imperfecta, **JBMR Plus**, v. 3, n. 5, p. e10118, 2019.
  26. LV, Fang et al. Zoledronic acid versus alendronate in the treatment of children with osteogenesis imperfecta: a 2-year clinical study. **Endocrine Practice**, v. 24, n. 2, p. 179-188, 2018.

27. GARGANTA, Melissa D. et al, Cyclic bisphosphonate therapy reduces pain and improves physical functioning in children with osteogenesis imperfecta, **BMC musculoskeletal disorders**, v. 19, n. 1, p. 344, 2018.
28. HENDERSON, B. D. et al, Pamidronate treatment for osteogenesis imperfecta in black South Africans, **South African Medical Journal = Suid-**

**Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde**, v. 106, n. 6 Suppl 1, p. S47-49, 2016.

29. FABRE, Larissa; BAGGENSTOSS, Rejane, OSTEOGÊNESE IMPERFEITA: RELATO DE CASO DE UMA FAMÍLIA, **Revista Interdisciplinar de Estudos em Saúde**, p. 125–132, 2017.