



REVISTA ELETRÔNICA

Acervo MÉDICO

ISSN 2764-0485

Uma abordagem geral da Osteogênese imperfeita

An overview of Osteogenesis imperfecta

Una visión general de la osteogénesis imperfecta

Vinícius Escobar David¹, Victor de Oliveira Rodrigues¹, Emílio Conceição de Siqueira¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características da Osteogênese Imperfeita (OI). **Revisão bibliográfica:** A OI é um distúrbio sistêmico do tecido conjuntivo caracterizado por baixa massa óssea e fragilidade óssea, causando morbidade significativa devido à dor, imobilidade, deformidades esqueléticas, fraturas e deficiência de crescimento. Sua incidência é de 1 em 10.000 a 1 em 20.000 nascimentos e no Brasil há cerca de 12 mil pessoas portadoras da doença. A maioria da OI (cerca de 85-90% dos casos) está associada a variantes patogênicas hereditárias autossômicas dominantes nos genes do colágeno tipo I. A OI possui alta incidência de fraturas que podem ocorrer com mínimo ou nenhum trauma, além de poderem envolver localizações atípicas. **Considerações finais:** A osteogênese imperfeita é uma doença genética dos tecidos conjuntivos causada por uma anormalidade na síntese ou processamento do colágeno tipo I, sendo conhecida também como ossos de vidro. Esta doença possui um manejo desafiador pelo seu amplo espectro genético e fenotípico. Atualmente, as opções de tratamento disponíveis para OI incluem prevenção de fraturas ósseas, controle dos sintomas, prevenção e tratamento das complicações, principalmente as respiratórias e aumento da massa óssea.

Palavras-chave: Osteogênese imperfeita, Genética, Ossos.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Osteogenesis Imperfecta (OI). **Bibliographic review:** OI is a systemic connective tissue disorder characterized by low bone mass and bone fragility, causing significant morbidity due to pain, immobility, skeletal deformities, fractures and growth failure. Its incidence is 1 in 10,000 to 1 in 20,000 births and in Brazil there are about 12,000 people with the disease. The majority of OI (about 85-90% of cases) is associated with autosomal dominant hereditary pathogenic variants in the collagen type I genes. atypical. **Final considerations:** Osteogenesis imperfecta is a genetic disease of connective tissues caused by an abnormality in the synthesis or processing of type I collagen, also known as glass bones. This disease has a challenging management due to its wide genetic and phenotypic spectrum. Currently, the treatment options available for OI include prevention of bone fractures, symptom control, prevention and treatment of complications, especially respiratory ones, and increased bone mass.

Keywords: Osteogenesis imperfecta, Genetics, Bones.

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características de la Osteogénesis Imperfecta (OI). **Revisión bibliográfica:** La OI es un trastorno sistémico del tejido conjuntivo caracterizado por baja masa ósea y fragilidad ósea, que causa una morbilidad significativa por dolor, inmovilidad, deformidades esqueléticas, fracturas y retraso del crecimiento. Su incidencia es de 1 en 10.000 a 1 en 20.000 nacimientos y en Brasil hay cerca de 12.000 personas con la enfermedad. La mayoría de las OI (alrededor del 85-90% de los casos) está asociada con variantes patogénicas hereditarias autosómicas dominantes en los genes del colágeno tipo I. atípicas. **Consideraciones finales:** La osteogénesis imperfecta es una enfermedad genética de los tejidos conectivos causada por una anomalía en la síntesis o procesamiento del colágeno tipo I, también conocido como huesos de vidrio. Esta enfermedad tiene un manejo desafiante debido a su amplio espectro genético y fenotípico. Actualmente, las opciones de tratamiento disponibles para la OI incluyen la prevención de fracturas óseas, el control de los síntomas, la prevención y el tratamiento de las complicaciones, especialmente respiratorias, y el aumento de la masa ósea.

Palabras clave: Osteogénesis imperfecta, Genética, Huesos.

INTRODUÇÃO

A osteogênese imperfeita (OI) é um distúrbio sistêmico do tecido conjuntivo caracterizado por baixa massa óssea e fragilidade óssea, causando morbidade significativa devido à dor, imobilidade, deformidades esqueléticas e deficiência de crescimento. Também conhecida como doença dos ossos de vidro, é uma doença hereditária que apresenta ampla heterogeneidade clínica e genética. Sua incidência é de 1/15.000-20.000. Nos Estados Unidos, a doença está presente em 1 a cada 10.000 nascimentos, sem predominância de gênero (DEGUCHI M, et al., 2021; ROSSI V, et al., 2019; EL-GAZZAR A e HOGLER W, 2021; VITTURI BK, et al., 2018).

A maioria da OI (cerca de 85-90% dos casos) está associada a variantes patogênicas hereditárias autossômicas dominantes nos genes do colágeno tipo I (*COL1A1* e *COL1A2*). Os demais casos são causados por variantes patogênicas em genes não colágenos, que codificam proteínas envolvidas na biossíntese do colágeno, ou fatores de transcrição e moléculas sinalizadoras relacionadas à diferenciação e mineralização das células ósseas, e estão associadas a uma herança autossômica recessiva (mais comumente), dominante ou herança ligada ao X (D ROSSI V, et al., 2019; JOVANOVIC M, et al., 2022; NATARAJAN SB e BAALANN KP, 2021).

A gravidade da OI varia de leve a extremamente grave, sendo a forma mais grave letal no período perinatal. Do ponto de vista do material ósseo, a OI é caracterizada por baixa massa óssea e aumento da densidade de mineralização óssea, o que causa fragilidade, fraturas recorrentes e deformidades esqueléticas. A diminuição da resistência óssea leva a fraturas de baixo trauma ou fraturas em localizações atípicas (como fraturas de olécrano e compressão vertebral). As manifestações extra-esqueléticas podem incluir anomalias dentárias, esclera cinza-azulada, perda auditiva, hipermobilidade articular, fraqueza muscular e, mais raramente, complicações cardiovasculares e pulmonares (ROSSI V, et al., 2019; EL-GAZZAR A e HOGLER W, 2021; MARTINS G, et al., 2020; DEGUCHI M, et al., 2021; TAUER JT, et al., 2019).

A OI pode ser dividida em 5 formas clínicas: não deformante com esclera persistentemente azul (OI tipo I), perinatal letal (OI tipo II), progressivamente deformante (OI tipo III), moderada (OI tipo IV) e com calcificação das membranas interósseas e/ou calo hipertrófico (OI tipo V). OI tipo I tem o fenótipo mais suave; enquanto os indivíduos com OI tipo III são os mais severamente afetados (entre os pacientes que sobrevivem à infância), com fraturas múltiplas, escoliose, baixa estatura e mobilidade restrita (MAROM R, et al., 2020; ZARIPOVA A e KHUSAINOVA RI, 2020). Apesar da raridade da OI, é essencial o seu conhecimento a fim de reconhecer a doença de forma precoce, ofertar tratamento adequado e descartar

outras doenças ou abuso infantil. O objetivo do estudo foi analisar as características da Osteogênese Imperfeita.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição e epidemiologia

A osteogênese imperfeita é uma doença genética dos tecidos conjuntivos causada por uma anormalidade na síntese ou processamento do colágeno tipo I. Também é chamada de doença dos ossos de vidro. É uma doença geneticamente e clinicamente heterogênea com uma incidência estimada de cerca de 1 em 10.000 a 1 em 20.000 nascimentos. De acordo com a Associação Brasileira de Osteogênese Imperfeita (ABOI), há cerca de 12 mil pessoas portadoras no Brasil (AZEVEDO MJS, et al., 2022; MAROM R, et al., 2020; ZARIPOVA A e KHUSAINOVA RI, 2020).

Fisiopatologia

Duas cadeias pró-alfa-1 e uma cadeia pró-alfa-2 compõem o colágeno tipo I, que forma a principal proteína da membrana extracelular da pele, ossos, tendões, etc., e cria uma estrutura rígida de tripla hélice. Cada cadeia alfa consiste em um pró-peptídeo amino-terminal e pró-peptídeo carboxil-terminal e um pró-peptídeo central que consiste em 338 repetições de glicina. A glicina é o menor resíduo que pode ocupar a posição axial da tripla hélice. A estrutura de hélice tripla do colágeno tipo I é possível devido à presença de glicina em cada terceiro resíduo de aminoácido (ETICH J, et al., 2020; CLAEYS L, et al., 2021).

Pelo menos 90% dos pacientes com OI têm um defeito genético resultando em anormalidades quantitativas e qualitativas (ou ambas) nas moléculas de colágeno tipo I. Esse distúrbio é herdado em um padrão de mutação autossômica dominante, autossômica recessiva ou espontânea. As formas autossômicas dominantes são causadas por defeitos diretos no colágeno tipo 1, enquanto as formas autossômicas recessivas são causadas por proteínas não colágenas, que participam de modificações pós-traducionais ou formação da hélice tripla (MORELLO R, 2018; ETICH J, et al., 2020; ZARIPOVA A e KHUSAINOVA RI, 2020).

Classificação com base no fenótipo e modo de herança

A OI tipo I possui herança autossômica dominante (gene COL1A1 não produz mRNA viável para procolágeno); a quantidade de colágeno é 50% reduzida; no entanto, a molécula é estruturalmente normal. A manifestação geral mostra osteoporose generalizada, fragilidade óssea anormal (fraturas tipicamente durante os anos de desenvolvimento infantil e maturidade óssea reduzida), esclera azulada, surdez condutiva e retardo de crescimento leve. Esta classificação se subdivide em IA (dentes normais), IB/IC (dentinogênese imperfeita) (EL-GAZZAR A e HOGGLER W, 2021; MORELLO R, 2018).

O tipo II foi originalmente classificado como autossômico recessivo; no entanto, trabalhos recentes indicam que segue uma herança negativa dominante (7% de risco de doença em gestações subsequentes), muitas vezes devido a mutação espontânea. Esta forma resulta em grave perturbação na função qualitativa da molécula de colágeno: forma perinatal letal. A manifestação geral demonstra extrema fragilidade óssea (fêmur sanfona), ossificação retardada do crânio, esclera azulada e morte perinatal. O tipo IIA tem ossos longos curtos e largos com fraturas e costelas largas com fraturas esparsas. IIB manifesta-se com ossos longos curtos e alargados com fraturas e costelas com fraturas esparsas. IIC apresenta ossos longos finos com fraturas e costelas finas (MORELLO R, 2018; TAQI D, et al., 2021).

O tipo III é uma herança negativa autossômica recessiva ou dominante; a alteração do colágeno tipo I é qualitativa e quantitativa. A maioria das crianças com manifestações clínicas graves pertence a esta categoria. A manifestação geral se apresenta com esclera azulada na infância e retorna à tonalidade normal na adolescência. Fragilidade óssea moderada a grave, coxa vara, fraturas múltiplas e deformidades marcadas de ossos longos (mais graves que o tipo I com maiores dificuldades de deambulação). Esses pacientes requerem hastes intramedulares profilaticamente. Outras características específicas: escoliose de início precoce, fácies triangular, saliência frontal, invaginação basilar e estatura extremamente baixa (ETICH

J, et al., 2020; TAQI D, et al., 2021). O tipo IV é um grupo heterogêneo cuja herança é autossômica dominante que também apresenta alterações qualitativas e quantitativas no colágeno tipo I com manifestações clínicas mais graves do que a OI tipo I. A manifestação geral mostra esclera normal, fragilidade óssea moderada a grave e deformidade dos ossos longos e da coluna vertebral e retardo de crescimento moderado a grave. O tipo IV A apresenta dentes normais, enquanto o tipo IV B apresenta dentinogênese imperfeita (MAROM R, et al., 2020).

O tipo V é uma herança autossômica dominante por uma mutação no gene que codifica a proteína transmembrana 5 induzida por interferon (IFITM5). Demonstra histologicamente uma aparência de malha do osso lamelar. Apresenta graus de gravidade leve a moderado. As características específicas incluem esclera normal, ausência de envolvimento dentário, calcificação da membrana interóssea, especialmente o antebraço que pode levar a luxação secundária do rádio, calo hipertrófico e uma banda radiodensa perto da fise de ossos longos são características específicas desse tipo (ETICH J, et al., 2020; TAQI D, et al., 2021).

Manifestações clínicas

A OI é uma displasia esquelética caracterizada por fragilidade óssea e alta incidência de fraturas que podem ocorrer com mínimo ou nenhum trauma. As fraturas podem envolver localizações atípicas, em comparação com a população em geral, por exemplo, fraturas vertebrais ocorrem em cerca de 70% dos pacientes com OI. A OI grave pode se apresentar no período pré-natal pela detecção de fraturas *in utero* e encurtamento de ossos longos na ultrassonografia pré-natal. Formas moderadas a graves de OI apresentam deformidades ósseas progressivas, incluindo arqueamento de ossos longos, escoliose e deformidades da caixa torácica. Indivíduos com diagnóstico de OI têm taxas de fratura oito vezes maiores (todos os locais do esqueleto combinados) do que a população em geral (VITTURI BK, et al., 2018; TAUER JT, et al., 2019; LOMAURO A, et al., 2021; BESIO R, et al., 2019).

A baixa estatura é uma característica importante na OI moderada e progressivamente deformante (tipos III-IV), embora a deficiência de crescimento e a velocidade de crescimento reduzida também sejam apreciadas na OI mais leve tipo I (mesmo na ausência de deformidades ósseas significativas). Anomalias da junção craniocervical (invaginação basilar, impressão basilar e platibasia) são complicações raras, mas potencialmente graves, que devem ser rastreadas (HARSEVOOT AGJ, et al., 2020; TAUER JT, et al., 2019; CHO TJ, et al., 2020). Os pacientes podem apresentar perda auditiva, geralmente com início na 2ª a 3ª década de vida que pode ser por problemas de condução, neurosensorial ou mista, que geralmente é bilateral (CARRÉ F, et al., 2019; ROSSI V, et al., 2019).

Fraqueza muscular foi relatada em pacientes com OI e se correlaciona com a gravidade clínica. A diminuição da força muscular está associada ao atraso motor grosso, fadiga fácil e intolerância ao exercício e, juntamente com as fraturas, deformidades ósseas e frouxidão ligamentar, podem contribuir para a mobilidade limitada, especialmente na OI grave. Manifestações cardiovasculares foram relatadas na OI e incluem dilatação da raiz da aorta, disfunção valvular e, raramente, aneurisma e dissecação da aorta (ROSSI V, et al., 2019; NGUYEN HTT, et al., 2021).

As complicações pulmonares são uma causa importante de morbidade e mortalidade na OI e podem ser devidas a fatores extrínsecos, como fraturas de costelas, escoliose e fraqueza muscular, bem como anormalidades pulmonares intrínsecas cada vez mais reconhecidas. A função pulmonar diminui com a idade e, em todas as idades, é mais significativamente prejudicada na OI tipo III. Além disso, um estudo recente sugere que os distúrbios respiratórios do sono (apneia obstrutiva do sono) podem ser um pouco mais comuns na OI do que na população em geral. A incapacidade física, o desconforto e a dor crônica decorrentes das complicações da OI afetam significativamente a qualidade de vida dos pacientes, que, como esperado, está correlacionada com a gravidade fenotípica (VITTURI BK, et al., 2018; ROSSI V, et al., 2019; LOMAURO A, et al., 2021).

Manifestações craniofaciais e dentárias também foram relatadas, incluindo uma face triangular, comprometimento grave do crescimento craniano, má oclusão. Aproximadamente 50% dos portadores de OI apresentam anormalidades dentárias em vários graus, e a dentinogênese imperfeita (DI) é a

característica oral mais proeminente dos pacientes com OI. Os sinais clínicos aparecem como descoloração opalescente cinza-azulada ou marrom-amarelada dos dentes. Devido à deserção da dentina subjacente (colágeno tipo I), os dentes se apresentam radiograficamente com baixa densidade de mineralização, coroas bulbosas, constrição cervical, raízes curtas e obliteração do canal pulpar (TAQI D, et al., 2021; NGUYEN HTT, et al., 2021).

Os principais diagnósticos diferenciais incluem: hipofosfatase congênita, acondroplasia, picnodisostose, osteopenia difusa nos estágios iniciais da leucemia, osteoporose juvenil idiopática e abuso infantil ou síndrome da criança espancada (VITTURI BK, et al., 2018).

Diagnóstico

O diagnóstico é feito a partir das manifestações clínicas, exames radiológicos, densitometria óssea e marcadores do metabolismo ósseo e colágeno. A doença inicia sua manifestação no período neonatal, no qual é possível identificar fraturas e osteoporose aparente a partir de imagens radiológicas. A intervenção precoce é essencial, mas nem sempre é possível evitar todas as fraturas. Devido às manifestações clínicas precoces, o diagnóstico intrauterino pode ser feito. Membros curtos e arqueados associados a uma série de osteocondrodisplasias podem ser detectados radiologicamente. A não mineralização do crânio ou a herniação visceral são incompatíveis com a vida (VITTURI BK, et al., 2018; HARSEVOOT AGJ, et al., 2020; BESIO R, et al., 2019).

Exames laboratoriais não são eficazes para o diagnóstico, mas são necessários para descartar hiperparatireoidismo e hipofosfatase neonatal. Como a maioria dos casos está relacionada à herança dominante, a história familiar deve ser analisada detalhadamente, incluindo familiares com fraturas, osteoporose e outras características associadas à OI, como hérnias, luxações, dentes quebradiços, esclera azul persistente, morte antes da idade de 50 e desenvolvimento motor retardado (LOMAURO A, et al., 2021; VITTURI BK, et al., 2018).

De acordo com as diretrizes de melhores práticas para diagnóstico laboratorial de OI, o sequenciamento Sanger de genes relevantes é o padrão-ouro. Dado o grande número de genes suspeitos ligados à OI e sua heterogeneidade fenotípica, o sequenciamento Sanger de vários genes pode aumentar a sensibilidade do diagnóstico molecular da doença (TRANCOZO M, et al., 2019).

Tratamento

Atualmente, as opções de tratamento disponíveis para OI incluem prevenção de fraturas ósseas, controle dos sintomas e aumento da massa óssea. Os modos de tratamento da OI incluem procedimentos não cirúrgicos e cirúrgicos. A abordagem não cirúrgica inclui fisioterapia, órteses e talas sendo usadas para prevenir a deformidade e promover suporte e proteção, bem como o uso de medicamentos. A intervenção cirúrgica pode ser usada para lidar com patologias locais, como fraturas ósseas, arqueamento dos ossos ou escoliose. Para neutralizar os efeitos sistêmicos globais, os medicamentos devem ser prescritos (BOTOR M, et al., 2021).

O manejo da osteogênese imperfeita é desafiador e complexo e requer uma abordagem interprofissional da equipe de saúde para o gerenciamento. A principal razão subjacente à complexidade do manejo é a ampla variação na expressão fenotípica nos diferentes espectros da doença. O papel significativo do diagnóstico precoce (avaliação clínica, imagiológica, bioquímica e genética) e da estratificação de risco precoce no tratamento a longo prazo da criança nunca deve ser subestimado. A importância de uma intervenção interprofissional a longo prazo envolvendo médico de família, pediatra, endocrinologista, radiologista, cirurgião ortopédico, neurocirurgião, anestesiológico, médicos de família e ortopedistas (BESIO R, et al., 2019; NIJHUIS WH, et al., 2019; ROUSSEAU M, et al., 2018).

A prevenção, o tratamento e o monitoramento da função respiratória são fatores importantes para o prognóstico na OI, pois a insuficiência respiratória é a principal causa de morte nesses pacientes. Do ponto de vista respiratório, a OI é classificada como uma doença restritiva. Os dois principais fatores que predisõem a problemas respiratórios restritos na OI grave são a cifoescoliose grave e as modificações

estruturais da caixa torácica, sendo o efeito mais importante a assincronia toraco-abdominal com movimento para dentro paradoxal torácico. Como na forma mais grave de OI essas alterações ocorrem sistematicamente em repouso na posição supina, afetam significativamente o sono, provocando sonolência diurna excessiva com efeitos negativos na atenção e vigilância, reduzindo assim a qualidade de vida (LOMAURO A, et al., 2021; NIJHUIS WH, et al., 2019).

A vitamina D e o cálcio são componentes vitais do esqueleto e sua deficiência pode agravar a osteopenia causada por defeitos genéticos na OI. A diminuição da atividade ao ar livre devido à mobilidade limitada torna os pacientes com OI suscetíveis à deficiência de vitamina D. No entanto, é importante prevenir sua deficiência, sem superdosagem, que pode induzir hipervitaminose D, hipercalcúria e subsequente nefrocalcinose (CHO TJ, et al., 2020; TAQI D, et al., 2021).

As drogas mais utilizadas no tratamento da OI são os bisfosfonatos (BPs). Esses compostos foram introduzidos como tratamento de OI para aumentar a densidade da massa óssea e prevenir fraturas. Embora o alvo principal dos BPs sejam os osteoclastos, eles também interagem com osteoblastos e osteócitos. Os BPs inibem os osteoclastos no ciclo básico de renovação da unidade multicelular, onde novos locais de remodelação são criados, enquanto os pré-existentes são preenchidos com osteoblastos, melhorando a proporção de formação óssea para reabsorção óssea e resultando em aumento da densidade da massa óssea. Atualmente, dois tipos de BPs estão em uso, BPs não nitrogenados, que causam apoptose de osteoclastos pela formação de análogos de ATP, e BPs contendo nitrogênio, que não têm esse efeito. Além disso, BPs sem nitrogênio têm maior afinidade por cristais de hidroxilapatita, especialmente em osso trabecular metabolicamente ativo. Atualmente, os BPs com afinidade ainda maior aos cristais de hidroxilapatita, como o Zoledronato e o Pamidronato, são os medicamentos mais utilizados (BOTOR M, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A osteogênese imperfeita é uma doença genética dos tecidos conjuntivos causada por uma anormalidade na síntese ou processamento do colágeno tipo I, sendo conhecida também como ossos de vidro. Esta doença possui um manejo desafiador pelo seu amplo espectro genético e fenotípico. Atualmente, as opções de tratamento disponíveis para OI incluem prevenção de fraturas ósseas, controle dos sintomas, prevenção e tratamento das complicações, principalmente as respiratórias e aumento da massa óssea.

REFERÊNCIAS

1. AZEVEDO MJS, et al. Osteogenesis imperfecta associated with dentinogenesis imperfecta. *Research, Society and Development*, 2022; 11(8): e0811830502.
2. BESIO R, et al. Bone biology: insights from osteogenesis imperfecta and related rare fragility syndromes. *FEBS J*, 2019; 286(15): 3033-3056.
3. BOTOR M, et al. Osteogenesis Imperfecta: Current and Prospective Therapies. *Biomolecules*, 2021; 11(10): 1493.
4. CARRÉ F, et al. Hearing impairment and osteogenesis imperfecta: Literature review. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2019; 136(5): 379-383.
5. CLAEYS L, et al. Collagen transport and related pathways in Osteogenesis Imperfecta. *Hum Genet*, 2021; 140(8): 1121-1141.
6. CHO TJ, et al. Management of Osteogenesis Imperfecta: A Multidisciplinary Comprehensive Approach. *Clin Orthop Surg*, 2020; 12(4): 417-429.
7. DEGUCHI M, et al. Current Overview of Osteogenesis Imperfecta. *Medicina (Kaunas)*, 2021; 57(5): 464.
8. EL-GAZZAR A e HOGLER W. Mechanisms of Bone Fragility: From Osteogenesis Imperfecta to Secondary Osteoporosis. *Int J Mol Sci*, 2021; 22(2): 625.
9. ETICH J, et al. Osteogenesis imperfecta-pathophysiology and therapeutic options. *Mol Cell Pediatr*, 2020; 7(1): 9.

10. HARSEVOOT AGJ, et al. Fatigue in adults with Osteogenesis Imperfecta. *BMC MusculoskeletDisord*, 2020; 21(1): 6.
11. JOVANOVIC M, et al. Osteogenesis Imperfecta: Mechanisms and Signaling Pathways Connecting Classical and Rare OI Types. *Endocr Rev*, 2022; 43(1): 61-90.
12. LOMAURO A, et al. Eat, breathe, sleep with Osteogenesis Imperfecta. *Orphanet J Rare Dis*, 2021; 16(1): 435.
13. MAROM R, et al. Osteogenesis imperfecta: an update on clinical features and therapies. *Eur J Endocrinol*, 2020; 183(4): 95-106.
14. MARTINS G, et al. Bladder and bowel symptoms experienced by children with osteogenesis imperfecta. *Jornal de Pediatria*, 2020; 96(4): 472-478.
15. MORELLO R. Osteogenesis imperfecta and therapeutics. *Matrix Biol*, 2018; 71-72: 294-312.
16. NATARAJAN SB e BAALANN KP. Osteogenesisimperfect. *Pan Afr Med J*, 2021; 40: 98.
17. NGUYEN HTT, et al. Dentinogenesis Imperfecta and Caries in Osteogenesis Imperfecta among Vietnamese Children. *Dent J (Basel)*, 2021; 9(5): 49.
18. NIJHUIS WH, et al. Current concepts in osteogenesis imperfecta: bone structure, biomechanics and medical management. *J Child Orthop*, 2019; 13(1): 1-11.
19. ROSSI V, et al. Osteogenesis imperfecta: advancements in genetics and treatment. *Curr OpinPediatr*, 2019; 31(6): 708-715.
20. ROUSSEAU M, et al. Osteogenesis imperfecta: potential therapeutic approaches. *PeerJ*, 2018; 6: e5464.
21. TAUER JT, et al. Osteogenesis Imperfecta: New Perspectives From Clinical and Translational Research. *JBMR Plus*, 2019; 3(8): e10174.
22. TAQI D, et al. Osteogenesis imperfecta tooth level phenotype analysis: Cross-sectional study. *Bone*, 2021; 147: 115917.
23. TRANCOZO M, et al. Osteogenesis imperfecta in Brazilianpatients. *Genet Mol Biol*, 2019; 42(2): 344-350.
24. VITTURI BK, et al. Osteogenesis imperfecta. *Autops Case Rep*, 2018; 8(3): e2018040.
25. ZARIPOVA AR e KHUSAINOVA RI. Modern classification and molecular-genetic aspects of osteogenesis imperfecta. *VavilovskiiZhurnal Genet Selektcii*, 2020; 24(2): 219-227.