



Acta Ortopédica Brasileira

ISSN: 1413-7852

1atha@uol.com.br

Sociedade Brasileira de Ortopedia e  
Traumatologia  
Brasil

Martins Moreira, Carmem Lia; Faria Domingues Lima, Maria Angelica de; Cabral de  
Almeida Cardoso, Maria Helena; Santos Gomes Junior, Saint Clair dos; Bacellar Lopes,  
Paula; Clinton Llerena Junior, Juan

Determinantes da marcha independente na osteogênese imperfeita

Acta Ortopédica Brasileira, vol. 19, núm. 5, 2011, pp. 312-315

Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia

São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=65721019010>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal

Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

# DETERMINANTES DA MARCHA INDEPENDENTE NA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

INDEPENDENT WALK IN OSTEOPENIA IMPERFECT

CARMEM LIA MARTINS MOREIRA<sup>1</sup>, MARIA ANGELICA DE FARIA DOMINGUES LIMA<sup>2</sup>, MARIA HELENA CABRAL DE ALMEIDA CARDOSO<sup>1</sup>, SAINT CLAIR DOS SANTOS GOMES JUNIOR<sup>1</sup>, PAULA BACELLAR LOPES<sup>1</sup>, JUAN CLINTON LLERENA JUNIOR<sup>1</sup>.

## RESUMO

**Objetivos:** Investigar o processo de locomoção em pacientes com osteogênese imperfeita (OI) e os fatores que o influenciam, sublinhando pontos clínicos relevantes à reabilitação motora. **Métodos:** Estudo transversal, retrospectivo, realizado no ambulatório de fisioterapia motora do Instituto Fernandes Figueira. Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico clínico de OI. Foram excluídos os que apresentavam comorbidades e idade inferior a dois anos. Utilizou-se o Epi-Info versão 3.4 para construção do banco de dados e o SPSS versão 15 para análise estatística. Foi calculado risco relativo para mensurar associação de características clínicas com a marcha independente, adotando-se nível de significância de 5% para as análises. **Resultados:** Foram incluídos 69 pacientes. Dentre eles, 43,5% tinham OI tipo I; 37,7% tipo III e 18,8% tipo IV. 76,8% apresentavam deformidades em ossos longos. Observou-se associação negativa entre hipotonia, número de fraturas e marcha independente e positiva entre marcha independente e OI tipo I. **Conclusões:** A clínica fisioterápica, como complementar à ortopédica e à administração de fármacos da família dos bifosfonatos, é de fundamental importância para a reabilitação da capacidade motora dos indivíduos com OI. Nível de Evidência, estudos transversais.

**Descritores:** Fisioterapia. Osteogênese imperfeita. Marcha. Limitação de mobilidade. Estudos transversais.

## ABSTRACT

**Objectives:** Investigation of the locomotion process in patients with osteogenesis imperfecta (OI), and the factors that influence it, with special attention to clinical aspects relating to motor rehabilitation. **Methods:** a retrospective, cross-sectional study was carried out at the physical therapy outpatient clinic of the Instituto Fernandes Figueira. All patients with a clinical diagnosis of OI were included. Patients with other diseases, and those aged under two years, old were excluded. Epi-Info version 3.4 was used to construct the database, and SPSS version 15 for the statistical analysis. **Results:** The odds-ratio was used to measure the association between independent walking and clinical characteristics, adopting a level of significance of 5% for the analysis. **Results:** 69 patients were included. Of these, 43.5% were classified as OI type I; 37.7% as type III and 18.8% as type IV. 76.8% presented long bone deformities. A negative association was observed between hypotonia, number of fractures, and independent walking. A positive association was observed between independent walking and OI type I. **Conclusions:** physical therapy, as a complementary approach to orthopedics, and the administration of medications of the biophosphonates class, are of fundamental importance for the rehabilitation of motor capacity of individuals with OI. Level of Evidence, cross sectional.

**Keywords:** Physical therapy. Osteogenesis imperfecta. Gait. Mobility limitation. Cross-sectional studies.

**Citação:** Moreira CLM, Lima MAF, Cardoso MHC, Gomes Junior SCS, Lopes PB, Llerena Junior JC. Determinantes da marcha independente na osteogênese imperfeita. Acta Ortop Bras. [online]. 2011;19(5):312-15. Disponível em URL: <http://www.scielo.br/aob>.

**Citation:** Moreira CLM, Lima MAF, Cardoso MHC, Gomes Junior SCS, Lopes PB, Llerena Junior JC. Independent walk in osteogenesis imperfecta. Acta Ortop Bras. [online]. 2011;19(5):312-15. Available from URL: <http://www.scielo.br/aob>.

## INTRODUÇÃO

A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma condição geneticamente determinada caracterizada por grande fragilidade óssea e osteopenia. Afeta cerca de 1:5000-10000 indivíduos.<sup>1</sup> É uma doença rara e potencialmente incapacitante.

As manifestações clínicas incluem fraturas recorrentes com deformidades secundárias, fraqueza muscular, frouxidão ligamentar, escleras azuladas, dentinogênese imperfeita, dor óssea e perda auditiva precoce. A heterogeneidade clínica é tão marcante que à primeira

classificação elaborada por Sillence, compreendendo quatro grupos, atualmente agregou-se outros perfazendo um total de oito.<sup>2-6</sup> Diversos autores já demonstraram a grande incapacidade física associada à OI, mesmo nos pacientes com o tipo mais brando (tipo I de acordo com a classificação de Sillence), relacionada à presença de deformidades que afetam diretamente a mobilidade.<sup>4,7</sup> No Brasil, a questão da osteogênese imperfeita ganhou maior visibilidade a partir de 2001, quando o tratamento para esta condição foi instituído como uma política pública de saúde. A partir de então,

Todos os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesses referente a este artigo.

1 - Departamento de Genética Médica - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança Fernandes Figueira - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro - RJ  
2 - Genética Médica - Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro - RJ

Trabalho realizado no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança Fernandes Figueira - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro - RJ  
Correspondência: Departamento de Genética Médica do Instituto Fernandes Figueira. Av. Rui Barbosa, 716, Flamengo, Rio de Janeiro - RJ. Brasil. CEP: 22250-020.  
Email: [cardosomhca@iff.fiocruz.br](mailto:cardosomhca@iff.fiocruz.br), [c.lia9@globo.com](mailto:c.lia9@globo.com)

Artigo recebido em 28/07/10, aprovado em 19/08/10.

no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) o acompanhamento sistemático de indivíduos com OI passou a ser norteado pelo Protocolo de Indicação de Tratamento Clínico da OI, que prevê terapêutica com pamidronato dissódico, intervenções ortopédicas e acompanhamento fisioterápico nos Centros de Referência para Tratamento da OI (CROIs).

No que tange à fisioterapia cuja principal meta é a capacitação funcional com estímulo ao desenvolvimento motor, visando realizar transições posturais ou atividades denominadas tarefas de transferência,<sup>8</sup> seria esperado que sua aplicação para a capacitação e reabilitação de pessoas com OI fosse amplamente discutida. No entanto, a publicação científica voltada para o tratamento da doença acentua a terapia medicamentosa com bifosfonatos e as técnicas cirúrgicas,<sup>9</sup> sendo a fisioterapia pouco contemplada.<sup>1,9</sup> Nesse sentido, o objetivo desse estudo é demonstrar as características clínicas de pacientes com OI, relacionando-as à posição ortostática e à aquisição da marcha independente sob a perspectiva da clínica fisioterápica.

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, que incluiu pacientes com diagnóstico clínico de OI, realizado no ambulatório de fisioterapia motora do Instituto Fernandes Figueira (IFF), unidade materno-infantil da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

O IFF/FIOCRUZ foi credenciado como coordenador geral de todos os CROIs brasileiros e atende, desde 2001, ao maior número de indivíduos com a doença no país, sendo também pioneiro na elaboração de um Programa de Fisioterapia específico voltado para estes pacientes.

### Seleção da amostra

Foi considerado como critério de inclusão o diagnóstico clínicolaboratorial de OI, definido por: fragilidade óssea caracterizada por fraturas de repetição; história familiar positiva para OI; escleras azuis; surdez precoce; baixa estatura; dentinogênese imperfeita; alterações em radiografia compatíveis com OI e osteoporose avaliada através de densitometria óssea.

Os critérios de exclusão foram comorbidades e idade menor que dois anos no momento da avaliação fisioterápica.

### Coleta de dados

Os dados demográficos e clínicos foram obtidos a partir dos prontuários e pelo instrumento de avaliação da fisioterapia<sup>10</sup>, o qual registra informações sobre: histórias gestacional e neonatal; desenvolvimento motor; atividades da vida diária; exame físico; e avaliação de capacidade funcional que compreende a mensuração da amplitude de movimento através da goniometria, a transição de posturas e os deslocamentos. As transições de posturas e os deslocamentos fazem parte da avaliação da função motora grossa (GMFM – *Gross Motor Function Measure*).

Sob a ótica da fisioterapia, contemplou-se como fatores que poderiam influenciar o deslocamento independente, *a priori*, as seguintes características clínicas: tipo de OI, hipermobilidade articular, hipotonia, número de fraturas e deformidade de ossos longos. O tipo de OI foi classificado de acordo com Sillence et al.<sup>4</sup> A hipermobilidade foi avaliada com a medida da amplitude das articulações (goniometria), tida como presente quando a amplitude da maioria das articulações do indivíduo estava além da faixa da normalidade. As deformidades de ossos longos foram avaliadas através de inspeção, palpação, conforme proposto por Sillence et al.<sup>4</sup> e radiografias de ossos longos, assinalado quando houvesse pelo menos um osso longo fora do alinhamento biomecânico adequado. O número de fraturas foi obtido através de registro das consultas

clínicas e evidência radiográfica registrada quando realizado o cadastro no CROI/IFF. O diagnóstico de hipotonia foi realizado de acordo com os critérios propostos por Dubowitz<sup>11</sup> e Reed,<sup>12</sup> sendo caracterizado pela diminuição da resistência à manipulação passiva, reconhecendo o indivíduo hipotônico como aquele que apresentava resistência reduzida dos músculos à movimentação passiva, ausência ou diminuição dos reflexos tônicos miotáticos, postura fixa de abdução com rotação externa de coxofemoral e flácida extensão dos braços.

### Análise estatística

Inicialmente realizou-se análise bivariada, que empregou os testes de Fisher, qui-quadrado, Mann-Whitney e Wilcoxon, tomando como desfechos posição ortostática independente e marcha independente.

O Risco Relativo foi utilizado para mensurar a associação das variáveis de interesse fisioterápico com a posição ortostática e a marcha independente.

Um modelo logístico foi utilizado para identificar fatores que afetam negativamente a capacidade de andar de forma independente, sendo este obviamente o desfecho mais importante.

O nível de significância de 5% e intervalo de confiança de 95% foram adotados para as análises bivariada e multivariada. O Epi-INFO 3.4 foi utilizado para construção do banco de dados e o SPSS versão 15 para análise estatística.

O projeto de pesquisa que embasa este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do IFF-FIOCRUZ através do parecer nº CAAE-0022.0.008.000-08; folha de rosto 201496.

## RESULTADOS

Entre 2004 a 2008 o serviço de fisioterapia do Programa de Tratamento da Osteogênese Imperfeita do CROI/IFF avaliou 92 pacientes. Destes, quatro foram excluídos por apresentarem comorbidades – síndrome de Down, anemia falciforme, síndrome do álcool fetal e síndrome de West –, e outros 19 por terem menos de dois anos no momento da primeira avaliação, totalizando 69 indivíduos na amostra aqui apresentada. A maioria era do gênero feminino (58%). A idade dos analisados variou entre 2 e 37,6 anos, com média de 10 anos.

Em relação ao tipo de OI, os pacientes foram classificados de acordo com Sillence<sup>4</sup> (1979) como OI tipo I – 30 indivíduos (43,5%); OI tipo III – 26 (37,7%); e OI tipo IV – 13 (18,8%). As características clínicas associadas a cada um desses grupos estão resumidas na Tabela 1.

**Tabela 1. Características clínicas por tipos de OI.**

	Tipo de OI			Total
	I	III	IV	
Deformidade				
Presente	16	25	12	53 (76,8%)
Ausente	14	1	1	16 (23,2%)
Hipotonia				
Presente	18	26	11	55 (79,7%)
Ausente	12	0	2	14 (20,3%)
Hipermobilidade articular				
Presente	21	26	11	58 (84,1%)
Ausente	9	0	2	11 (15,9%)
Número de fraturas (média)*	8,76 (1-48)	51,26 (2-200)	20,58 (2-15)	27,1

A análise por subgrupo de OI foi realizada quando possível. \* Teste não paramétrico de Wilcoxon, p-valor < 0,001

As deformidades foram observadas mais frequentemente em membros inferiores do que em membros superiores. Fêmures e tíbias foram os ossos longos mais acometidos, seguidos por úmero, fíbula, rádio e ulna. Além das deformidades em ossos longos, em 24 (35,3%) pacientes havia deformidade em coluna vertebral (cifose, lordose e escoliose).

Em relação aos desfechos posição ortostática independente e à aquisição da marcha também independente, os resultados estão sumarizados na Tabela 2.

Por outro lado, o processo de análise multivariada centrada no desfecho principal (marcha independente) incluiu as variáveis: hipotonia; deformidades de membros inferiores e coluna vertebral; número de fraturas; hiper mobilidade articular e, tipo de OI. A primeira análise acusou significância no que tange ao tipo de OI, à hipotonia e ao número de fraturas. Diante disso, procedeu-se a outra análise com bases nestas três variáveis cujos resultados encontram-se na Tabela 3.

**Tabela 2.** Desfechos posição ortostática e marcha independente, análise bivariada.

	Posição ortostática			Anda independente		
	Sim	Não	p-valor	Sim	Não	p-valor
Idade (anos) (média/ mediana)*	9,76 / 9,29 (N= 42)	10,36 / 11,33 (N = 27)	>0,05	9,04/7,5 (N=33)	8,69/11,2 (N=36)	<0,05
Hiper mobilidade articular#						
Presente	32	26	<0,05	24	2	<0,05
Ausente	10	1		9	35	
Hipotonia#						
Presente	28	27	<0,0001	20	35	<0,0001
Ausente	14	0		13	1	
Tipo de OI§						
I	28	2	<0,0001	27	3	<0,0001
III	7	19		2	24	
IV	7	6		4	9	
Deformidade#						
Presente	26	27	<0,0001	18	35	<0,0001
Ausente	16	0		15	1	

\*teste de Mann-Whitney. # teste de Fisher. § teste do qui-quadrado.

**Tabela 3.** Modelo multivariado considerando o desfecho marcha independente.

	Risco relativo	IC (95%)	p-valor
Hipotonia	0,023	0,01 – 0,412	0,01
OI Tipo I	6,248	2,096 – 18,624	0,001
Número de fraturas	0,897	0,825 – 0,974	0,01

## DISCUSSÃO

Embora não sejam observadas diferenças na frequência de OI entre os sexos, em nossa amostra foi observada discreta predominância de indivíduos do sexo feminino, sendo considerada por nós uma observação fortuita.

A real prevalência dos grupos de acordo com a classificação de Sillence é desconhecida, porém, alguns autores relatam que o tipo I é o mais observado,<sup>4,13</sup> semelhante ao que achamos.

Ambos os desfechos, posição ortostática e marcha independentes, mostraram associação à variáveis de interesse da clínica fisioterápica como hipotonia, hiper mobilidade articular e deformidades que, por sua vez, também se articulam à classificação tipológica

da OI. A marcha independente é uma meta importante do desenvolvimento motor também nas crianças com OI, entretanto requer um treinamento inicial promovido pela posição ortostática, de modo a propiciar o apoio e descarga de peso nos membros inferiores e promover o fortalecimento ósseo ativo.<sup>8</sup>

Considerando que a marcha é tida como adquirida quando a criança pode dar ao menos três passos sem apoio, e a idade média de aquisição é aos 13 meses,<sup>14</sup> cabe-nos questionar a associação estatisticamente significativa entre desfecho marcha independente e a variável idade. Provavelmente podemos levantar a hipótese de que a explicação para tal fato reside numa discreta prevalência, dentre nossos pacientes, da OI tipo I, a forma mais branda da doença, onde a incapacidade não é tão evidente.

Deformidades esqueléticas são observadas em muitos distúrbios genéticos e a maioria dos estudos relacionados a elas destacam que tanto um desequilíbrio do tônus muscular, da força ou a própria imobilidade podem aumentar os riscos de adquiri-las.<sup>14,15</sup>

A frequência de deformidade em ossos longos observada foi alta (76,8%). De acordo com outros autores, elas foram mais notadas em pacientes do tipo III de Sillence.<sup>16</sup> Já no que diz respeito às deformidades vertebrais encontradas pode-se afirmar que elas se relacionam com a hipotonia observada nos nossos pacientes, o que reforça a necessidade da mobilidade precoce e do fortalecimento da musculatura do tronco, visto que tendem a progredir durante a adolescência.<sup>8</sup>

Quase 80% dos pacientes em nossa amostra apresentavam algum grau de hipotonia, sendo marcante esta característica nos pacientes classificados com tipo III (100% destes). A relação com o tônus muscular nos casos da OI ocorre pelo sinal clínico da hipotonia proveniente da força limitada e da falta de resistência, e muitas vezes é caracterizada nas crianças por uma tendência a fixar/prender as articulações que sustentam o peso ou por assumirem posições que fornecem uma base ampla de apoio para maximizar sua estabilidade.<sup>15</sup>

No caso da presença da hipotonia em todos os casos classificados como OI tipo III, a hipótese passível de ser aventada é que ela se explicaria pela ocorrência de fraturas levando a uma imobilidade secundária prolongada, às deformidades e, não menos importante, à dor óssea que retroalimenta a tendência à inércia. Em função disso, no CROI/IFF, cientes da influência da hipotonia para o ganho da mobilidade, incluímos no programa de fisioterapia uma abordagem voltada para o aumento progressivo do ganho da força muscular do tronco e membros inferiores, através da intensificação das atividades fisioterapêuticas que promovem posições do corpo no espaço, permitindo uma melhor interação com o sistema vestibular e conseqüentemente aprimorando o tônus muscular.<sup>17</sup> A hiper mobilidade também foi bastante freqüente nesta população (registrada em quase 85% dos indivíduos), no entanto, não se mostrou influente na marcha independente, com base na análise multivariada empreendida. Na prática, a hiper mobilidade não é tão prejudicial para o trabalho fisioterapêutico, porém a hipotonia dificulta muito o ganho da função em um indivíduo que pouco pode contar com a força tensional proporcionada pelos tendões. As articulações hiperextensíveis são comumente observadas em crianças com hipotonicidade.<sup>8,15</sup> Agregado a isso, se o paciente apresenta deformidades, as forças musculares estão dissipadas e o alinhamento biomecânico se modifica prejudicando determinada função.<sup>18</sup>

Um viés deste estudo foi a maneira de registrar o número de fraturas, uma vez que nem sempre tínhamos à disposição confirmação radiológica de todas as fraturas ocorridas, contando somente, por

vezes, com radiografias antigas ou com a memória do paciente ou familiares para o registro correto destes eventos. De fato, as fraturas de repetição são características clínicas marcantes da OI e a quantidade de fraturas ocorridas durante a vida serve de apoio para a classificação clínica. Estudos recentes demonstram que é possível reduzir esta ocorrência com o uso de bisfosfonatos.<sup>19,20</sup> A implicação das fraturas na clínica fisioterápica vai além da simples imobilidade temporária como forma de reforçar a hipotonia e a descontinuação do trabalho fisioterápico. Estes episódios reforçam o medo da fragilidade óssea impedindo, por vezes, a realização de tarefas por parte do indivíduo com OI ou da manipulação deste por familiares. Isto se torna mais evidente em crianças pequenas, onde as mães pouco manuseiam seus filhos, privando-os de uma boa percepção tátil-cinestésico-vestibular, o que acaba por acarretar em um déficit na regulação do tônus muscular. Relacionadas também à problemática das fraturas, as deformidades secundárias a elas, que na análise multivariada não mostraram significância estatística, também podem constituir um outro viés diretamente ligado ao tamanho de nossa amostra. Nesse sentido, análises mais aprofundadas agregando dados provenientes da rede de CROIs brasileiros, certamente serão profícuos ao estabelecimento de uma associação mais específica.

## CONCLUSÃO

A experiência do CROI/IFF demonstrou que o trabalho fisioterápico, como coadjuvante às intervenções ortopédicas e à terapia com bifosfonatos, é instrumento de fundamental importância à melhoria da capacidade motora de indivíduos com OI. Sua ação deve voltar-se para o estresse nas articulações durante as atividades de ganho de força, principalmente, quando há hipotonia, e a um alinhamento biomecânico mais neutro.

Para finalizar, diante da experiência adquirida e dos resultados alcançados recomenda-se, no que tange à clínica fisioterápica como tratamento complementar, que a atenção deve ser redobrada quanto: I) aos posicionamentos posturais para minimizar os riscos de fraturas e as restrições do tecido mole, II) ao incentivo da mobilidade em ambiente seguro o mais cedo possível e também depois de uma fratura para evitar a atrofia muscular e a limitação de movimentos no intuito de preservar a resistência óssea, III) a mobilidade desejada pelo paciente e, por fim, IV) o equilíbrio e a independência funcional.

## AGRADECIMENTOS

A primeira autora, Carmem Lia Martins Moreira, agradece ao apoio financeiro da CAPES.

## REFERÊNCIAS

- Engelbert RHH, Uiterwaal CS, Grever WJ, van der Net JJ, Puijs HE, Helden PJ. Osteogenesis imperfecta in childhood: impairment and disability. A prospective study with 4-year follow-up. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85:772-8.
- Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, Ward L, Travers R, Roughley P et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res*. 2000;15:1650-8.
- Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralisation defect. *J Bone Miner Res*. 2002;17:30-8.
- Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*. 1979;16:101-16.
- Ward LM, Rauch F, Travers R, Chabot G, Azouz EM, Lalic L et al. Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone*. 2002;31:12-8.
- Cabral WA, Chang W, Barnes AM, Weis M, Scott MA, Leikin S et al. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe Osteogenesis imperfecta. *Nat Gen*. 2007;39:359-65.
- Engelbert RH, Beemer FA, van der Graaf Y, Helden PJ. Osteogenesis imperfecta in childhood: impairment and disability – A follow-up study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999;80:896-903.
- Ratliffe KT. Fisioterapia - clínica pediátrica. São Paulo: Editora Santos; 2000.
- Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004;363:1377-85.
- Lopes PB. Estudo sobre desenvolvimento motor grosso de crianças do Centro de Referência para osteogênese imperfeita do Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ/RJ [dissertação]. Rio de Janeiro: Instituto Fernandes Figueira; 2009.
- Dubowitz V. El niño hipotônico. Barcelona: Editorial Pediátrica; 1973.
- Reed UC. Síndrome da criança hipotônica. In: Diamant AG, Cypel S, organizadores. *Neurologia infantil*. 3a. ed. São Paulo: Atheneu; 1996. p.1130-54.
- Munns CFJ, Sillence DO. Disorders predisposing to bone fragility and decreased bone density. In: Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2007.p.3671-91.
- Gosselin J, Amiel-Tison C. Avaliação Neurológica: do nascimento aos 6 anos. 2a. ed. Porto Alegre: Artmed; 2009.
- Umphred DA. Reabilitação neurológica. 4a. ed. Barueri: Manole; 2004.
- Vetter U, Pontz B, Zauner E, Brenner RE, Spranger J. Osteogenesis imperfecta: a clinical study of the first ten years of life. *Calcif Tissue Int*. 1992; 50:36-41.
- Flehmig I. Texto e atlas do desenvolvimento normal e seus desvios no lactente.. São Paulo: Atheneu; 2002.
- Hernandez CJ, Keaveny TM. A biomechanical perspective on bone quality. *Bone*. 2006;39:1173-81.
- Aström E, Söderhäll S. Beneficial effect of bisphosphonate during five years of treatment of severe osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatr*. 1998;87:64-8.
- Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Eng J Med*. 1998;339:947-52.