

Artigo original

A prevalência de instabilidade articular e hipotonia muscular na osteogênese imperfeita

Prevalence of joint instability and muscle hypotonia in osteogenesis imperfecta

Carmem Lia Martins Moreira, D.Sc.*, Maria Angelica de Faria Domingues Lima, M.Sc.**,
Maria Helena Cabral de Almeida Cardoso, D.Sc.**, Maria Auxiliadora Monteiro Villar, D.Sc.**,
Juan Clinton Llerena Junio, D.Sc.**

.....
*Instituto Nacional da Saúde da Mulher da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira – Fundação Oswaldo Cruz (INSMCA/IFF/FIOCRUZ), **Dep^o de Genética Médica, INSMCA/IFF/FIOCRUZ

Resumo

Introdução: A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma doença rara caracterizada por grande fragilidade óssea e osteopenia, que leva a ocorrência de fraturas ao longo da vida. O tratamento inclui cirurgias ortopédicas, reabilitação fisioterapêutica e o uso de bifosfonatos. **Objetivos:** Avaliar a prevalência de instabilidade articular e de hipotonia muscular em pacientes com OI. **Material e métodos:** Trata-se de estudo transversal, retrospectivo com indivíduos com diagnóstico de OI, atendidos no INSMCA/IFF/FIOCRUZ. Os desfechos foram instabilidade articular e hipotonia muscular. Os dados clínicos foram coletados dos prontuários e do instrumento de avaliação da fisioterapia. Para análise estatística utilizou-se os testes de qui-quadrado e Mann-Whitney. **Resultados:** Dentre 92 pacientes avaliados, quatro foram excluídos por comorbidades e um por dados insuficientes, totalizando 87 pacientes. A média de idade foi de 7,8 anos. A maioria era constituída por meninas (58,6%). Os indivíduos foram distribuídos de acordo com Sillence em OI tipo I (37,9%), OI tipo III (39,1%) e OI tipo IV (23%). A instabilidade articular e a hipotonia muscular foram observadas em 63,9% e 74,7% respectivamente, a primeira associada à idade e a segunda ao tipo de OI. **Conclusão:** Diante da prevalência de instabilidade articular em 63,9% dos casos de OI e da hipotonia muscular em 74,7% comprovam-se ambas como aspectos fulcrais para o exercício da clínica fisioterapêutica aplicada aos indivíduos com OI, sobretudo no seu papel de coadjuvante ao tratamento com bifosfonatos. Recomenda-se que o trabalho fisioterapêutico deve voltar-se para: a) minimização do estresse articular; b) ganho de força muscular para aumentar a resistência óssea; c) estimulação sensorio-motora e d) aquisição de um alinhamento biomecânico mais neutro para evitar fraturas.

Palavras-chave: Fisioterapia, osteogênese imperfeita, instabilidade articular, hipotonia muscular.

Abstract

Introduction: *Osteogenesis Imperfecta* (OI) is a rare disease, characterized by bone fragility and recurrent fractures. Treatment includes orthopedic surgery, physical therapy rehabilitation and biphosphonates. **Purpose:** To evaluate the prevalence of joint instability and muscle hypotonia in OI patients. **Methods:** This was a retrospective, transversal study, with OI patients, followed-up at INSMAC/IFF/FIOCRUZ. Main outcomes were joint instability and muscle hypotonia. Clinical data were collected from medical records and from physical therapy evaluation charts. For statistical analysis chi-square and Mann-Whitney tests were used. **Results:** 92 patients were evaluated, and 87 selected (four were excluded due to associated diseases and one due to insufficient data). Patient's mean age was 7.8 years-old. The majority was female (58.6%). All patients were classified according to Sillence in OI type I (37.9%), OI type III (39.1%) and OI type IV (23%). Joint instability and muscle hypotonia were observed in 63.9% and 74.7%. Joint instability was associated with age and muscle hypotonia with OI type. **Conclusion:** In face of the prevalence of joint instability in 63.9% of the cases and muscle hypotonia in 74.7% of them it is proved that both are of major interest to physical therapy practice applied to individuals with OI, most of all when functioning as a coadjuvant to biphosphonates treatment. We recommend that physical therapy rehabilitation should focus on: a) joint stress reduction; b) gain of muscular strength to increase bone resistance; c) sensorial-motor stimulation; and d) acquisition of neutral biochemical alignment for fractures prevention.

Key-words: Physical Therapy, osteogenesis imperfect, joint instability, muscle hypotonia.

Introdução

A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma doença rara caracterizada por grande fragilidade óssea e osteopenia, cuja principal consequência é a incapacidade física. Estima-se que afete 1:5000-10000 indivíduos [1]. Quando se trata de doenças raras, conhecer os dados epidemiológicos e clínicos sobre elas é difícil, uma vez que não existem registros adequados, além do pequeno interesse em pesquisas nelas centradas, sobretudo no campo da saúde pública [2]. No entanto, é importante que se gerem conhecimentos acerca delas permitindo uma melhor abordagem no que se refere ao diagnóstico, tratamento e repercussões sociais.

No caso da OI, as manifestações clínicas incluem fraturas recorrentes com deformidades secundárias, frouxidão ligamentar, instabilidade ou hiper mobilidade articular, escleras azuladas, dentinogênese imperfeita, dor óssea e perda auditiva precoce. A heterogeneidade clínica é tão marcante que o grupo liderado por Sillence propôs uma classificação em quatro tipos (I-IV) [3]. Posteriormente, mais quatro tipos (V-VIII) foram descritos [4-8] e embora esta divisão em oito tipos clínicos seja a utilizada, ainda existem inconsistências quanto às características e ao prognóstico de cada tipo [9].

O tratamento da OI baseia-se na cirurgia ortopédica para correção de deformidades; na reabilitação fisioterapêutica para melhora da funcionalidade e no uso de bifosfonatos para aumento de massa óssea [10,11]. Apesar de a OI ser uma doença cuja abordagem necessita de uma equipe multidisciplinar, a maioria dos estudos é conduzida por geneticistas, pediatras, endocrinologistas, ortopedistas [12], e poucos por fisioterapeutas relatando suas experiências e investigações.

No Brasil, o Ministério da Saúde aprovou o Protocolo de Indicação de Tratamento Clínico da OI com o medicamento pamidronato dissódico (PD) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), através da Portaria nº 2305/2001, além da criação dos Centros de Referência para Tratamento da doença (CROIs) [13]. O Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (INSMCA/IFF/FIOCRUZ), unidade materno-infantil da FIOCRUZ foi credenciado como CROI/IFF e coordenador geral dos CROIs inscritos no país. A partir de abril de 2002, iniciou o acompanhamento clínico sistemático e fisioterapêutico dos indivíduos com OI, bem como viabilizou a implantação de um protocolo de acompanhamento fisioterapêutico e de orientação familiar, de modo a solidificar a integração da Fisioterapia a uma política pública de saúde.

No decorrer do trabalho desenvolvido pelo Programa de Fisioterapia do CROI/IFF, passamos a considerar quais manifestações clínicas ou fatores implicavam na evolução motora dos pacientes, além da fragilidade óssea acentuada e da dor. Dentre as demais manifestações, a instabilidade articular ou hiper mobilidade e o fator hipotonia muscular mostraram-se evidentes na clínica fisioterapêutica [14]. Este fato nos levou

a investigar qual a relação entre estas condições clínicas e seus efeitos para as intervenções fisioterapêuticas.

A hiper mobilidade articular é definida como a capacidade de desempenhar movimentos articulares com amplitude maior que o normal [15,16]. Sua prevalência depende das características do grupo estudado, determinadas por elementos como idade, gênero, etnia e fatores genéticos que atuam no processo de evolução do movimento. Estudos relatam que alterações genéticas na composição do colágeno parece ser a principal causa desta relação [17,18]. Entretanto, os quadros de instabilidade ou hiper mobilidade articular que se manifestam em algumas doenças hereditárias como a osteogênese imperfeita, síndrome de Marfan, síndrome de Achard, Homocistinúria e Hiperlisinemia, devem ser diferenciados daqueles presentes na população geral [19].

O tônus muscular refere-se à resistência percebida pelo examinador ao movimentar de forma passiva um membro de um indivíduo. Trata-se do nível de tensão de repouso apresentado pelo músculo preparado para o movimento reflexo ou voluntário. Em estados anormais o tônus muscular pode ser hipotônico, com diminuição da resistência à manipulação passiva, ou hipertônico, com o aumento desta resistência [20,21]. Todavia, ambos englobam um conjunto de doenças de origem genética, metabólica ou adquirida que afetam desde a musculatura esquelética até as células do corno anterior da medula e seus núcleos motores [15].

A hipotonia muscular parece ocorrer por uma perda da atividade eferente ou aferente sobre o neurônio motor inferior e consequentemente por mudanças nos tecidos musculoesqueléticos, citando como exemplo a má formação congênita do tecido conjuntivo [16].

A hiper mobilidade articular como característica clínica da OI e a hipotonia muscular como manifestação frequentemente presente são revelações clínicas pouco abordadas pela literatura especializada, e possivelmente com impacto no tratamento fisioterapêutico. Sendo assim, temos como objetivo avaliar a prevalência da instabilidade articular ou hiper mobilidade articular e da hipotonia muscular em pacientes com OI atendidos pelo Programa de Fisioterapia no CROI/IFF, sob a perspectiva da clínica fisioterapêutica.

Material e métodos

O INSMCA/IFF/FIOCRUZ, como já assinalado, 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.

Esta pesquisa compreende um estudo transversal, retrospectivo, que incluiu pacientes com diagnóstico clínico de OI realizado no ambulatório de fisioterapia motora do INSMCA/IFF/FIOCRUZ, tendo como desfechos principais a instabilidade articular como característica clínica da OI e a presença de hipotonia muscular.

Seleção da amostra

Foram selecionados todos os indivíduos com diagnóstico clínico de OI, acompanhados no ambulatório de Fisioterapia Motora do INSMCA/IFF/FIOCRUZ entre 2004 e 2008. O recorte do período compreendeu o espaço de tempo no qual a pesquisadora titular foi a profissional encarregada pelo atendimento fisioterapêutico aos pacientes, o que garantiu a homogeneidade das mensurações necessárias para se atingir o objetivo proposto.

Os critérios de exclusão compreenderam doenças associadas ou dados incompletos, por se tratar de estudo retrospectivo.

O projeto de pesquisa que embasa este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do INSMCA/IFF/FIOCRUZ através do Projeto de Pesquisa nº CAAE-0075.0.008.000-10.

Coleta de dados

Os dados clínicos foram obtidos a partir dos prontuários e pelo instrumento de avaliação fisioterapêutica elaborado e validado por Lopes [22], o qual registra informações sobre: histórias gestacional e neonatal; desenvolvimento motor; avaliação de atividades da vida diária que compreende a capacidade funcional; exame físico e a mensuração da amplitude de movimento através da goniometria.

No instrumento de avaliação fisioterapêutica, o registro da hiper mobilidade articular baseou-se na medida do arco de movimento (ADM) e foi considerada presente quando esta medida se apresentava além dos padrões de normalidade estabelecidos pela goniometria [23] para cada articulação. Foi encontrada instabilidade articular em diversas articulações. No entanto, para este estudo foram selecionadas cinco delas por serem as referidas como as mais afetadas pela OI [1]: ombro, cotovelo, quadril, joelho e tornozelo, conforme será discutido na seção referente aos resultados. Quanto à hipotonia muscular, como não existem ainda parâmetros para mensurá-la, o instrumento de avaliação fisioterapêutica seguiu as proposições de Dubowitz [24] e Reed [25], classificando como indivíduo hipotônico aquele que apresenta 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

O Epi-Info 3.4 foi utilizado para construção do banco de dados e para análise estatística. Aplicaram-se os testes de qui-quadrado e Mann-Whitney, com nível de significância de 5%.

Resultados

O programa de fisioterapia para o tratamento da OI do CROI/IFF avaliou 92 pacientes entre 2004 e 2008. Destes, quatro foram excluídos por apresentarem doenças associadas – síndrome de Down, anemia falciforme, síndrome do álcool fetal e síndrome de West – e um por não possuir dados suficientes em seu registro, totalizando uma amostra composta por 87 indivíduos. A média de idade desta amostra é de 7,8 anos variando entre um mês e 37 anos. A maioria era de indivíduos do sexo feminino (58,6%). Os pacientes foram classificados de acordo com Sillence [3] como OI tipo I – 33 (37,9%), tipo III – 34 (39,1%) e tipo IV – 20 (23%). A instabilidade articular foi observada em 63,9% dos pacientes e a hipotonia muscular estava presente em 74,7%. Os resultados referentes à instabilidade articular nas diferentes articulações de acordo com o tipo de OI, bem como a hipotonia muscular global, estão representadas na Tabela I.

Tabela I - Distribuição de hipotonia muscular e instabilidade articular de acordo com o tipo de OI.

	Tipo de OI			Total	p-valor (χ^2)*
	I	III	IV		
Hipotonia Muscular					
Presente	17 (26,1%)	32 (49,2%)	16 (24,6%)	65 (74,7%)	0,003
Ausente	16 (7,3%)	2 (9%)	4 (18%)	22 (25,2%)	
Instabilidade articular					
Presente	21	20	14	55 (63,2%)	0,7116
Ausente	12	14	6	32 (36,7%)	
Instabilidade articular de membros superiores					
Presente	20	18	13	51 (58,6%)	0,6566
Ausente	13	16	7	36 (41,4%)	
Instabilidade articular de membros inferiores					
Presente	17	17	9	43 (49,4%)	0,8964
Ausente	16	17	11	44 (50,6%)	
Instabilidade articular em ombro					
Presente	20	18	13	51 (58,6%)	0,6566
Ausente	13	16	7	36 (41,3%)	
Instabilidade articular em cotovelo					
Presente	20	18	13	51 (58,6%)	0,6566
Ausente	13	16	7	36 (41,3%)	

Instabilidade articular em quadril					
Presente	21	19	11	51 (58,6%)	0,7575
Ausente	12	15	9	36 (41,4%)	
Instabilidade articular em joelho					
Presente	19	18	11	48 (55,1%)	0,9297
Ausente	14	16	9	39 (44,8%)	
Instabilidade articular em tornozelo					
Presente	17	17	11	45 (51,7%)	0,9385
Ausente	16	17	9	42 (48,2%)	

*Teste do qui-quadrado com nível de significância de 5%.

Considerando que em indivíduos sem defeitos congênitos associados à tendência a instabilidade articular varia com a idade [16], incluímos esta variável na análise estatística, sendo os dados apresentados na Tabela II.

Tabela II - Média de idade nos grupos com e sem hipotonia muscular e instabilidade articular (anos).

	Média de idade		p-valor
	Presente	Ausente	
Hipotonia muscular	7,94	7,48	0,93
Instabilidade articular	6,76	9,64	0,0045
Instabilidade articular em ombro	6,58	9,59	0,0021
Instabilidade articular em cotovelo	6,58	9,59	0,0021
Instabilidade articular em quadril	6,47	9,75	0,0009
Instabilidade articular em joelho	6,13	9,91	0,0002
Instabilidade articular em tornozelo	6	9,78	0,0001

*Teste de Mann-Whitney, com nível de significância de 5%.

Discussão

Neste estudo, a presença da instabilidade articular foi de 63,2%, distribuída nos pacientes com o tipo I (24,1%), no tipo III (22,9%) e no tipo IV (16%). Na prática, a instabilidade articular não é tão prejudicial para o trabalho fisioterapêutico. No entanto, deve ser considerada como um fator que em alguns casos predispõe a contusões recorrentes, trazendo como consequência um maior risco de fraturas ósseas. É também de suma importância considerar que mesmo quando associada a uma doença de etiologia genética ela pode envolver de modo desigual as articulações [26].

A instabilidade articular foi um pouco mais frequente em membros superiores (58,6%) do que em membros inferiores

(49,4%) e dentre as articulações a instabilidade na articulação do cotovelo foi a mais notada (Tabela I). Na maioria dos nossos pacientes identificamos frouxidão ligamentar associada à hiperextensão do cotovelo, fato este que nos leva a crer que isso pode favorecer a ocorrência de fraturas, visto indivíduos com graus aumentados de valgo e hiperextensão do cotovelo são mais suscetíveis a apresentar fratura umeral [27]. Por sua vez, a constância de fraturas, característica marcante da OI, gera deformidades que diminuem os arcos de movimento e/ou assimetria nas amplitudes.

Na prática, percebemos que além das deformidades em ossos longos, a amplitude de movimento mostrou-se limitada nos membros superiores que sofreram muitas fraturas, em relação aos sem fraturas, o que de certo modo pode ser esperado, ainda mais nos casos de fraturas recentes, onde a restauração da mobilidade não foi conseguida por completo. Ademais, o potencial de amplitude articular pode ser mascarado pelo medo dos pacientes em receberem o manuseio requerido pelo tratamento, observado, sobretudo, no período imediatamente após fraturas, o que impede a realização de movimentos em sua plenitude, aumentando consideravelmente, tal como apontam Mello e Moreira [28] sentimentos como os de exclusão e medo.

Com relação aos membros inferiores, a instabilidade articular também se mostrou presente, e a articulação do quadril foi a que teve maior expressão (58,6%). Entretanto, isso pouco influencia nas habilidades motoras. De um modo geral, o que pode ser considerado como um fator negativo para os indivíduos é que apesar da articulação do quadril permitir uma grande amplitude de movimento para as atividades funcionais, o excesso desta amplitude pode desestabilizar a pelve, desorientando assim o trabalho muscular concomitante da cintura pélvica e da coxa no quadril para consecução de ações articulares eficientes, conforme assinalam os estudos de biomecânica humana de Hamill e Knutzen [29]. Nos pacientes com OI, mais especificamente os do tipo III, por terem seus movimentos restringidos apesar da instabilidade articular, comumente observamos a presença de lordose, escoliose, cifose e joelho varo.

O quadril é um dos núcleos articulares mais importantes para o reconhecimento da instabilidade articular devido as grandes possibilidades de movimentos e de valores elevados de amplitude [30]. O fato da cintura pélvica e das articulações do quadril fazerem parte de um sistema eficiente para movimentos em cadeia cinética fechada, possibilitando que as forças musculares sejam dissipadas tanto para o tronco como para os membros inferiores, no caso destes pacientes acima citados (OI tipo III), o suporte de peso é pouco exercitado por estarem restritos à cadeira de rodas ou por utilizarem equipamentos auxiliares como andador ou muletas. É previsto que o mau posicionamento destas articulações impeça uma ação muscular contínua para um ajuste eficiente na manutenção da postura e do equilíbrio, além de favorecer a instalação de deformidades ósseas na coluna e joelhos. Além disso, aten-

tamos para o fato de que apesar dos benefícios trazidos pelo uso dos bifosfonatos, estudos atuais recomendam atenção para possíveis efeitos adversos associados ao tempo de tratamento, com repercussões tais como as poucas conhecidas fraturas atípicas do eixo femoral [31], apontando para a necessidade de radiologistas, geneticistas clínicos, ortopedistas e fisioterapeutas melhor perscrutarem possíveis comprometimentos esqueléticos.

Observamos maior tendência à instabilidade articular nas crianças com idades inferiores aos sete anos, de maneira semelhante à encontrada na literatura. Nela se afirma que a maior frequência de instabilidade articular ocorre em crianças sem defeitos congênitos associados e com menos de cinco anos de idade, devido à frouxidão dos ligamentos ser mais acentuada [16]. Inversamente, a presença de hipotonia muscular parece não ser influenciada pela idade e sim pelo tipo de OI. Destacamos que a literatura referente especificamente à clínica fisioterapêutica aplicada à OI, além de conter um número bastante reduzido de artigos nacionais e internacionais, aborda majoritariamente a hiper mobilidade articular por ela ser uma das principais características clínicas da doença, notadamente entre os pacientes com OI tipo III, tal como pode se observar nos estudos de Engelbert *et al.* [1,10], ao passo que a hipotonia muscular é ainda menos estudada, sendo apenas constatada sua presença como se verifica em trabalhos como o de Rauch e Glorieux [11].

A hipotonia muscular caracterizada pela força muscular diminuída, pela falta de resistência muscular, ou pelo peso corporal ser depositado em uma base de apoio ampliada para se manterem nas posições eretas [32], é notada nos indivíduos com OI não somente por alterações no colágeno que implicam em alterações histológicas, mas também pela imobilidade decorrente de fraturas e dor imposta pela doença. A hipotonia muscular foi notada em 74,7% dos pacientes, marcadamente entre os classificados como tipo III (36,9%) e com menor frequência nos tipos I (19,5%) e IV (18,3%). Sua influência para a clínica fisioterapêutica repercute principalmente na dificuldade para as conquistas de transições posturais, de deslocamentos e no ganho de funcionalidade, uma vez que a força muscular necessária se encontra diminuída, como o previamente observado em pacientes maiores de dois anos [14]. Agregado a isso, esses pacientes apresentam deformidades, suas forças musculares estão dissipadas e o alinhamento biomecânico modificado, prejudicando determinadas funções [33]. Vários fatores influenciam na quantidade de força gerada por um músculo: ângulo de inserção do tendão, a frouxidão ou rigidez do tendão, o comprimento do músculo, o componente elástico e a velocidade da ação muscular [29,32,34]. Nestes pacientes isso não é diferente, porém para o ganho de força eles necessitam vencer barreiras mais difíceis, como as decorrentes da instabilidade articular e da hipotonia muscular associada à fragilidade óssea.

Todos estes aspectos ocasionam déficits no desenvolvimento psicomotor e acabam por prejudicar a aquisição de

habilidades motoras e a independência funcional. A questão da presença de hipotonia muscular correlacionada com a instabilidade articular nos pacientes com OI tornou-se para nós uma preocupação adicional, além da imobilidade decorrente do tempo de imobilização pelas fraturas, presença de dores e dos excessivos cuidados por parte dos familiares que têm receio de novas fraturas.

Sob a ótica da fisioterapia, contemplamos os fatores instabilidade articular e hipotonia muscular por serem variáveis de interesse para a clínica fisioterapêutica que, por sua vez, se articulam à classificação tipológica da OI. Tais variáveis obviamente têm influência sobre a clínica fisioterapêutica e devem ser trabalhadas para favorecer o fortalecimento ósseo por intermédio de uma maior movimentação coordenada, de melhor equilíbrio e postura, de uma integração dos estímulos sensoriais e do desenvolvimento da funcionalidade [14].

O tratamento físico e funcional deve ser iniciado o quanto antes, de modo a potencializar o crescimento e desenvolvimento dos pacientes, bem como intervir nas prováveis limitações ocasionadas pela OI. É fundamental orientar os pacientes e seus familiares quanto aos cuidados necessários relativos aos posicionamentos adequados, e às possibilidades motoras e funcionais das pessoas afetadas. E mais ainda, é imperativo esclarecer quanto aos cuidados excessivos e suas implicações relacionadas à imobilidade e ao desuso das estruturas musculoesqueléticas, que acabam por implicar em aumento da fragilidade óssea e da hipotonia muscular, ocasionando um atraso no desenvolvimento motor [35].

Conclusão

Através da pesquisa realizada, observou-se a prevalência da instabilidade articular em 63,9% dos casos e da hipotonia muscular em 74,7%. Faz-se preciso, por conseguinte, concluir que o trabalho fisioterapêutico na OI deve voltar-se para: a) minimização do estresse articular; b) ganho de força muscular para aumentar a resistência óssea; c) estimulação sensorio-motora; e d) aquisição de um alinhamento biomecânico mais neutro a fim de diminuir o risco de fraturas.

Agradecimentos

À Comissão de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de fomento que tornou viável a pesquisa que embasou esse artigo.

Referências

1. 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(5):772-8.
2. European Organization for Rare disease. Rare Diseases: understanding this Public Health Priority. Paris: Eurordis; 2005. p.1-14.

3. Silience DO, Senn A, Danks DM. Genetic Heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979;16(2):101-16.
4. 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(9):1650-58.
5. 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(1):30-8.
6. 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(1):12-8.
7. 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.
8. van Dijk FS, Byers PH, Dalgleish R, Malfait F, Maugeri A, Rohrbach M et al. EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta. *Eur J Hum Genet* 2011;141:1-9.
9. Plotkin H. Two question about osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2006;26(1):148-9.
10. Engelbert RHH, Beemer FA, van der Graaf Y, Helders PJM. Osteogenesis imperfecta in childhood: impairment and disability – A follow-up study. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80(8):896-903.
11. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004;363(9418):1377-85.
12. Lima MAFD. Aplicação clínica da evidência científica: o caso da Osteogênese Imperfeita e o tratamento medicamentoso com bifosfonatos [Dissertação]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional da Saúde da Mulher da Criança e do Adolescente; 2010.
13. Ministério da Saúde. Portaria 2305 dispõe sobre o tratamento de portadores de Osteogênese Imperfeita em hospitais vinculados ao SUS. *Diário Oficial da União* 2001; 23 dez.
14. Moreira CLM, Lima MAFD, Cardoso MHCA, Gomes SS, Lopes PB, Llerena Junior JC. Determinantes da Marcha independente na Osteogênese Imperfeita. *Acta Ortop Bras* 2011;19(5):312-5.
15. Florence JM. Doenças neuromusculares na infância e intervenção fisioterapêutica. In: Tecklin JS. *Fisioterapia Pediátrica*. Porto Alegre: Artmed; 2002.
16. Effegen SK. *Fisioterapia Pediátrica*. Atendendo às necessidades das crianças. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.
17. Bravo JF. Síndrome de Hiper movilidad articular. Como diferenciarlo de las otras alteraciones hereditarias de la fibra colagena. *Reumatologia* 2004;20(1):24-30.
18. Moura EW, Lima E, Borges D, Silva PAC. *Fisioterapia*. Aspectos clínicos e práticos da reabilitação. São Paulo: Artes Médicas; 2010.
19. Egri D, Yoshinari NH. Hiper movilidad articular generalizada. *Rev Bras Reumatol* 1999;39(4):231-6.
20. Cohen H. *Neurociência para Fisioterapeutas*. São Paulo: Manole; 2001.
21. Gosselin J, Amiel-Tison C. *Avaliação neurológica: do nascimento aos 6 anos*. 2a ed. Porto Alegre: Artmed; 2009.
22. Lopes, PB. Estudo sobre desenvolvimento motor grosso de crianças do centro de referência para osteogênese imperfeita do Instituto Fernandes Figueira/FIOCUZ/RJ [Dissertação]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional da Saúde da Mulher da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira/FIOCRUZ; 2009.
23. Marques AP. *Manual de gineometria*. São Paulo: Manole; 2003.
24. Dubowitz V. *El Niño Hipotónico*. Barcelona: Pediátrica; 1973.
25. Reed UC. Síndrome da criança hipotônica. In: Aron G Diamant & Saul Cypel, ed. *Neurologia Infantil*. 3a ed. São Paulo: Atheneu; 1996.
26. Hamonet CI. Le chirurgien orthopediste et le syndrome d'Ehlers-Danlos. *Maîtrise Orthopédique* 2010;194:10-18.
27. Matsumoto MH, Faloppa F, Ohara GH, Albertoni WM, Tobisawa CE, Pereira SRM, et al. Fraturas do capitulo umeral. Estudo prospectivo de dez casos. *Rev Bras Ortop* 1997;32(9):683-90.
28. Mello DB, Moreira, MCN. A hospitalização e o adoecimento pela perspectiva de crianças e jovens portadores de fibrose cística e osteogênese imperfeita. *Ciênc Saúde Coletiva* 2010;15(2):453-61.
29. Hamill J, Knutzen KM. *Bases Biomecânicas do Movimento Humano*. 1ª ed. São Paulo: Manole; 1999.
30. Terreri MTRA, Roberto AM, Szejnfeld V, Hilário MO. Densidade mineral óssea em crianças. Associação com dor músculo-esquelética e/ou hiper movilidad articular. *J Pediatr (Rio J)* 2002;78(6):523-8.
31. Haworth AE, Webb J. Skeletal complications of bisphosphonate use: what the radiologista should know. *Br J Radiol* 2012;85(1018):1333-42.
32. Umphred DA. *Reabilitação neurológica*. 4ª ed. Barueri: Manole; 2004.
33. Hernandez CJ, Keaveny TM. A biomechanical perspective on bone quality. *Bone* 2006;39(6):1173-81.
34. Shepherd R.B. *Fisioterapia em Pediatria*. 3ª ed. São Paulo: Santo; 1995.
35. Moreira CLM. A fisioterapia integrada a uma política pública em saúde: o estudo da funcionalidade de pacientes do Centro de Referência em Osteogênese Imperfeita do Rio de Janeiro/RJ, Brasil [Tese]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira/FIOCRUZ; 2012.