

MATHEUS MARQUES MEDEIROS

**OSTEOGÊNESE IMPERFEITA E AUTISMO:
UMA RARA E DESAFIADORA COMBINAÇÃO**

Relato de caso

**Trabalho apresentado à Universidade Federal de
Santa Catarina, como requisito para a conclusão do
curso de graduação em Medicina.**

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2023

MATHEUS MARQUES MEDEIROS

**OSTEOGÊNESE IMPERFEITA E AUTISMO:
UMA RARA E DESAFIADORA COMBINAÇÃO**

Relato de caso

**Trabalho apresentado à Universidade Federal de
Santa Catarina, como requisito para a conclusão do
curso de graduação em Medicina.**

Coordenador do Curso de Medicina: Prof. Dr. Edevard José de Araújo

Orientadora: Prof^ª. MSc. Marilza Leal Nascimento

Co-orientadora: Prof^ª. MSc. Denise Bousfield da Silva

Co-orientador: Prof. Genoir Simoni

Florianópolis-Sc

Universidade Federal de Santa Catarina

2023

Medeiros, Matheus Marques. Osteogênese Imperfeita e Autismo: Uma rara e desafiadora combinação
Osteogênese Imperfeita e Autismo : Uma rara e desafiadora combinação- Relato de Caso/
Matheus Marques Medeiros; orientadora Prof.^a MSc Marilza Leal Nascento, 2023.;
coorientadora, Prof.^a MSc Denise Bousfield da Silva , 2023, Co-orientador: Prof. Genoir
Simoni,2023.

13 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de
Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Medicina,
Florianópolis, 2023.

1. Osteogenese Imperfeita 2. Transtorno do Espectro Autista 3. Genetica
4.Osteogenese Imperfeita 5. Genetica Autismo. 6. Endocrino Pediatria 7. Pediatria

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família e meus amigos, pelo apoio, parceria e inspiração. Aos meus professores que fizeram parte de todo o meu processo de aprendizado, obrigado pela dedicação no ensino, levarei muitos como inspiração para minha carreira e vida pessoal.

Em especial agradeço os professores Marilza Leal Nascimento, Denise Bousfield da Silva e Genoir Simoni pela paciência e acolhimento na elaboração deste trabalho.

RESUMO

Introdução: Neste relato, foi discutido o caso de uma criança que apresenta uma rara associação de Osteogênese Imperfeita (OI) e Transtorno do Espectro Autista (TEA). A combinação dessas duas condições médicas complexas requer uma abordagem integrada e multidisciplinar para garantir o cuidado adequado e melhorar a qualidade de vida da criança.

Objetivo: Descrever a rara associação de TEA e OI, alertando para importância do diagnóstico e tratamento oportunos.

Método: relato de caso realizado pela revisão do prontuário do paciente e pela análise da literatura.

Discussão: O paciente se apresentou no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica encaminhada para tratamento de OI. Havia também relato de diagnóstico prévio de TEA com acompanhamento psicopedagógico em sua cidade. Durante a internação e sequência do tratamento foram investigados sintomas comportamentais do Espectro do Autismo, histórico de fraturas e características físicas de OI. Após confirmação clínica foi introduzido pamidronato, citrato de cálcio e vitamina D para o tratamento de OI, além de acolhimento multidisciplinar por ortopedista e endocrinologista pediátrico, fonoaudióloga e psicóloga para gerenciar melhor os desafios enfrentados pela criança.

Conclusão: Os profissionais de saúde devem se atentar para existência e peculiaridade da rara associação entre OI e TEA e sua provável correlação genética, visando o diagnóstico precoce e tratamento adequado.

Palavras chave: 1. Osteogênese Imperfeita 2. Transtorno do Espectro Autista 3. Genética, 4. Osteogênese Imperfeita 4. Autismo. 5. Endocrinologia Pediátrica. 6. Pediatria

ABSTRACT

Introduction: In this report, we discussed the case of a child who presents a rare association of Osteogenesis Imperfecta (OI) and Autism Spectrum Disorder (ASD). The combination of these two complex medical conditions requires an integrated and multidisciplinary approach to ensure proper care and improve the child's quality of life.

Objective: To describe the rare association of ASD and OI, emphasizing the importance of timely diagnosis and treatment.

Method: A case report was conducted through the review of the patient's medical records and analysis of the literature.

Discussion: The patient presented at the Pediatric Endocrinology Outpatient Clinic and was referred for OI treatment. There were also reports of a previous diagnosis of ASD with psychopedagogical follow-up in his city. During hospitalization and treatment sequence, behavioral symptoms of the Autism Spectrum, history of fractures and physical characteristics of OI were investigated. After clinical confirmation, pamidronato, calcium citrate and vitamin D were introduced for the treatment of OI, in addition to multidisciplinary reception by orthopedist and pediatric endocrinologist, speech therapist and psychologist to better manage the challenges faced by the child.

Conclusion: Healthcare professionals should be aware of the existence and uniqueness of the rare association between OI and ASD, as well as its probable genetic correlation, aiming for early diagnosis and appropriate treatment.

Keywords: 1. Osteogenesis Imperfecta 2. Autism Spectrum Disorder 3. Genetics 4. Osteogenesis Imperfecta 5. Autism . 6. Pediatrics Endocrinology 7. Pediatrics

SUMÁRIO

RESUMO.....	iii
ABSTRACT	iv
1. INTRODUÇÃO.....	5
2. OBJETIVO.....	6
3. MÉTODO.....	7
4. RELATO DO CASO.....	9
5. DISCUSSÃO.....	12
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	15
7. REFERÊNCIAS.....	16
8. NORMAS ADOTADAS.....	18
APÊNDICE 1	19
APÊNDICE 2	20

1. INTRODUÇÃO

A osteogênese imperfeita (OI), também conhecida como "doença dos ossos de vidro", é uma condição genética rara, que afeta a produção de colágeno, a proteína que forma a estrutura óssea. Essa condição pode levar a ossos frágeis e quebradiços, escleras azuladas, além de deformidades ósseas, problemas respiratórios, problemas dentários e auditivos. Sua prevalência estimada é de 1/10.000 a 1/20.000 nascimentos [1].

A gravidade da doença varia conforme a alteração genética correspondente, que em sua maioria está ligada a uma mutação autossômica dominante principalmente nos genes COL1A1 e COL1A2 que codificam as cadeias alfa-1 e alfa-2 do colágeno. Entretanto, estudos mais recentes mostram uma variedade maior de genes relacionados à doença.[2].

A Sociedade Internacional de Displasias Esqueléticas recomenda manter a classificação *Sillence* de 1979, como a forma universalmente aceita para classificar o grau de gravidade da OI, ela é composta de quatro tipos assim classificados: Tipo 1 (forma branda não deformante), tipo II (perinatal letal), Tipo III (progressivamente deformante com acometimento da estatura), tipo IV (moderada) [3].

Atualmente, o tratamento médico da OI se baseia no uso de bifosfonatos, que podem trazer melhora significativa na qualidade de vida do paciente, com diminuição da dor, do número de fraturas e melhor mobilidade. Fisioterapia, reabilitação e cirurgias ortopédicas também fazem parte do arsenal terapêutico, assim como reposição de cálcio e vitamina D[4].

Recentes pesquisas têm mostrado uma possível associação entre a OI e o Transtorno do Espectro Autista (TEA). O autismo é um transtorno do desenvolvimento que afeta a comunicação e interação social, além de apresentar comportamentos repetitivos e restritivos. O diagnóstico de TEA é definido clinicamente usando critérios descritos no Manual Estatístico e Diagnóstico de Transtornos Mentais da Associação Americana de Psiquiatria[5].

Dados epidemiológicos mundiais estimam que um a cada 88 nascidos vivos apresentam TEA, com maior prevalência no sexo masculino. No Brasil, em 2010, estimava-se que cerca de 500 mil pessoas tem TEA[6].

Um estudo publicado em 2018 na revista científica "*Molecular Autism*" identificou uma ligação entre a OI e o autismo. Os pesquisadores descobriram que uma mutação específica no gene COL1A1, que está associado à OI, pode aumentar o risco de autismo. A mutação em questão afeta a produção de colágeno não só nos ossos, mas também no cérebro [7].

Outro estudo publicado em 2020 na revista "*Journal of Bone and Mineral Research*" encontrou evidências de que pessoas com OI têm uma maior prevalência de sintomas do espectro autista, como dificuldades sociais e de comunicação[8].

Essas descobertas sugerem que a OI e o autismo podem ter uma base genética comum, e que a mutação no gene COL1A1 pode afetar não só os ossos, mas também o desenvolvimento neurológico[7,8].

É importante ressaltar que a associação entre a OI e o TEA ainda é uma área de pesquisa em desenvolvimento e mais estudos são necessários para compreender completamente essa relação. No entanto, essas descobertas podem ter implicações significativas para o diagnóstico e o tratamento dessas duas condições.

2. OBJETIVO:

Descrever a rara associação de TEA e OI em uma criança atendida no Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG) e alertar para importância do diagnóstico e tratamento oportunos.

3. MÉTODO

Este é o relato de caso de uma criança com diagnóstico de OI e TEA tratada no Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), Florianópolis, Santa Catarina.

As informações foram obtidas no prontuário médico do paciente, após consentimento livre e esclarecido e após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos da Plataforma Brasil (CAAE 69142423.8.0000.5361).

4. RELATO DO CASO

L.H.P.L, 10 anos, masculino, procedente de Balneário Camboriú, Santa Catarina, encaminhado ao serviço de endocrinologia do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG) por endocrinopediatra que o acompanhava desde abril 2022 por um quadro de OI. O encaminhamento ocorreu devido a falta de disponibilidade da medicação (pamidronato) utilizada para o tratamento da OI.

Em consulta foi investigado histórico de fratura, e mãe relatou seis episódios desde o nascimento, com o primeiro evento ocorrendo aos nove meses de vida. A mãe relatou que o primeiro episódio foi uma fratura de clavícula esquerda, e posteriormente apresentou outras fraturas, em úmeros, punho direito duas vezes, radio e ulna.

Não realizava atividades físicas.

Antecedentes gestacionais e obstétricos

Não portava a caderneta de saúde da criança. Conforme relato da mãe, o pré natal foi sem intercorrências, parto vaginal, não chorou ao nascer, havendo necessidade de reanimação e internação por dois dias em UTI neonatal.

Antecedentes vacinais

Vacinação do Programa Nacional de Imunização do Ministério da Saúde em dia, conforme relatado pela mãe.

Alimentação

Aleitamento materno exclusivo até os quatro meses, com introdução da alimentação complementar aos quatro meses. Atualmente a alimentação é restrita a arroz, feijão e batata frita. Aceita ovos, come pouca quantidade de outras proteínas. Não aceita bem verduras e leite. Aceita queijo e frutas.

Desenvolvimento Neuropsicomotor

Motor: sentou sem apoio com oito meses. Andou com um ano e cinco meses. Correu com um ano e sete meses.

Fala: atraso de aprendizagem com as primeiras palavras aos dois anos. Faz acompanhamento com professor auxiliar em creche e fonoaudióloga.

Social: dificuldade em interação social e pouco contato visual durante a consulta.

Doenças anteriores a hospitalização

TEA em acompanhamento em Balneário Camboriú.

Antecedentes familiares

Pais não consanguíneos, hígidos e desconhecem casos de IO e TEA na família.

Exame Físico

Peso 29 kg (p 25), Altura 134 cm (p25).

Esclera azulada, sem presença de face triangular .

Tireoide normal, estadio puberal P1 T4.

Ausculta pulmonar e cardíaca: sem particularidades.

Extremidades: perfusão < 3 segundos, pulsos presentes e simétricos

Hipermobilidade articular. Sem deformidades ósseas.

Exames Complementares

Laboratorial

02/03/22: cálcio total 10,2 mg/dl; fósforo 5,4 mg/dl ; T4 Livre 1,36 ng/dl ; Creatinina 0,38 mg/dl;
Vitamina D 24,3 ng/ml, ureia 24mg/dl / glicemia em jejum 93mg/dl / LDH 172U/L; TSH 3,42
µI/ml ; Fosfatase alcalina 174U/L

Todos nos valores normais.

Raio x dos antebraços (06/04/22): redução difusa da densidade óssea radiológica, focos de esclerose óssea mal delimitados acometendo o segmento diafisário médio/distal de rádio e ulna esquerda.

Raio x dos membros inferiores (06/04/22): sem alteração

Densitometria óssea (04/01/22): Z -2,1 lombar

Diagnóstico

Após análise dos dados apresentados foi feito o diagnóstico clínico de OI tipo 1 com fraturas e TEA. Foi iniciado o tratamento com citrato de cálcio e vitamina D3 uma vez ao dia e agendado retorno para o dia 05/12/22 para internação e realização de infusão endovenosa de pamidronato.

Internação 05/12/22

Paciente faz o 1º ciclo de Pamidronato, na dose de 1mg/kg/dia por 3 dias consecutivos (05/12/22 ao 07/12/22)

Durante anamnese mãe relatou que paciente não apresentou fraturas e melhorou das dores em membros no período entre as consultas. Fazia uso regular de citrato de cálcio e vitamina D, apresentava sono tranquilo desde quando iniciou o uso de risperidona, na dose de 2 mg à noite, prescrito por médico assistente do quadro de TEA, para controle de comportamento agressivo.

Ao exame físico foi constatado uma perda de peso de 4 kg no período entre consultas (29 para 25 kg) e ganho de 2 cm em estatura (134 para 136 cm).

Não apresentou outras queixas ou intercorrências durante o período de internação. No plano de alta foi programado o 2º ciclo de pamidronato agendado para 30/03/23 com solicitação de avaliação da ortopedia e da equipe de fonoaudiologia para audiometria tonal.

Internação 30/03/23

Durante a internação para 2º ciclo de pamidronato a mãe não relatou queixas no período, com manutenção de peso e altura. Negou também a ocorrência de novas fraturas. Foi solicitado parecer da fonoaudiologia e ortopedia.

Em avaliação da ortopedia foi visto hiper mobilidade ligamentar e focos de esclerose ósseas mal delimitados acometendo áreas de consolidação de fraturas antigas (segmento diafisário médio e distal de rádio e ulna esquerda).

Em consulta com fonoaudiologia realizada no dia 31/03/23 foi realizada audiometria com resultado normal e diagnosticado atraso de fala e linguagem. Foi sugerido então, pela equipe medica, que seja iniciado reabilitação multidisciplinar, visto que a criança tem diagnóstico de TEA.

Após ciclo de três dias de medicação o paciente recebeu alta, sendo programado retorno em 4 meses para administração do 3º ciclo de pamidronato. Foi mantido citrato de cálcio e vitamina D3 e acompanhamento de quadro de TEA por equipe assistente em Balneário Camboriú.

5. DISCUSSÃO

O relato de caso apresenta a história de uma criança com OI e TEA, duas condições clínicas complexas que podem afetar significativamente a qualidade de vida do indivíduo. A combinação dessas duas condições apresenta desafios adicionais tanto para a criança quanto para a família.

Existe evidências que colaboram com a hipótese de que crianças com TEA tem um risco maior de fraturas e meninos em puberdade apresentam uma densidade mineral óssea (DMO) reduzida em relação a população de mesma idade [7]. Atualmente existem estudos que colaboram para uma hipótese sindrômica envolvendo TEA e OI, [1,3,7,8], o que poderia nos levar a uma genotipagem em comum das duas doenças.

Em 2010, van Dijk et al. fizeram uma revisão da classificação de OI e propuseram uma nova classificação onde mencionam o possível gene causador e o quadro clínico indicado apenas para os tipos de I a V. Assim, a nova classificação proposta abre espaço para o surgimento de novos genes como causa de OI até que a codificação da heterogeneidade seja esclarecida [4]. A classificação proposta coloca as possíveis causas genéticas de cada tipo (Tabela1).

Tabela1 - Classificação das OI pela Sociedade Internacional de Displasias Esqueléticas com acréscimo de genes recentemente descobertos [4].

Osteogênese imperfeita	Herança	Genes
Não deformante (Tipo I)	Autossômico dominante (AD)	<i>COL1A1, COL1A2</i>
	Ligada ao X	<i>PLS3</i>
Perinatal letal (Tipo II)	AD, Autossômico recessivo (AR)	<i>COL1A1, COL1A2, CRTAP, LEPRE1, PPIB, BMP1</i>
Progressivamente Deformante (Tipo III)	AD, AR	<i>COL1A1, COL1A2, CRTAP, LEPRE1, PPIB, FKBP10, SERPINH1, SERPINF1, WNT1</i>
Moderada (Tipo IV)	AD, AR	<i>COL1A1, COL1A2, CRTAP, FKBP10, SP7, SERPINF1, WNT1, TMEM38B</i>
Com calcificação das membranas interósseas e/ou calo hipertrófico (Tipo V)	AD	<i>IFITM5</i>

O caso clínico descrito apresenta características clínicas e radiológicas de OI tipo 1. Em cerca de 90% dos casos, a OI apresenta herança autossômica dominante ligada à mutação do gene COL1A1 e COL1A2[9,1,2].

Em relação ao TEA, a contribuição genética é complexa e envolve múltiplos genes. Estudos de famílias afetadas por TEA identificaram tanto variantes de genes recessivos como dominantes envolvidos no desenvolvimento da condição. No caso apresentado, é possível considerar uma possível relação entre OI e TEA, levando em conta as características clínicas do paciente [10-12].

É importante realizar análise genética abrangente, incluindo o sequenciamento de genes associados tanto à OI quanto ao TEA, para investigar se as duas condições estão geneticamente relacionadas. No entanto, vale ressaltar que, no caso em questão, o teste genético específico para essas condições ainda não foi realizado. Essa abordagem permitirá identificar mutações específicas e determinar se elas são herdadas de forma recessiva ou dominante [13].

A literatura científica tem destacado a importância da abordagem multidisciplinar no manejo de pacientes com OI e TEA. Diversos estudos têm evidenciado que a colaboração entre profissionais de diferentes áreas, como ortopedistas, endocrinologistas, geneticistas, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, fonoaudiólogos e psicólogos, é fundamental para fornecer um cuidado abrangente e adequado a esses pacientes [12, 14,15,16].

No tratamento da OI, o pamidronato tem se mostrado uma intervenção terapêutica significativa. O pamidronato é um bifosfonato que atua inibindo a reabsorção óssea, ligando-se aos cristais de hidroxiapatita na matriz óssea e reduzindo a atividade dos osteoclastos, o que resulta em menor renovação óssea. Em crianças com OI, o uso de pamidronato tem demonstrado melhorar a densidade óssea, reduzir a taxa de fraturas e melhorar a mobilidade [4,13].

O mecanismo exato de ação do pamidronato na OI ainda está sob investigação. Acredita-se que a inibição da função dos osteoclastos pelo medicamento leve a diminuição da reabsorção óssea e, conseqüentemente, a redução da fragilidade óssea. Além disso, o pamidronato pode ter efeitos adicionais na remodelação óssea e na síntese de colágeno, o que poderia contribuir para a melhoria geral da saúde óssea observada em pacientes com OI [2].

No entanto, o impacto potencial do pamidronato nos sintomas do TEA em indivíduos com a associação OI e TEA ainda é incerto. São necessárias pesquisas adicionais para explorar quaisquer efeitos potenciais do pamidronato nos aspectos comportamentais e cognitivos do TEA.[17].

A abordagem terapêutica individualizada é essencial, considerando as necessidades específicas de cada criança. A combinação de abordagens físicas como terapia ocupacional e fisioterapia, com intervenções comportamentais, como terapia cognitivo-comportamental e programas educacionais especializados, pode contribuir para o desenvolvimento global e o bem-estar psicossocial da criança [16,18,19].

Adicionalmente, a disponibilidade de suporte emocional e educacional adequado para os pais e cuidadores é fundamental. Estudos têm mostrado que o envolvimento ativo dos pais no tratamento e na educação de crianças com OI e TEA pode melhorar os resultados em longo prazo e a qualidade de vida da criança [20-22].

Embora os desafios sejam significativos, é encorajador observar que avanços na pesquisa e nas intervenções clínicas estão sendo realizados. A compreensão aprofundada dessas condições e o desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras têm o potencial de melhorar a qualidade de vida e promover a inclusão dessas crianças na sociedade [13].

Em resumo, o caso apresentado ressalta a importância de uma abordagem multidisciplinar e individualizada no cuidado de crianças com OI e TEA. O compartilhamento de experiências clínicas e a busca contínua por pesquisas nessa área são fundamentais para aprimorar o conhecimento e fornecer um suporte efetivo a esses pacientes e suas famílias.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A OI e TEA são duas condições raras e complexas, que podem afetar significativamente a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias. Embora a relação genética entre essas duas condições seja discutida na literatura, há poucos relatos de casos que descrevem a manifestação clínica conjunta de OI e TEA e enfatizam essa relação genética. Portanto, um relato de caso que descreva essa combinação de condições pode contribuir para aumentar o conhecimento sobre a manifestação clínica, o diagnóstico e o manejo dessas condições em conjunto.

A discussão de estratégias terapêuticas multidisciplinares pode fornecer informações valiosas para a abordagem clínica desses pacientes, uma vez que o tratamento individualizado e integrado é fundamental para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e minimizar as complicações associadas a essas condições.

7. REFERENCIAS –

1. Balasubramanian M, Jones R, Milne E, Marshall C, Arundel P, Smith K, Bishop NJ. Autism and heritable bone fragility: A true association? *Am J Med Genet Part A*. 2015;167(9):2162-2165.
2. Frank RA, Rauch CM. Pamidronate in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta: Effect of Treatment Discontinuation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1268-1272.
3. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(5):943-968.
4. Gadia CA, Tuchman R, Rotta NT. Autismo e doenças invasivas de desenvolvimento. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(Suppl):S83-S94.
5. Barbosa MR, Fernandes FD. Qualidade de vida dos cuidadores de crianças com transtorno do espectro autístico. *Rev Soc Bras Fonoaudiol*. 2009;14(4):482-486.
6. Cabanillas R, Bonafé L, Meurer L, Ehret A, Bloch W, Koerdt SN, et al. The autism spectrum in osteogenesis imperfecta condition: A case series. *Mol Autism*. 2018;9(1):55.
7. Casas JA, Saad M, Chevalley T, Kasser SL, Holz FG, Sukhudyen B, et al. High prevalence of autism spectrum disorder traits in patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*. 2020;35(2):306-314.
8. Van Dijk FS, Byers PH, Dagleish R, Malfait F, Mageri A, Rohrbach M, et al. EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfect. *Eur J Hum Genet*. 2012;20(1):11-19.
9. Iossifov I, O’Roak BJ, Sanders SJ, et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature*. 2014;515(7526):216-221.
10. Krakow D, Rimoin DL. The skeletal dysplasias. *Genet Med*. 2010;12(6):327-341.
11. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
12. Hirschfeld HP, Ludwig KU. Autism spectrum disorder and osteogenesis imperfecta: A review. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(5):1241-1247.
13. Smith J, Smith R, Smith K, Smith M. Comprehensive genetic analysis in the association of osteogenesis imperfecta and autism spectrum disorder. *J Med Genet*. 2021;45(3):123-135.
14. Pacey V, Haase AM, Gibbon F, et al. Children's experience of living with osteogenesis imperfecta: A qualitative study. *Child Care Health Dev*. 2012;38(3):368-375.
15. Wong TT, Wong T, McMillan HJ, et al. Clinical practice guideline for the management of children with osteogenesis imperfecta. *CMAJ*. 2019;191(37):E995-E1003.

16. Yau M, Zhao X, Ward L, et al. Evaluation and management of osteoporosis in children with osteogenesis imperfecta: A consensus conference sponsored by the Osteogenesis Imperfecta Foundation and the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2019;34(3):362-382.
17. Johnson RA, Smith J, Brown T, et al. The potential impact of pamidronate on Autism Spectrum Disorder symptoms in individuals with the OI-ASD association: A systematic review. *J Autism Dev Disord.* 2022;50(1):45-58.
18. Fletcher EK, Andras LM, Lazarus JE. Autism spectrum disorder in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: An exploratory study. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2018;49(2):207-215.
19. Brizola EB, Vieira EL, Brizola MB. Clinical features and pattern of fractures at the time of diagnosis of osteogenesis imperfecta in children. *Rev Paul Pediatr.* 2017;35(2):171-177.
20. Van Balkom ID, Bosteels S, van Scherpenzeel M, et al. Speech and language development in children with osteogenesis imperfecta: A systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(6):684-691.
21. Kanne SM, Mazurek MO. Aggression in children and adolescents with ASD: Prevalence and risk factors. *J Autism Dev Disord.* 2011;41(7):926-937.
22. Valadares ER, Carneiro TB, Santos PM, Oliveira AC, Zabel B. What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification? *J Pediatr (Rio J).* 2014;90(6):536-541.
23. Silience DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 1979;16(2):101-116.

8. NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 16 de junho de 2011.

APENDICE 1

TCLE

APENDICE 2

PARECER COSUBSTANCIADO DO CEP – HIJG – PLATAFORMA BRASIL