



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CAMPUS PROFESSOR ANTÔNIO GARCIA FILHO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LAGARTO**

YASMIN CASADO FORTUNATO

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E ASSISTENCIAL DAS INTERNAÇÕES PARA O
TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA NO
BRASIL: UM ESTUDO ECOLÓGICO DE 2014 A 2023**

**LAGARTO/SE
2025**

YASMIN CASADO FORTUNATO

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E ASSISTENCIAL DAS INTERNAÇÕES PARA O
TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA NO
BRASIL: UM ESTUDO ECOLÓGICO DE 2014 A 2023**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Medicina de Lagarto da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para a obtenção do título de Médico.

Orientador: Prof. Dr. Emerson de Santana Santos

LAGARTO/SE

2025

YASMIN CASADO FORTUNATO

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E ASSISTENCIAL DAS INTERNAÇÕES PARA O
TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA NO
BRASIL: UM ESTUDO ECOLÓGICO DE 2014 A 2023**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Departamento de Medicina
de Lagarto da Universidade Federal de
Sergipe, como requisito parcial para a
obtenção do título de Médico.

Orientador: Prof. Dr. Emerson de Santana
Santos

Data de aprovação: ____ de ____ de ____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Emerson de Santana Santos
Orientador – UFS

Prof. Dr. Halley Ferraro Oliveira
Membro interno – UFS

Profa Msc. Layla Wanderley Cordeiro
Membro interno – UFS

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu oleiro, a quem devo minha existência e todas as minhas conquistas; por ter tornado possível minha inesperada entrada e a conclusão desta graduação; por me capacitar a escrever este trabalho e por me carregar nos braços quando estou exausta para caminhar com minhas próprias pernas.

Aos meus pais, Amanda e Fernando, por me orientarem com seus melhores conselhos. Obrigada por, pacientemente, ouvirem meus lamentos e inseguranças enquanto eu redigia este trabalho.

Ao meu namorado, Gabriel, por muitas vezes acreditar mais em mim que eu mesma. Você foi fundamental para eu não desistir. Obrigada por enxugar as minhas lágrimas, me confortar e encorajar quando achei que não conseguiria seguir em frente.

Ao meu melhor amigo e dupla durante os longos anos do internato, Breno, pela parceria. Sou muito grata à UFS por ter colocado um amigo tão leal para trilhar o árduo caminho da graduação.

A todos os meus professores e preceptores, por transmitirem conhecimento não somente acerca da medicina, mas também do cuidado com o outro, que vai além dos muros da universidade e do Hospital Universitário de Lagarto, mas permeia todos os aspectos da vida humana.

Aos pacientes, por confiarem a mim parte de suas histórias, dores e esperanças. Cada encontro me ajudou a amadurecer, mas também a “amolecer”, lapidando minha escuta, meu olhar e meu compromisso com a equidade no cuidado.

Nem um livro inteiro poderia abranger todas as pessoas ao meu redor a quem sou grata – mesmo que por uma simples pergunta respondida, gesto ou aprendizado. Deixo aqui alguns dos nomes que eu não poderia deixar de citar: vó Fátima, tia Deaninha, tia Rosa, Renali, Fabrícia, Cley, Aninha, Tarcísio, Wellington, Nathalia, Mateus C., Matheus B., Leonardo, Vitor, J. Douglas, Edeilson, Thamires, Lethícia, M. Douglas, Viviane, Daniel, Pedro, Cláudia, Ana Carla, Ana Cláudia, Ana Cléa, Mônica, Marcos. Mesmo não sendo a melhor neta, sobrinha, prima, amiga, colega ou irmã em Cristo, muito obrigada pela ajuda, em qualquer momento da minha trajetória.

RESUMO

Introdução: A Osteogênese Imperfeita (OI) é um grupo de displasias ósseas raras e hereditárias caracterizadas por fragilidade óssea e suscetibilidade a fraturas. No Brasil, a OI é contemplada pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, que visa o cuidado integral dos pacientes no Sistema Único de Saúde (SUS). Apesar disso, há expressiva lacuna de dados epidemiológicos acerca desta doença no Brasil, fato que dificulta a avaliação da adequação de políticas públicas e do cuidado ofertado a esses pacientes. **Objetivo:** Caracterizar as internações hospitalares para tratamento medicamentoso da OI no Brasil, no período de 1º de janeiro de 2014 a 31 de dezembro de 2023, com base nos dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS), Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) e Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Metodologia:** Trata-se de um estudo ecológico descritivo, de abordagem quantitativa e base populacional, com componente de série temporal de dados secundários coletados na base de dados de produção hospitalar, disponíveis no Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). **Resultados:** Observou-se número de internações crescente até 2019, queda abrupta em 2020 e recomposição parcial em 2021-2023, bem como o valor total aprovado das AIHs. As internações foram geograficamente restritas a unidades federativas (UFs) com Centros de Referência em Osteogênese Imperfeita (CROI) e apresentaram distribuição desigual entre Regiões, com maior concentração no Nordeste, Sul e Sudeste. Na análise por UF de residência, 88,7% das internações envolveram pacientes residentes em UFs com CROI. A taxa média anual por milhão de habitantes foi maior nas UFs com CROI. Os indicadores assistenciais foram compatíveis com internações eletivas de curta permanência e baixa mortalidade intra-hospitalar. **Conclusão:** No período analisado, o componente hospitalar do tratamento medicamentoso da OI no SUS foi influenciado pela oferta, organização da rede e pela concentração de serviços especializados, com desigualdades regionais. Estratégias como regionalização e expansão de centros de referência, pactuação de fluxos interestaduais e a integração dos sistemas de informação podem favorecer equidade e eficiência no cuidado às pessoas com OI.

Palavras-chave: osteogênese imperfeita; sistemas de informação em saúde; SUS; Brasil.

ABSTRACT

Introduction: Osteogenesis imperfecta (OI) comprises a group of rare, inherited skeletal dysplasias characterized by bone fragility and susceptibility to fractures. In Brazil, OI is covered by the National Policy for Comprehensive Care for People with Rare Diseases, which aims to ensure comprehensive care within the Unified Health System (SUS). Nevertheless, a substantial gap in epidemiological data persists, hindering assessment of whether public policies and delivered care are adequate.

Objective: To characterize hospital admissions for drug therapy in OI in Brazil from January 1, 2014, to December 31, 2023, using data from SIH/SUS (Hospital Information System), CNES (National Registry of Health Establishments), and IBGE (Brazilian Institute of Geography and Statistics). **Methods:** Descriptive quantitative ecological study with a population-based design and time-trend analysis of secondary data from the hospital production database, available on DATASUS. **Results:** There was an upward increase in admissions until 2019, an abrupt decline in 2020, and partial recovery in 2021–2023; a similar pattern was observed for the total authorized amount for AIHs (Hospital Admission Authorizations). Admissions were geographically restricted to states (UFs) hosting Reference Centers for OI (CROI) and were unevenly distributed across regions, with higher concentration in the Northeast, South, and Southeast. In the analysis by state of residence, 88.7% of admissions involved patients living in states with a CROI. The annual mean rate per million inhabitants was higher in states with a CROI. Care indicators were consistent with elective, short-stay admissions and low in-hospital mortality. **Conclusion:** Over the study period, the hospital component of drug therapy for OI within SUS was influenced by service availability, network organization, and the concentration of specialized services, with marked regional inequalities. Strategies such as regionalizing and expanding reference centers, interstate referral-flow agreements, and integration of information systems may improve equity and efficiency in the care of people with OI.

Keywords: osteogenesis imperfecta; health information systems; Unified Health System; Brazil.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	JUSTIFICATIVA.....	9
3	OBJETIVOS	10
3.1	Objetivo geral.....	10
3.2	Objetivos específicos.....	10
4	REVISÃO DA LITERATURA	11
4.1	Breve histórico e epidemiologia	11
4.2	O tecido ósseo	12
4.3	Classificação.....	12
4.4	Mecanismos patogênicos	14
4.5	Manifestações clínicas.....	14
4.6	Diagnóstico	17
4.7	Tratamento	20
4.8	Manejo pelo Sistema Único de Saúde	22
5	MATERIAIS E MÉTODOS	25
5.1	Tipo de estudo	25
5.2	Fonte dos dados	25
5.3	População e período do estudo	25
5.4	Coleta de dados e variáveis de estudo	26
5.5	Análise de dados	27
5.6	Garantias éticas.....	27
5.7	Limitações do estudo.....	28
6	RESULTADOS.....	29
6.1	Distribuição geográfica.....	29
6.2	Análise temporal.....	33
6.3	Custo das internações	33
6.4	Média de permanência e mortalidade hospitalar	35
7	DISCUSSÃO	37
8	CONCLUSÃO	40
	REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

A osteogênese imperfeita (OI), conhecida popularmente como “doença dos ossos de vidro”, é um grupo de displasias ósseas raras e hereditárias caracterizadas por fragilidade óssea, alta suscetibilidade a fraturas, deformidades esqueléticas e manifestações sistêmicas diversas. Essas alterações resultam, na maioria dos casos, de mutações nos genes que codificam o colágeno tipo I, principal componente da matriz óssea e dos tecidos conjuntivos (Van Dijk; Sillence, 2014; Marini *et al.*, 2017). Existem formas dominantes e recessivas, com ampla heterogeneidade clínica e genética, e a classificação atual reconhece pelo menos 22 tipos distintos (Chetty; Rومانey; Beighton, 2020).

A prevalência estimada da OI é de 1 para cada 10.000 a 20.000 nascidos vivos em países como os Estados Unidos (Marini; Do, 2020), mas os dados brasileiros ainda são escassos, e o número real de casos diagnosticados permanece incerto (Lima; Horovitz, 2014). Apesar de ser uma doença rara, a OI causa impacto significativo na qualidade de vida, morbidade e mortalidade dos pacientes, exigindo acompanhamento contínuo e equipe multidisciplinar (Forlino; Marini, 2016; Marom; Rabenhorst; Morello, 2020). O diagnóstico pode ser desafiador devido à grande variabilidade fenotípica, principalmente nas formas leves, podendo inclusive ser confundido com outras causas de fraturas, como o abuso infantil (Haney *et al.*, 2025).

O manejo clínico da OI é multifacetado, com foco em preservar a mobilidade e reduzir o número de fraturas. O tratamento envolve medidas ortopédicas, fisioterapia e uso de medicamentos, entre os quais os bisfosfonatos intravenosos, que são atualmente a principal opção farmacológica em diferentes faixas etárias (Tournis; Dede, 2018; Dinulescu *et al.*, 2024). Embora eficazes na redução da taxa de fraturas, as evidências sobre seus efeitos a longo prazo ainda são limitadas. A administração requer acompanhamento em centros especializados, devido à necessidade de ajuste individual de dose e monitoramento de possíveis eventos adversos. Mesmo assim, as internações costumam ser breves e voltadas apenas à infusão medicamentosa (Palomo; Vilaça; Lazaretti-Castro, 2017; Brasil, 2022).

No Brasil, a OI é contemplada pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, instituída pela Portaria nº 199/2014 do Ministério da Saúde. Essa política define diretrizes para a integralidade do cuidado, a inserção das

pessoas com doenças raras (DR) na Rede de Atenção à Saúde (RAS) e a criação de centros de referência especializados, com o objetivo de reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida por meio de ações de promoção, diagnóstico, tratamento, reabilitação e cuidados paliativos (Brasil, 2014; Oliveira *et al.*, 2024). Em 2022, foi publicado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da OI, que padroniza o diagnóstico, o uso de bisfosfonatos e o acompanhamento multidisciplinar no âmbito do Sistema Único de Saúde (Brasil, 2022).

Apesar desses avanços, a falta de dados epidemiológicos específicos ainda dificulta a avaliação do impacto das políticas públicas e o planejamento da atenção integral às DR. A ausência de padronização na coleta e integração das informações, aliada à inexistência de um banco de dados populacional consolidado e à heterogeneidade clínica das DR, torna a produção de evidências uma tarefa lenta e complexa (Félix *et al.*, 2022).

Nesse contexto, a Rede Brasileira de Doenças Raras (RARAS) representa o primeiro esforço nacional voltado à integração e padronização de informações sobre pacientes com DR. A RARAS, coordenada pelo Ministério da Saúde e implementada a partir de 2020, reúne cerca de 40 instituições, incluindo hospitais universitários e centros de referência (Félix *et al.*, 2022). No entanto, ainda enfrenta desafios como incompletude e heterogeneidade dos registros, além da sub-representação de Regiões com menor número de serviços especializados, o que reflete desigualdades regionais históricas e limita a abrangência nacional dos dados (Oliveira *et al.*, 2024). Essas limitações reforçam a necessidade de fortalecer a interoperabilidade entre sistemas de informação e integrar dados administrativos, clínicos e genômicos para ampliar o conhecimento sobre DR no País.

2 JUSTIFICATIVA

Por se tratar de uma condição rara, e com grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, a OI requer atenção integral, acompanhamento contínuo e cuidado multidisciplinar (Rossi; Lee; Marom, 2019; Forlino; Marini, 2016). Apesar dos avanços promovidos pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e de contar com Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) estabelecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o conhecimento sobre a distribuição da doença e sobre o cuidado ofertado em âmbito nacional ainda é limitado e o PCDT vigente permanece fundamentado predominantemente em referências internacionais. Tal cenário evidencia a carência de estudos epidemiológicos brasileiros que possam subsidiar para as políticas públicas com dados alinhados à nossa realidade (Lima; Horovitz, 2014).

Diante desse cenário, o uso de dados secundários estruturados, como os do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), surge como alternativa viável para suprir parte dessas lacunas e ampliar o conhecimento sobre a assistência hospitalar prestada às pessoas com DR no Brasil. Embora apresentem limitações inerentes à sua natureza administrativa, quando adequadamente tratados e validados, esses dados permitem análises epidemiológicas robustas e de alcance nacional (Areco *et al.*, 2021).

Assim, a análise das internações hospitalares por OI no Brasil, a partir dos registros do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), pode contribuir para o mapeamento do panorama assistencial, permitindo identificar padrões regionais e temporais e subsidiar o aprimoramento de políticas públicas voltadas à equidade e integralidade da atenção às DR.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Caracterizar as internações hospitalares para tratamento medicamentoso da OI no Brasil, no período de 1º de janeiro de 2014 a 31 de dezembro de 2023, utilizando dados do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS) e do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES).

3.2 Objetivos específicos

- Descrever a frequência e a distribuição geográfica das internações segundo as Regiões brasileiras e Unidades da Federação.
- Caracterizar o comportamento do número de internações e dos custos total e médio das internações para o SUS.
- Examinar os indicadores assistenciais das internações, como o tempo médio de permanência e o número de óbitos hospitalares.
- Comparar a utilização do procedimento entre UFs com e sem CROI, por proporções e taxa média anual por milhão.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Breve histórico e epidemiologia

A compreensão da OI enquanto uma doença de caráter generalizado do tecido conjuntivo requer uma evolução histórica que se estende ao longo de vários séculos, devido à complexidade de suas manifestações clínicas e à dificuldade de consolidar suas diversas apresentações sob um único conceito. A primeira descrição sistemática da condição remonta ao século XVII; contudo, foi somente em 1832 que Axmann estabeleceu a primeira correlação entre a fragilidade óssea e a coloração azulada da esclera, contribuindo para o reconhecimento de uma associação clínica distintiva.

Nos anos subsequentes, foram descobertas novas manifestações e formas clínicas da doença, que foram gradativamente reconhecidas como uma grande entidade sistêmica hereditária de grande variabilidade fenotípica. No final do século XX, Sillence, Senn, e Danks (1979) sistematizaram a classificação das quatro síndromes clássicas da condição. Com os avanços subsequentes na área de Genética Médica, o entendimento acerca dessa patologia tem se ampliado continuamente, mantendo-se em constante desenvolvimento até o presente momento.

No contexto brasileiro, observa-se a ausência de levantamentos epidemiológicos sistemáticos que forneçam dados precisos acerca das taxas de incidência e prevalência da OI, o que torna incerto o número de casos diagnosticados no território nacional (Lima; Horovitz, 2014). Dados não oficiais da Associação Nacional de Osteogênese Imperfeita (ANOI) estimam aproximadamente 12.000 casos registrados no País em 2009 (Secretaria da Saúde do Ceará, 2014). Um estudo conduzido por Barbosa-Buck *et al.* (2012), que avaliou a prevalência de osteocondrodisplasias em nove países da América Latina, incluindo o Brasil, revelou uma prevalência ao nascimento de 0,74 por 10.000 nascidos vivos para casos de OI, tanto letal quanto não letal. Além disso, a literatura aponta que a prevalência da OI causada por mutações autossômicas dominantes não apresenta variações relacionadas ao sexo, etnia ou raça. Em contrapartida, os tipos recessivos de OI tendem a ocorrer com maior frequência em populações onde há a presença de mutações fundadoras, fenômeno atribuído a taxas elevadas de consanguinidade ou a um número significativo de portadores nessas regiões (Marini; Do, 2020).

4.2 O tecido ósseo

O osso é um tecido conjuntivo, composto por um componente celular e fibras colágenas, imersos numa substância dura e inflexível. A matriz extracelular é composta por uma porção orgânica secretada pelos osteoblastos e fortificada pelo depósito de sais de cálcio. 90% da matriz orgânica óssea é formada por fibras colágenas (sendo o principal representante o colágeno tipo I), e o restante é referido como “substância fundamental”, composta por proteoglicanos e proteínas não colagenosas. Esse componente proteico torna o tecido ósseo maleável e capaz de absorver energia, sem perder sua dureza característica; e isso torna o osso resistente a fraturas (Hall, J. E.; Hall, M. E., 2021).

Em contrapartida, o restante da matriz extracelular constitui o componente inorgânico, formado principalmente por fosfato de cálcio organizado em cristais de hidroxiapatita, que confere ao tecido resistência a deformação (Mota *et al.*, 2008). As fibras de colágeno se estendem ao longo das linhas de força de tensão e se organizam intimamente em sobreposição e justaposição com os cristais de hidroxiapatita, estabelecendo uma arquitetura como que uma parede de tijolos, que confere força ao tecido ósseo (Hall, J. E.; Hall, M. E., 2021).

O colágeno tipo I é a forma mais abundante do colágeno presente no corpo humano. A estrutura do colágeno tipo I é formada por duas cadeias alfa-1 (A1) e uma cadeia alfa-2 (A2) que se entrelaçam, formando uma estrutura helicoidal tripla, que se organizam em fibrilas e posteriormente em fibras de colágeno (Naomi; Ridzuan; Bahari, 2021). A presença de um resíduo de glicina na terceira posição de cada repetição G-X-Y (aminoácidos) é fundamental para a formação da tripla hélice, uma vez que a glicina, por seu pequeno volume, permite o entrelaçamento adequado das cadeias (Silveira *et al.*, 2022).

4.3 Classificação

A classificação da OI foi historicamente fundamentada no trabalho de Sillence, Senn e Danks (1979), que caracterizou quatro tipos clássicos da doença, com base na apresentação clínica e radiográfica (Quadro 1). Com o avanço da genética, foram descobertas diversas outras mutações e sua incorporação tornou as classificações extensas e confusas na prática clínica, devido a sobreposição de fenótipos entre tipos

distintos e variabilidade desses dentro de uma mesma mutação e até mesmo entre membros de uma mesma família. Além disso, o diagnóstico inicial muitas vezes dispensa o uso de testes moleculares (Marini *et al*, 2017; Panzaru *et al*, 2023; Thomas; DiMeglio, 2016). Por isso, a nosologia mais utilizada atualmente segue a classificação reorganizada pelo *International Nomenclature Group for Constitutional Disorders ICHG of the Skeleton* (INCDS), que agrupa os vários tipos de OI em cinco grupos de acordo com o fenótipo (Quadro 2) (Thomas; DiMeglio, 2016). Essa classificação também agrupa outros distúrbios ósseos com fenótipo semelhante, o que pode auxiliar no diagnóstico diferencial.

Quadro 1 – Classificação da Osteogênese Imperfeita original de Sillence.

Tipo I	OI não deformante com escleras azuis
Tipo II	OI letal perinatal com fêmures comprimidos e costelas frisadas
Tipo III	OI progressivamente deformante
Tipo IV	OI moderada com escleras normais

Fonte: adaptado de Sillence, Senn e Danks (1979).

Quadro 2 – Classificação da Osteogênese Imperfeita segundo a *International Nomenclature Group for Constitutional Disorders ICHG of the Skeleton* (INCDS).

Classificação	Tipo de OI ou desordem	Fenótipo
1	I	Leve, não deformante
2	II	Grave, formas perinatais e letais
3	III, VI, VIII, IX, X, síndrome de Bruck tipo 1	Moderada a grave, progressivamente deformante
4	IV, VII, XI, XII, XIII	Moderada, de ampla variabilidade
5	V, síndrome osteoporose-pseudoglioma, osteoporose juvenil idiopática, síndrome de Bruck tipo 1 e tipo 2	Moderada, inclui distúrbios ósseos com calcificação de membranas interósseas

Fonte: adaptado de Sam, Dharmalingam, 2017; Thomas; DiMeglio, 2016.

Os cinco tipos refletem um amplo espectro de gravidade. Indivíduos do tipo I apresentam um fenótipo de manifestação mais leve, enquanto aqueles classificados como tipo II apresentam uma fragilidade óssea severa, frequentemente levando ao óbito no período intrauterino, perinatal ou nos primeiros meses de vida. A forma grave

da doença corresponde ao tipo III, a qual compromete significativamente o desenvolvimento físico e motor. Por sua vez, os tipos IV e V apresentam manifestações mais moderadas, embora também exerçam um impacto considerável na funcionalidade, especialmente no que diz respeito à mobilidade (Mota *et al.*, 2021).

4.4 Mecanismos patogênicos

Cerca de 80-85% dos casos de OI são causados por mutações autossômicas dominantes em COL1A1 e COL1A2, responsáveis pelas cadeias do colágeno tipo I. A OI não deformante com escleras azuis ou não deformante clássica quase sempre resulta de um defeito genético que, em última análise, reduz a quantidade absoluta das cadeias e do colágeno tipo I. Por outro lado, a OI letal perinatal, e todo o espectro de gravidade da OI progressivamente deformante e da OI variável comum ou moderada com escleras normais frequentemente resultam de alterações estruturais das cadeias A1 e A2 – geralmente a substituição de aminoácidos na tripla hélice do colágeno –, culminando em defeitos qualitativos da proteína e, conseqüentemente, da matriz óssea (Celin; Steiner; Basel, 2025; Marini; Do, 2020; Oliveira; Andrade, 2024).

Mutações estruturais podem levar à retenção de cadeias alfa não dobradas, que são expostas a enzimas responsáveis pelas modificações pós-translacionais por mais tempo. Essas moléculas são organizadas em fibrilas com uma densidade reduzida de colágeno, que formam uma matriz extracelular aberrante (Alves *et al.*, 2021). O acúmulo de colágeno anormal dentro da célula gera estresse organelar, prejudica a função dos osteoblastos e contribui para a intensa fragilidade óssea observada nas formas mais graves da OI. Mutações em COL1A1 geralmente levam a fenótipos de maior gravidade que aquelas em COL1A2, visto que as cadeias A1 compõem dois terços da estrutura do colágeno (Celin; Steiner; Basel, 2025; Thomas; DiMeglio, 2016).

4.5 Manifestações clínicas

O espectro clínico da OI é amplo e varia desde formas com letalidade perinatal a formas leves que são diagnosticadas mais tardiamente na infância ou mesmo na vida adulta. No entanto, algumas características fenotípicas são frequentemente observadas, incluindo fragilidade óssea que resulta em deformidades, fraturas

recorrentes e aumento do diâmetro dos ossos devido ao reparo ósseo inadequado (Silva *et al.*, 2023). A esclera azulada é um traço característico atribuído à camada de colágeno mais fina, permitindo a visibilidade do pigmento intraocular subjacente. A perda auditiva ocorre em aproximadamente 42% a 58% dos casos do OI tipo I, decorrente do colapso do conduto auditivo externo, provocando compressão do nervo auditivo na saída do crânio (Silveira *et al.*, 2022). A cor das escleras pode ser branca, acinzentada ou azul, variando de azul-claro a azul-escuro. A córnea, tal qual a esclera, tem o colágeno tipo I de forma abundante em sua composição, e a miopia é comum nos pacientes afetados. Outras manifestações oculares incluem ruptura de esclera a mínimos traumas e aumento da pressão intraocular, conferindo maior risco de desenvolver glaucoma (Treurniet *et al.*, 2021).

Neonatos com OI apresentam baixa estatura atribuída às deformidades ósseas, especialmente nos membros inferiores. O crânio pode parecer relativamente maior em relação ao corpo, embora proporcional à idade, devido às alterações no crescimento. As anormalidades ósseas incluem deformidades da coluna vertebral, decorrentes de osteoporose, fraturas vertebrais e compressões, além de hiperfrouxidão ligamentar. O formato do crânio frequentemente apresenta uma configuração triangular, devido à protuberância do calvário, resultando em desproporções craniofaciais. A hipermobilidade articular é uma consequência da frouxidão ligamentar geral. Sintomas de dor, que podem ser agudos ou crônicos, estão frequentemente associados a múltiplas fraturas, colapsos vertebrais, osteoartrites, contraturas musculares, deformidades e mau alinhamento dos membros (Ferreira *et al.*, 2022).

A OI letal perinatal apresenta-se desde o nascimento com peso e comprimento pequenos para a idade gestacional, escleras de tom azul-escuro, macrocrania relativa com aspecto macio à palpação e extremidades curtas e arqueadas. Neonatos com OI letal perinatal apresentam deformidades severas que incluem tórax estreito, restrição do crescimento intrauterino, fraturas congênitas e insuficiência respiratória decorrente da deformidade torácica. Os ossos longos dos membros inferiores são curtos e com deformidade grave (Marini; Do, 2020). OI letal perinatal frequentemente resulta em óbito por insuficiência respiratória ou complicações secundárias às deformidades ósseas (Puel *et al.*, 2024; Fraidenberg; Marcondes, 2023). O óbito ocorre mais frequentemente no período perinatal imediato, sendo 80% na primeira semana; e a sobrevida raramente ultrapassa um ano, geralmente envolvendo suporte intensivo.

Ainda conforme a classificação da OI, a do tipo I confere uma forma mais branda da doença, que geralmente não é detectável ao nascimento. A maioria dos pacientes portadores de OI não deformante clássica tem estatura normal ou quase normal, sendo geralmente alguns centímetros mais baixos que outros parentes e alguém do alvo calculado pela altura dos pais (Marini; Do, 2020). As primeiras fraturas geralmente acontecem quando a criança começa a andar e, principalmente, a cair; mas podem ocorrer ao nascer ou com o uso de fraldas. A frequência de fraturas reduz após a puberdade e volta a aumentar na idade adulta, especialmente na pós-menopausa em mulheres e após a quinta década em homens (Paterson *et al*, 1984). A deficiência auditiva progressiva ocorre em 50% dos adultos com essa forma da doença, inicialmente como perda do tipo condutiva e frequentemente evolui com componente neurossensorial ao longo do tempo (Celin; Steiner; Basel, 2025). Pode-se esperar que esses pacientes tenham uma vida funcional, de forma independente, limitada apenas por uma maior suscetibilidade a fraturas após traumas acidentais (Marini; Do, 2020).

OI tipo III é a forma mais grave da doença compatível com a sobrevivência além da infância. Pacientes afetados pela OI progressivamente deformante geralmente têm seu diagnóstico detectado ao nascimento. Fraturas no período neonatal são comuns e os indivíduos podem evoluir a óbito nas primeiras semanas por insuficiência respiratória. Passado esse período, as crianças podem evoluir com bom prognóstico, embora a grande maioria necessite de assistência para locomover-se, devido à grande suscetibilidade a fraturas e deformidade óssea progressiva. Os ossos longos geralmente apresentam algum grau arqueamento importante e, na maioria das vezes, esses indivíduos necessitam de cadeira de rodas em tempo integral. O crescimento linear é extremamente prejudicado e alguns indivíduos têm a estatura adulta de menos de um metro (Marini; Do, 2020; Van Dijk; Sillence, 2014).

A OI moderada com escleras normais (OI tipo IV) é também referida por diversos autores como OI variável comum com escleras normais, pois pode variar desde casos moderadamente graves a quadros tão leves que podem apresentar dificuldade diagnóstica. A maioria das fraturas segue o padrão de distribuição da OI tipo I: mais comuns antes da puberdade e após a meia-idade. As proporções corporais comumente se aproximam do normal, mas as pernas são curtas para o tronco e pode haver macrocrania relativa. Esses indivíduos podem ter uma vida essencialmente normal, com intervenção médica (Celin; Steiner; Basel, 2025).

O impacto da OI na qualidade de vida (QV) se manifesta em todas as fases da vida. Na infância e adolescência, o funcionamento social, escolar e emocional é reduzido, sendo que o tipo III causa o maior prejuízo físico e educacional. Já na vida adulta, a QV continua globalmente diminuída. Enquanto o tipo III segue associado ao pior funcionamento físico, o tipo I apresenta o maior prejuízo emocional, indicando que a saúde mental não está diretamente ligada à gravidade da doença (Wehrli, Rohrbach; Landolt, 2023). Com o avançar da idade, os pacientes têm maior incidência de fraturas vertebrais ou de quadril debilitantes, sintomas respiratórios e medo de sofrer novas fraturas, que podem se tornar obstáculos ao exercício físico e atividades diárias, prejudicando o funcionamento físico (McDonald *et al*, 2023).

4.6 Diagnóstico

O diagnóstico inicial da OI é frequentemente baseado na apresentação clínica e radiológica, sendo alguns casos de possível diagnóstico no período pré-natal e outros reconhecidos apenas ao nascimento ou na infância (Marini *et al*, 2017). A história de múltiplas fraturas de fragilidade desde a infância, deformidades esqueléticas e retardo no crescimento são as características clínicas mais distintivas para o diagnóstico de OI. Em exames radiográficos, pode haver osteopenia difusa, bem como deformidades ósseas que podem não ser evidentes ao exame físico. A densitometria óssea (DXA) pode ser uma ferramenta útil ao diagnóstico ao revelar uma baixa densidade mineral óssea (DMO) em relação à idade cronológica (Hadad *et al.*, 2022).

A presença de sinais clínicos adicionais, como esclera azulada, facilita a confirmação diagnóstica de OI. A esclera azulada, entretanto, pode ser observada em indivíduos saudáveis, especialmente na infância, e tende a diminuir ou desaparecer com o envelhecimento em pacientes com OI. A perda auditiva progressiva também é um achado compatível com o diagnóstico, embora geralmente se manifeste tardiamente, entre a segunda e a quarta década de vida (Costa *et al.*, 2023).

O diagnóstico de OI é relativamente mais simples e claro em indivíduos com história familiar positiva ou com múltiplas manifestações clínicas clássicas. Entretanto, pode ser desafiador na ausência de antecedentes familiares ou de manifestações extraesqueléticas típicas, sobretudo em casos leves. Nos quadros mais leves de OI, o quadro clínico pode ser facilmente confundido com osteoporose de início precoce

em adultos ou com sinais de abuso físico em crianças. Atualmente, não há consenso estabelecido quanto a critérios clínicos mínimos para o diagnóstico de OI, o que dificulta a sua confirmação em alguns casos (Silva *et al.*, 2023).

O clínico deve suspeitar de OI ao se deparar com fraturas sem trauma associado ou com trauma mínimo na ausência de outros fatores, como outros distúrbios ósseos conhecidos ou trauma não acidental (TNA); deformidades ósseas, principalmente de ossos longos e baixa estatura ou estatura menor que a estatura-alvo prevista, que são as características marcantes da doença. Dependendo do tipo da OI e da idade do paciente, pode ocorrer macrocefalia, fácies triangular, deformidades da parede torácica, cifose e/ou escoliose e outras características secundárias, dentre elas ainda a frouxidão ligamentar, redução da função pulmonar e distúrbios valvares (Celin; Steiner; Basel, 2025; Forlino; Marini, 2020).

Achados radiográficos sugestivos podem variar com a idade do paciente e incluem: fraturas em vários estágios de cura, mais frequentemente dos ossos longos. As fraturas podem envolver as costelas, embora estas sejam muito mais comuns em TNA que em OI. Achados sugestivos de fraturas por compressão (mais comuns em adultos), ossos wormianos e protrusão acetabular intrapélvica também falam a favor do diagnóstico. A DXA revela redução de DMO na maioria dos pacientes, porém seu principal propósito é para o monitoramento da DMO do indivíduo ao longo do tempo (Celin; Steiner; Basel, 2025). A DXA não deve ser aventada em menores de 5 anos, devido à falta de estudos de boa qualidade nesta faixa etária, além da dificuldade técnica de realização do exame sem sedação em crianças, principalmente menores de 4 anos e não é preconizada para o diagnóstico nem para o acompanhamento terapêutico da OI pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2022).

A detecção da OI apresenta maior eficiência e precisão quando avaliada por meio de tomografia computadorizada (TC) em comparação com métodos convencionais de imagem, devido à sua elevada resolução espacial e à capacidade de caracterização detalhada da matriz óssea. A TC pode evidenciar alterações estruturais, tais como redução da DMO, deformidades ósseas e fraturas por insuficiência, além de identificar anomalias no tecido cortical e trabecular, frequentemente subdiagnosticadas por radiografias convencionais. Sua sensibilidade na detecção precoce de alterações ósseas torna-se uma ferramenta valiosa para o diagnóstico diferencial e para a avaliação do grau de gravidade da doença, facilitando intervenções clínicas mais oportunas e direcionadas (Antunes *et al.*, 2023).

Os achados radiológicos característicos da OI letal perinatal incluem mineralização incompleta ou ausente, corpos vertebrais planificados, fêmures extremamente curtos, telescópicos e largos, além de costelas curtas, frisadas e frequentemente em padrão de "bambu". O prognóstico é desfavorável, com mortalidade frequentemente ocorrendo no período perinatal, frequentemente secundária à insuficiência respiratória grave decorrente de hipoplasia pulmonar (Almeida *et al.*, 2023).

Os testes genéticos são a única forma de confirmação diagnóstica definitiva da OI e são particularmente úteis nos casos em que os achados clínicos e radiológicos não são conclusivos. O sequenciamento dos genes COL1A1 e COL1A2 identifica a maioria dos casos, enquanto painéis genéticos e sequenciamento de nova geração permitem uma análise mais ampla e precisa (Cabral *et al.*, 2006; Van Dijk *et al.*, 2012). Quando necessário, o sequenciamento do exoma completo ajuda a diferenciar a OI de outras displasias esqueléticas, e a análise cromossômica por *microarray* detecta variações genéticas estruturais (Lu; Campeau; Lee, 2014). Um estudo brasileiro analisou 30 pacientes e encontrou mutações em COL1A1 e COL1A2 em 47% e 30% dos pacientes, respectivamente, além de alterações em FKBP10 (associado a OI tipo XI), P3H1 (associado a OI tipo VIII) e IFITM5 (OI tipo V). O estudo reforça a importância do diagnóstico molecular para melhor manejo clínico e aconselhamento genético (Trancozo *et al.*, 2019).

Zarate *et al.* (2016) propuseram que, em casos suspeitos de OI e osteogênese fibrosa idiopática, a realização do exame genético seja considerada somente na presença de características clínicas compatíveis com a OI ou em contextos de história familiar positiva para a condição. Por outro lado, em caso de fraturas inexplicadas, diagnóstico de OI não aparente e ausência de outros estigmas de TNA, os testes genéticos parecem ser uma boa saída para nortear o diagnóstico (Byers *et al.*, 2006). Um estudo retrospectivo realizado nos Estados Unidos identificou, através de teste genético, 11 casos de OI em 262 crianças que tiveram suspeita diagnóstica inicial de trauma não acidental ou abuso, 6 delas tendo também suspeita anterior de OI por médicos experientes (Marlowe; Pepin; Byers, 2002), o que pode embasar essa decisão. Porém, isso não condiz com a realidade de muitos países, incluindo o Brasil, em que os testes genéticos não são amplamente disponíveis e/ou não são cobertos pelos planos de saúde ou pelo sistema público de saúde, levando a necessidade de experiência por parte dos profissionais para reconhecer as características da doença.

Em casos graves de OI, a identificação de um caso índice justifica o aconselhamento aos pais. O aconselhamento genético constitui um procedimento de natureza educativa e clínica, cujo objetivo é proporcionar aos indivíduos afetados ou portadores de risco uma compreensão aprofundada acerca das características, mecanismos de herança, bem como das opções de manejo clínico e planejamento reprodutivo relacionados a distúrbios genéticos (Marini; Dang Do, 2020).

4.7 Tratamento

O manejo clínico da OI deve ter como objetivos a redução da incidência de fraturas, reduzir a dor e promover o crescimento, a mobilidade e a independência funcional. Sendo uma doença sistêmica com manifestações esqueléticas e extraesqueléticas, exige um cuidado multidisciplinar que inclua profissionais de diversas áreas, como genética médica, ortopedia, fisioterapia, odontologia, terapia ocupacional, otorrinolaringologia, pneumologia, gastroenterologia e saúde mental e outras especialidades, conforme as necessidades específicas de cada paciente (Rossi; Lee; Marom, 2019; Costa *et al.*, 2023).

Os tratamentos atualmente disponíveis para a OI são predominantemente de suporte sintomático, com ênfase na prevenção e no tratamento de fraturas, além do incremento da DMO. Em casos moderados a graves, cirurgias ortopédicas podem ser necessárias para correção de deformidades ósseas e manejo de fraturas recorrentes. Adicionalmente, os bisfosfonatos (BF) representam uma intervenção farmacológica amplamente utilizada para a melhora da massa óssea e redução da fragilidade óssea associada à condição. A terapia de suporte é individualizada, dependendo da gravidade, do grau de comprometimento e da idade do indivíduo afetado (Chaugule *et al.*, 2025).

Os BF são os principais fármacos utilizados no tratamento da OI, sendo capazes de melhorar a massa e a microarquitetura óssea. O seu mecanismo de ação, após serem depositados na matriz óssea, consiste na indução de apoptose de osteoclastos e na inibição de sua atividade e, conseqüentemente, da reabsorção óssea, porém não interferem na quantidade de colágeno no tecido ósseo, levando a aumento da densidade óssea, porém de qualidade prejudicada. Os efeitos da terapia com BF na OI podem melhorar as deformidades de ossos longos, reduzir a incidência

de compressão vertebral e auxiliar o crescimento, mas não afetam a incidência de escoliose, pois não alteram a frouxidão ligamentar (Marini *et al.*, 2017).

Além disso, os efeitos na redução da incidência de fraturas são inconsistentes entre os estudos, o que pode ser explicado pela redução da qualidade óssea causada pelos BF, o que pode causar aumento da fragilidade óssea, principalmente se o tratamento for prolongado (Marini; Do, 2020; Forlino; Marini, 2020). A longa meia-vida desses fármacos pode gerar o risco de supressão do *turnover* ósseo e prejudicar a consolidação de fraturas e osteotomias (Marini *et al.*, 2017). Pacientes com OI tipo I, que geralmente apresentam mutações quantitativas, tendem a responder melhor com redução na taxa de fraturas; e o tratamento instituído de forma precoce parece ser mais eficaz para esse fim. Esses efeitos são mais bem observados com o uso intravenoso de BF em detrimento do tratamento via oral e podem ser menos eficazes em adultos (Palomo; Vilaça; Lazaretti-Castro, 2017; Marini *et al.*, 2017; Lindahl *et al.*, 2016).

A reabilitação física por meio da fisioterapia é a contribuição mais importante para o funcionamento do indivíduo afetado, sendo recomendada tanto para a recuperação após fraturas ou procedimentos cirúrgicos ortopédicos quanto para a prevenção de deformidades ósseas de ossos longos, escoliose e fraqueza muscular (Lacerda; Pereira; Braga, 2022). Através de exercícios focados na força muscular e amplitude de movimento articular, a maioria dos indivíduos com OI de qualquer tipo pode atingir habilidades suficientes (por exemplo, de transferência) para uma vida independente e sucesso educacional e profissional (Montpetit *et al.*, 2011). Por outro lado, a falta de atividade física pode agravar a fraqueza muscular e a capacidade cardiorrespiratória.

A haste intramedular permanece como um componente fundamental na abordagem terapêutica ortopédica voltada à manutenção do alinhamento anatômico dos membros e à preservação da função motora. Dispositivos internos ou suportes externos utilizados para suporte e estabilização de segmentos ósseos acometidos por deformidades apresentam maior eficácia em casos dos subtipos mais leves de OI associados às mutações nos genes COL1A1 e COL1A2. O objetivo principal da intervenção cirúrgica com implantação de haste é a correção das deformidades dos ossos longos e a redução da incidência de fraturas em membros arqueados. A utilização de haste intramedular é indicada em pacientes com OI moderada a grave, assim como em uma subpopulação de indivíduos com formas leves que apresentam

incapacidade funcional decorrente de fraturas recorrentes ou deformidades progressivas (Celin; Steiner; Basel, 2025).

A gestão terapêutica deve envolver uma abordagem multidisciplinar bem coordenada, tanto no período pré-operatório quanto no pós-operatório, integrando objetivos de reabilitação e considerando as necessidades de dispositivos de assistência, a fim de assegurar um retorno rápido às atividades funcionais e à participação social (Mueller *et al.*, 2018). Apesar das intervenções disponíveis, a OI de evolução deformante pode apresentar progressão de deformidades ao longo do tempo, mesmo na presença de suportes externos ou internos.

4.8 Manejo pelo Sistema Único de Saúde

No contexto brasileiro, o manejo clínico de pacientes com OI é realizado predominantemente em Centros de Referência em Osteogênese Imperfeita (CROI), instituídos pela Portaria GM/MS nº 2.305/2001. Esses centros integram uma equipe multidisciplinar composta por geneticistas, endocrinologistas, fisioterapeutas e ortopedistas, garantindo uma abordagem integral e especializada para o diagnóstico, acompanhamento e tratamento dessa patologia. A regulamentação que estabelece os critérios para a habilitação de instituições como CROI também contempla a implementação do 'Protocolo de Indicação de Tratamento Clínico da Osteogenesis Imperfecta com pamidronato sódico', por meio da Portaria SAS/MS nº 714/2010 e sua revogação pela Portaria SAS/MS nº 1306/2014, posteriormente substituído pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de OI, em 2022, consolidando o padrão atualizado de conduta clínica (Brasil, 2022).

Para o tratamento farmacológico, o PCDT disponibiliza os bisfosfonatos pamidronato (intravenoso) e alendronato (oral), além da associação de carbonato de cálcio e colecalciferol. A indicação para o uso destes medicamentos, de maneira geral, requer um número mínimo de 2 fraturas por ano, fraturas de vértebras ou deformidade óssea, com comprovação radiológica. O pamidronato é indicado em menores de 18 anos e a dose e o intervalo entre aplicações é variável de acordo com a idade. Ele pode ser indicado para maiores de 18 anos, caso haja limitação da via oral. O pamidronato deve ser administrado em hospital ou hospital-dia, em infusão lenta, realizado sob o procedimento 03.03.04.002-5 – Internação para o tratamento medicamentoso da OI. Por sua vez, o alendronato é destinado a adultos com OI dos

tipos III e IV com alterações no metabolismo do cálcio. O alendronato deve ser administrado em dose única semanal de 70 mg, devendo o paciente permanecer em ortostase por pelo menos 30 minutos após o uso do medicamento. O uso de carbonato de cálcio associado ao colecalciferol é indicado para pacientes com mais de 4 anos de idade, uso de bisfosfonato atual e alterações no metabolismo do cálcio (Brasil, 2022).

O ácido zoledrônico, apesar de amplamente utilizado na prática clínica e descrito em estudos como uma alternativa promissora ao pamidronato, com possibilidade de administração em regime ambulatorial e maior efeito a longo prazo em suprimir o *turnover* ósseo (Kumar *et al*, 2023), não possui aprovação em bula para OI e tampouco foi incorporado pelo PCDT. O protocolo atual não recomenda seu uso para crianças, adolescentes ou adultos com OI, por considerar que as evidências disponíveis ainda são insuficientes para comprovar sua superioridade em relação aos demais bisfosfonatos (Brasil, 2022). Esse posicionamento ilustra a distância que, por vezes, se estabelece entre a prática clínica em centros especializados e as diretrizes formais estabelecidas para padronização do cuidado no SUS (Lima; Horovitz, 2014).

A monitorização clínica dos pacientes com OI deve seguir uma periodicidade fundamentada na faixa etária, no tratamento medicamentoso e nos resultados de exames laboratoriais e radiológicos. Segundo as diretrizes estabelecidas, recomenda-se que: crianças até 2 anos de idade sejam avaliadas a cada 2 meses; crianças de 2 a 3 anos, a cada 3 meses; crianças acima de 3 anos, a cada 4 meses; adultos, a cada 6 meses. Na gestão de pacientes com OI dos tipos III e IV, a periodicidade do monitoramento deve também incluir a investigação de manifestações ósseas e extraósseas, tais como deformidades craniovertebrais, perda auditiva, disfunções respiratórias, anomalias oculares, cardiopatias e alterações dentárias. Alterações identificadas devem ser investigadas com exames complementares disponíveis no SUS (Brasil, 2022).

O acompanhamento clínico deve ainda prever a vigilância quanto aos eventos adversos relacionados ao tratamento medicamentoso da OI. Entre esses, destacam-se a síndrome similar à influenza (febre, mialgia, mal-estar, rash cutâneo e vômitos), usualmente ocorrente após a primeira infusão de pamidronato, além de uveíte e insuficiência respiratória em pacientes com menos de 2 anos (Puel *et al.*, 2024).

Em 2008, foi unificado o procedimento de internação hospitalar para tratamento medicamentoso em pacientes com OI. Dados do SIH/SUS indicam que, entre 2015 e

2021, foram autorizadas 6.851 internações hospitalares para esse procedimento em todo o território nacional. A Região Nordeste foi responsável por mais de 37,67% dessas internações, destacando-se como uma das Regiões de maior demanda, segundo análise realizada por Silveira *et al.* (2022).

Em 2020, o Ministério da Saúde criou a Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS), com o objetivo de reunir informações clínicas e laboratoriais sobre pessoas com DR atendidas no País. Coordenada pela Secretaria de Atenção Especializada à Saúde e pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a rede envolve hospitais universitários, centros de referência e laboratórios públicos de diferentes Regiões. O RARAS foi o primeiro esforço nacional estruturado para padronizar o registro de dados de pacientes e integrar informações de serviços especializados, com o intuito de apoiar o planejamento da rede assistencial, o monitoramento epidemiológico e a pesquisa em DR (Félix *et al.*, 2022).

Apesar dos avanços, a consolidação do RARAS ainda enfrenta dificuldades importantes. A rede apresenta registros incompletos e heterogêneos, o que reflete subnotificação de casos e desigualdades regionais na distribuição dos centros participantes (Félix *et al.*, 2022; Oliveira *et al.*, 2024). A integração com outras bases de dados do SUS, como o SIH/SUS e o CNES, ainda é limitada, o que dificulta o uso conjunto das informações para fins de vigilância e avaliação de políticas públicas. Nessas condições, o uso de dados secundários estruturados, como os provenientes do SIH/SUS, torna-se uma alternativa importante para caracterizar o panorama assistencial da OI e contribuir para o fortalecimento da atenção às DR no Brasil.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Tipo de estudo

Trata-se de estudo ecológico descritivo, de abordagem quantitativa e base populacional, desenvolvido a partir da análise de dados secundários.

5.2 Fonte dos dados

Os dados obtidos são secundários e de domínio público, provenientes do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), disponíveis por meio da ferramenta TABNET. Foram utilizadas duas bases de dados: o Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS), utilizado para extrair as informações referentes às Autorizações de Internação Hospitalar (AIHs) e o Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES), para levantar dados acerca dos CROI habilitados no País.

Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) foram utilizados para verificar a população total das Unidades da Federação (UFs) de residência analisadas, durante todo o período analisado: estimativas anuais para 2014-2021, Censo Demográfico 2022 para 2022 e, para 2023, a planilha “Relação da População dos Municípios para publicação no DOU em 2023” (bloco “Brasil e Unidades de Federação”). Os denominadores foram tratados por UF de residência.

5.3 População e período do estudo

A população do estudo foi composta pelo total de AIHs registradas no SIH/SUS em todo o Brasil, cujo código de procedimento foi “Internação para o tratamento medicamentoso da Osteogenesis Imperfecta” (03.03.04.002-5). Foi analisado o período de 1º de janeiro de 2014 a 31 de dezembro de 2023. Foram incluídos todos os registros disponíveis no período selecionado.

5.4 Coleta de dados e variáveis de estudo

A extração dos dados foi realizada por meio da plataforma de acesso público TABNET/DATASUS, considerando o procedimento hospitalar “Internação para o tratamento medicamentoso da Osteogenesis Imperfecta”. Os dados foram coletados de forma agregada por ano, segundo as variáveis de interesse, que incluíram:

- Temporal: ano de internação (2014-2023);
- Geográficas: Região, Unidade da Federação (UF) de residência e UF de internação.
- Assistenciais: total de internações, tempo médio de permanência (em dias) e número de óbitos hospitalares.
- Financeiras: valor total aprovado das AIHs e custo médio por internação (em reais).

O custo médio por internação foi calculado a partir da razão entre o valor total aprovado das AIHs e o número de internações no período correspondente. Os valores financeiros referem-se a valores aprovados no SIH/SUS, reportados em reais correntes, e não foi aplicada correção por inflação.

Foi calculada a taxa média anual de internações por milhão para cada UF de residência e Região brasileira. A taxa foi obtida por meio de *pooling*: as internações (AIH aprovadas) foram somadas para compor o numerador e as populações anuais do IBGE (2014–2023), para compor o denominador em habitantes-anos, antes da divisão. A métrica foi obtida pela equação a seguir:

$$Taxa / 1.000.000_{UF} = \frac{\sum_{2014}^{2023} AIH_{UF}}{\sum_{2014}^{2023} Pop_{UF}} \times 1.000.000$$

As variáveis demográficas (sexo e faixa etária) não puderam ser analisadas em virtude de limitações estruturais das bases públicas do DATASUS. O procedimento específico 03.03.04.002-5 encontra-se disponível apenas na plataforma de Produção Hospitalar do SIH/SUS, a qual não dispõe das variáveis demográficas. Embora essas variáveis estejam disponíveis na plataforma de Morbimortalidade Hospitalar do SIH/SUS, esta base não oferece o código CID-10 Q78.0 (Osteogenesis imperfecta) como opção de filtragem, apresentando apenas categorias mais amplas relacionadas às malformações congênitas do sistema osteomuscular (Q65–Q79). Dessa forma, não foi possível integrar as informações entre as duas plataformas.

Adicionalmente, foi realizado um levantamento na base de dados do CNES em dois momentos distintos – no início (janeiro 2014) e no final do período do estudo (dezembro de 2023) – para identificar o número total e a distribuição por Unidade Federativa dos estabelecimentos habilitados como CROI, sendo realizada a busca pelo código de habilitação 1801. As UFs foram classificadas como com CROI quando apresentaram um ou mais centro em qualquer momento do período e sem CROI quando não apresentaram.

Após a coleta, os dados foram compilados e organizados em uma planilha eletrônica no software Microsoft Excel para posterior análise.

5.5 Análise de dados

A análise dos dados foi descritiva, realizada com o auxílio do software Microsoft Excel. Os resultados foram organizados em tabelas e gráficos de linha e colunas, representando as séries temporais e a distribuição geográfica das internações.

As variáveis categóricas foram apresentadas em números absolutos e percentuais, enquanto as variáveis contínuas foram descritas por medidas de tendência central (média simples).

Para macrorregiões e Brasil, as taxas médias anuais por milhão foram calculadas por *pooling*. Não foram aplicados testes de hipótese, em coerência com o delineamento descritivo.

5.6 Garantias éticas

Por se tratar de uma pesquisa que utiliza exclusivamente dados secundários de domínio público, agregados e anonimizados, que não permitem a identificação individual dos pacientes, o projeto de pesquisa dispensa a submissão e aprovação por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), conforme a Resolução CNS nº 510 de 2016. Todos os princípios éticos de confidencialidade e uso responsável dos dados serão rigorosamente seguidos durante todas as fases da pesquisa.

5.7 Limitações do estudo

Este estudo está sujeito a limitações inerentes ao uso de dados secundários administrativos e outras devido ao assunto de estudo, incluindo:

- risco de sub-registro ou erros de codificação dos procedimentos hospitalares;
- ausência de variáveis clínicas específicas (como tipo de OI, gravidade ou resposta terapêutica);
- não inclusão de internações realizadas fora da rede SUS;
- não inclusão de tratamento de OI ambulatorial;
- impossibilidade de estratificação por sexo e faixa etária devido à ausência de integração entre as bases do SIH/SUS;
- impossibilidade de inclusão de internações de pacientes com OI por outros motivos, como as decorrentes de fraturas, complicações clínicas ou intervenções cirúrgicas, que são registradas sob outros códigos que não particularizam a doença.

Apesar dessas limitações, o uso do SIH/SUS permite uma visão ampla e representativa do perfil das internações hospitalares relacionadas à OI no País, mantendo a relevância do estudo e constituindo uma fonte útil para o planejamento e a avaliação de políticas públicas de saúde voltadas às DR.

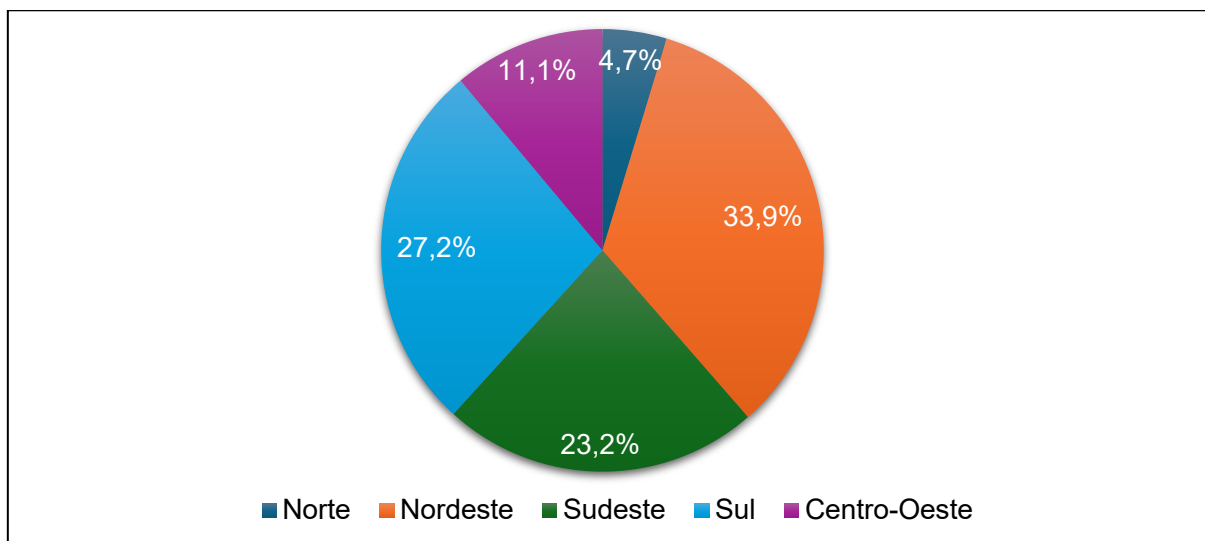
6 RESULTADOS

A análise dos dados do SIH/SUS permitiu a caracterização das internações para o tratamento medicamentoso da OI no Brasil durante o período de 1º de janeiro de 2014 a 31 de dezembro de 2023. Os resultados são apresentados de forma descritiva, abordando a distribuição geográfica, a tendência temporal, os custos associados e os indicadores assistenciais.

6.1 Distribuição geográfica

No período analisado, foram registradas um total de 9.363 internações cujo procedimento principal foi o tratamento medicamentoso da OI. A distribuição por Região brasileira de residência mostrou grande concentração em algumas Regiões. A Região Nordeste foi responsável pelo maior volume de internações, com 3.263 registros, o que corresponde a 33,9% do total nacional. Em segundo lugar, a Região Sul registrou 2.544 internações (27,2%), sendo seguida pela Região Sudeste, com 2.170 internações (23,2%). Em contrapartida, as Regiões Centro-Oeste e Norte apresentaram números consideravelmente menores, com 1.037 (11,1%) e 349 (4,7%) registros, respectivamente. O Gráfico 1 apresenta a distribuição regional das internações em relação ao total nacional no período analisado.

Gráfico 1 – Distribuição geográfica das internações hospitalares por Osteogênese Imperfeita, por Região de residência. Brasil, janeiro de 2014 a dezembro de 2023.



Fonte: Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS); Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES/SUS), 2025. Elaborado pela autora.

Na análise por UF de residência, observa-se a concentração de internações em cinco Estados: Santa Catarina (1.291), Bahia (1.207), Pernambuco (936), Rio de Janeiro (931) e Paraná (853). Por outro lado, alguns Estados não registraram nenhuma internação para este procedimento nos dez anos analisados, como Acre, Amazonas, Amapá e Sergipe. Outros Estados, ainda, apresentaram número ínfimo de internações, como o Mato Grosso do Sul, com 4 internações no período.

A Tabela 1 mostra o número de internações por UF de residência e o número de CROIs habilitados no País. Foram identificados 17 atuais estabelecimentos no CNES. A Região Sudeste detém o maior número (8) deles, sendo cinco destes situados em São Paulo e um inaugurado em 2016 em Minas Gerais, seguida pela Região Nordeste (3) e Sul (3), Centro-Oeste (2) e Norte, com apenas um centro localizado no Estado do Pará. A Região Sudeste e Sul apresentam cobertura em todos os seus Estados, enquanto as Regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste têm respectivamente três, seis e seis Estados desassistidos. Os Estados com CROIs apresentaram maior número de internações, porém mesmo aqueles que carecem destes estabelecimentos apresentaram registros relevantes.

Tabela 1 – Número de internações (AIHs aprovadas) para o tratamento medicamentoso da Osteogênese Imperfeita, número de CROI, população e taxa média anual por milhão segundo Região e Unidade da Federação de residência.

Brasil, janeiro de 2014 a dezembro de 2023.

Região	UF de residência	Internações	Nº de CROI	População total	Taxa média anual por milhão
Norte	RO	71	0	17.418.746	4,08
	AC	0	0	8.452.502	0
	AM	0	0	40.463.503	0
	RR	13	0	5.779.103	2,25
	PA	265	1	83.712.882	3,17
	AP	0	0	7.979.737	0
	TO	90	0	15.443.728	5,83
Total Norte		349	1	179.250.201	2,45
Nordeste	MA	32	0	69.640.884	0,46
	PI	43	0	32.481.109	1,32
	CE	668	1	89.956.697	7,43
	RN	25	0	34.519.075	0,72
	PB	122	0	40.004.239	3,05
	PE	936	1	93.969.143	9,96
	AL	140	0	33.029.885	4,24
	SE	0	0	22.670.714	0
	BA	1.207	1	148.835.569	8,11
Total Nordeste		3.263	3	565.107.315	6,39
Sudeste	MG	282	1 ¹	209.714.314	1,34
	ES	413	1	39.636.035	10,42
	RJ	931	1	167.730.938	5,55
	SP	544	5	451.495.279	1,20
Total Sudeste		2.170	8	868.576.566	2,50
Sul	PR	853	1	113.594.300	7,51
	SC	1.291	1	71.510.031	18,05
	RS	400	1	112.427.018	3,56
Total Sul		2.544	3	297.531.349	8,55
Centro-Oeste	MS	4	0	27.356.042	0,15
	MT	12	0	34.477.134	0,35
	GO	511	0	68.981.164	7,41
	DF	510	2	29.558.069	17,25
Total Centro-Oeste		1.037	2	160.372.409	6,47
Total Brasil		9.363	17	2.070.837.840	4,52

Fonte: Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS); Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES/SUS); Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 2025. Elaborado pela autora.

Nota: AIH – Autorização de Internação Hospitalar; CROI – Centro de Referência em Osteogênese Imperfeita. UF – Unidades da Federação; siglas segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

¹O CROI de Minas Gerais foi registrado no CNES em abril de 2016, durante o período da pesquisa.

Na Tabela 1, também é possível observar a taxa média anual de internações por milhão de habitantes, para cada UF de residência e Região correspondente. Considerando o denominador agregado em habitantes-anos, a taxa média anual brasileira foi de 4,52 internações por milhão de habitantes no período analisado. As taxas regionais por *pooling* constam na Tabela 1. As maiores taxas foram observadas em Santa Catarina (18,05), Distrito Federal (17,25) e Espírito Santo (10,42). Sob o escopo regional, o Sul teve a maior taxa dentre as cinco Regiões brasileiras, com 8,55 internações por milhão de habitantes no período analisado.

Na comparação por presença de CROIs, as UFs de residência com CROI concentraram 88,7% das internações e apresentaram maior taxa média anual por milhão que as sem CROI (5,15 *versus* 2,32), conforme a Tabela 2.

Tabela 2 – Internações (AIH aprovadas) para o tratamento medicamentoso da Osteogênese Imperfeita e taxa média por milhão de habitantes/ano por presença de CROI. Brasil, janeiro de 2014 a dezembro de 2023.

Grupo	Número de UFs	Internações	População total	Taxa média anual por milhão
Com CROI	12	8.300	1.612.140.275	5,15
Sem CROI	15	1.063	458.697.565	2,32
Total	27	9.363	2.070.837.840	4,52

Fonte: Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS); Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES/SUS); Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 2025. Elaborado pela autora.

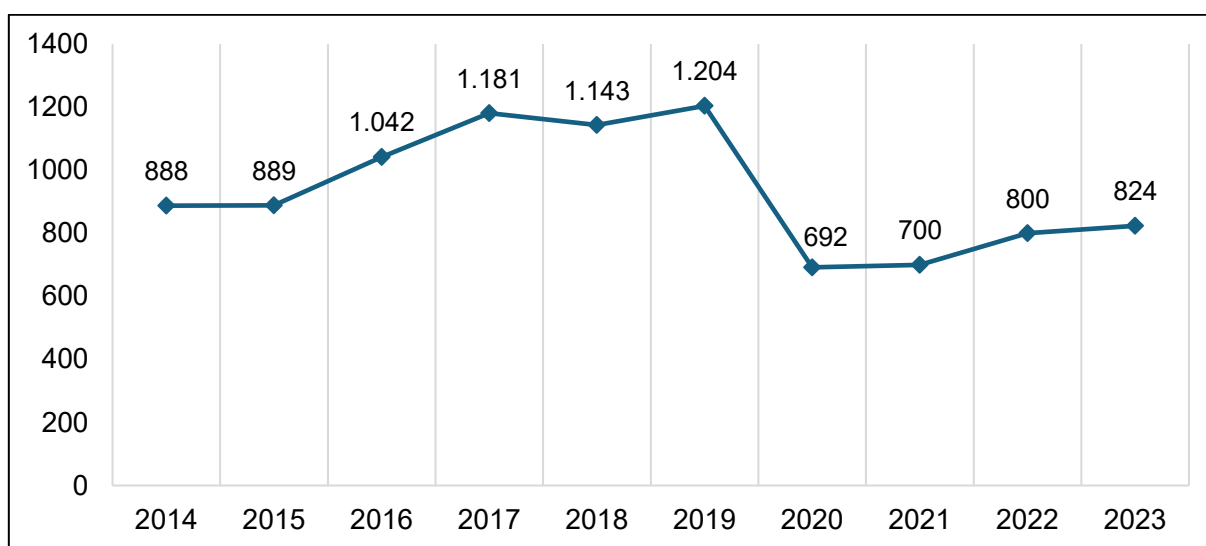
Nota: AIH – Autorização de Internação Hospitalar; CROI – Centro de Referência em Osteogênese Imperfeita. UF – Unidades da Federação.

Ademais, na análise por UF de internação, não houve internações para o tratamento medicamentoso da OI em Estados sem CROI. Do total de 9.363 internações, a maioria ocorreu no Nordeste, com 3.183 (33,9%) registros, sendo 1.272 (13,6%) em Pernambuco; 1.134 (12,1%) na Bahia; e 777 (8,3%) no Ceará. A Região Sul veio em segundo lugar, com 2.553 (27,3%) registros: 1.285 (13,7%) em Santa Catarina; 868 (9,3%) no Paraná; e 400 (4,3%) no Rio Grande do Sul. O Sudeste teve 2.173 (23,2%) internações no período analisado, com 1.008 (10,8%) ocorrendo no Rio de Janeiro; 553 (5,9%) em São Paulo; 542 (5,7%) no Espírito Santo; e 70 (0,7%) em Minas Gerais. O Centro-Oeste teve 1.363 (14,6%) registros, no Distrito Federal. Por fim, 91 internações (1%) ocorreram na Região Norte, no Pará.

6.2 Análise temporal

A análise temporal das internações anuais para o tratamento da OI, apresentada no Gráfico 2, mostra um comportamento geral de crescimento dos valores registrados entre 2014 e 2019. O período iniciou com 888 internações, em 2014, atingindo o pico da série em 2019, com 1.204 registros. No entanto, em 2020, observou-se queda abrupta de 42,5%, resultando em 692 internações, o menor valor registrado em todo o período. Nos anos subsequentes (2021-2023), houve recuperação gradual do número de internações, embora os valores não tenham retornado aos níveis anteriores a 2020. O ano de 2023 encerrou com 824 registros.

Gráfico 2 – Comportamento do número de internações (AIHs aprovadas) para o tratamento medicamentoso da Osteogênese Imperfeita. Brasil, janeiro de 2014 a dezembro de 2023.



Fonte: Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), 2025. Elaborado pela autora.

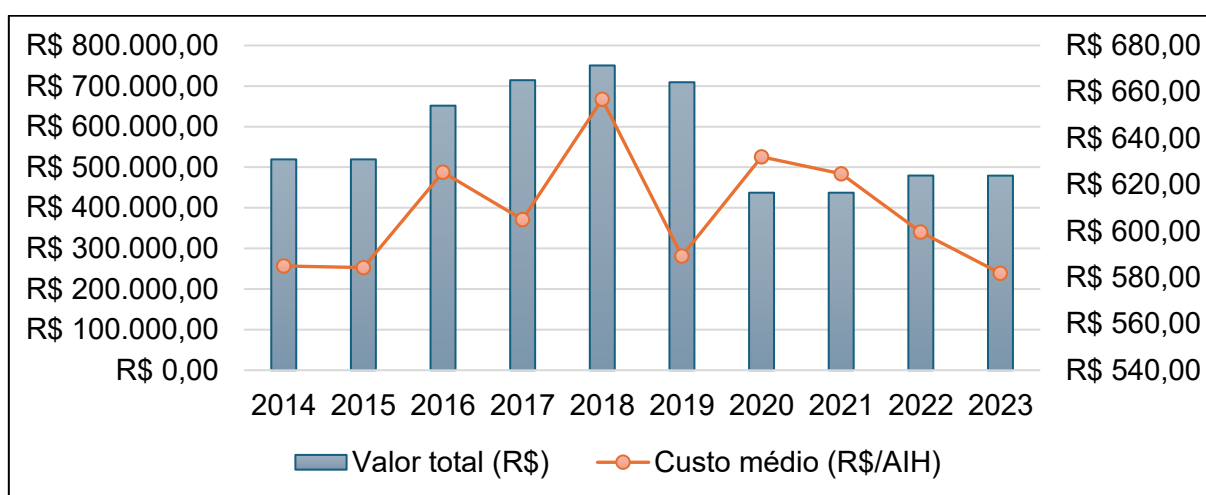
Nota: AIH – Autorização de Internação Hospitalar.

6.3 Custo das internações

O valor total aprovado pelo SUS para as 9.363 internações no período de 2014 a 2023 somou aproximadamente R\$ 5,7 milhões no período. A evolução do custo total anual acompanhou o padrão observado no número de internações, conforme ilustrado no Gráfico 3. O dispêndio atingiu seu ponto máximo em 2018, com cerca de R\$ 750 mil, com valor semelhante em 2019, cerca de R\$ 709 mil, seguido de queda

expressiva em 2020, para pouco mais de R\$ 437 mil. O custo médio por internação, calculado para todo o período, foi em torno de R\$ 600. A análise anual deste indicador não revelou um comportamento claro de aumento ou queda, apresentando flutuações ao longo dos dez anos. O maior e menor valor registrado ocorreram respectivamente em 2018 (R\$ 656,79) e 2023 (R\$ 591,75), apresentando variação total absoluta de R\$ 65,04.

Gráfico 3 – Custo total e custo médio das internações hospitalares por Osteogênese Imperfeita. Brasil, janeiro de 2014 a dezembro de 2023.



Fonte: Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), 2025. Elaborado pela autora.

A Tabela 3 apresenta a distribuição dos custos hospitalares relacionados ao tratamento medicamentoso da OI por macrorregião brasileira. Observa-se maior concentração de despesas nas Regiões Nordeste, Sul e Sudeste, que também registraram os maiores volumes de internações. O custo médio por internação foi ligeiramente superior nas Regiões Sudeste (R\$ 624,64) e Sul (R\$ 620,70), enquanto o menor valor foi observado no Centro-Oeste (R\$ 588,28). De modo geral, as diferenças regionais de custo médio foram pequenas, com relativa homogeneidade no valor médio das AIHs aprovadas.

Tabela 3 – Custos hospitalares das internações para tratamento medicamentoso da Osteogênese Imperfeita, por Região. Brasil, janeiro de 2014 a dezembro de 2023.

Região	Valor total (R\$)	Custo médio por internação (R\$/AIH)
Norte	256.183,79	583,56
Nordeste	1.937.499,70	610,62
Sudeste	1.355.463,42	624,64
Sul	1.579.066,04	620,70
Centro-Oeste	610.046,47	588,28
Total	5.738.259,42	612,87

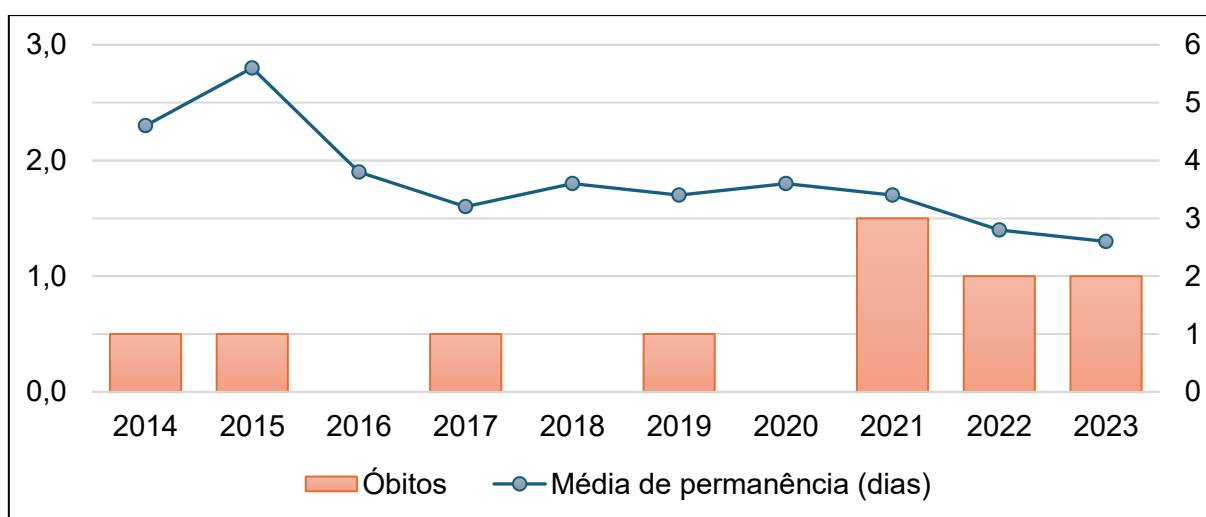
Fonte: Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), 2025. Elaborado pela autora.

Nota: AIH – Autorização de Internação Hospitalar.

6.4 Média de permanência e mortalidade hospitalar

Os indicadores assistenciais estão ilustrados no Gráfico 4. A média de permanência hospitalar foi de 1,8 dia, com pouca variação e tendência geral de queda durante a década analisada, com maior valor registrado em 2015 (2,8) e menor em 2023 (1,3).

Gráfico 4 - Média de permanência e número de óbitos hospitalares por Osteogênese Imperfeita. Brasil, janeiro de 2014 a dezembro de 2023.



Fonte: Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), 2025. Elaborado pela autora.

Quanto à mortalidade hospitalar, foi registrado um total de 11 óbitos entre as 9.363 internações nos dez anos analisados, gerando uma taxa de mortalidade de 0,12%. A maior parte dos óbitos (7) ocorreu nos últimos três anos (2021-2023). O Gráfico 4 apresenta a distribuição dos óbitos no período.

A análise dos indicadores assistenciais por macrorregião (Tabela 4) evidenciou médias de permanência hospitalar semelhantes, variando de 1,0 a 2,1 dias, revelando um perfil de cuidado de curta duração. A mortalidade hospitalar foi baixa em todas as Regiões. Observou-se discreta concentração de registros no Nordeste (n = 6), sem diferenças expressivas entre as Regiões quando ajustada pelo número de internações (taxa de mortalidade).

Tabela 4 – Indicadores assistenciais das internações hospitalares para tratamento medicamentoso da Osteogênese Imperfeita, segundo Região. Brasil, janeiro de 2014 a dezembro de 2023.

Região	Média de permanência (dias)	Óbitos	Mortalidade (%)
Norte	2,0	0	0,00
Nordeste	1,8	6	0,19
Sudeste	2,1	3	0,14
Sul	1,9	0	0,00
Centro-Oeste	1,0	2	0,19
Total	1,8	11	0,12

Fonte: Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), 2025. Elaborado pela autora.

7 DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo caracterizar as internações hospitalares para tratamento medicamentoso da OI no Brasil, no período de 2014 a 2023, com ênfase na distribuição geográfica, custos e indicadores assistenciais. Os resultados evidenciaram concentração de registros nas Regiões Nordeste, Sul e Sudeste, que juntas responderam por mais de 80% das internações no País. Essa distribuição reflete o padrão de desigualdade regional historicamente observado na oferta de serviços especializados em DR no Sistema Único de Saúde (SUS).

A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (Brasil, 2014) estabelece diretrizes para a estruturação da rede de atenção e a criação de centros de referência. Entretanto, a implementação ocorre de forma heterogênea, os fluxos ainda são pouco integrados, há maior concentração de Serviços de Referência em Doenças Raras, geneticistas e programas de residência em Genética Médica no Sudeste e Sul, o que se traduz em maior disponibilidade de serviços especializados e acesso desigual ao diagnóstico e ao manejo de DR no restante do País (Cunico; Vicente; Leite, 2023; Horovitz; Félix; Ferraz, 2024). Os resultados deste estudo corroboram com essa realidade: UFs com CROI exibiram utilização mais expressiva e a realização do procedimento permaneceu restrita a Estados com centros habilitados.

As UFs com CROI apresentaram maior utilização, com taxa média anual por milhão superior às sem CROI (5,15 vs 2,32/1.000.000/ano), refletindo acesso e uso da capacidade instalada em serviços especializados, e não maior incidência da doença. No agregado regional, o Sul apresentou a maior taxa (8,55/1.000.000/ano), possivelmente associada à maior densidade de recursos especializados (Oliveira *et al.*, 2024), enquanto o Nordeste concentrou o maior volume absoluto, provavelmente em razão de sua população numerosa e alta captação regional, porém com taxa média anual menor (6,39) do que o Sul e o Centro-Oeste (6,47), reforçando que o volume e a maior utilização do serviço têm comportamentos distintos.

Ademais, embora residentes de UFs sem CROI apareçam na contagem por UF de residência, a análise por UF de internação evidenciou realização restrita aos Estados com centros, indicando deslocamento interestadual e dependência de fluxos regulados para execução do procedimento. Tal achado pode sugerir vazios assistenciais e barreiras geográficas que podem ampliar tempo de espera e risco de

descontinuidade do cuidado. Esse formato pode ainda estar contido nos custos familiares, pois o deslocamento e o tempo fora do trabalho podem se converter em despesas não médicas e perda de renda, com relatos nacionais de gastos onerosos e necessidade de empréstimos, como descrito no estudo de Pinto *et al.* (2019). Esses achados sustentam a necessidade de expansão de CROI e de pactuação de fluxos interestaduais, visando reduzir deslocamentos e assegurar equidade de acesso (Félix *et al.*, 2022; Oliveira *et al.*, 2024).

O comportamento do número de internações ao longo do período analisado se apresentou de maneira distinta em três momentos. No período de 2014 a 2019, há um crescimento ascendente do uso do procedimento, compatível com o provável amadurecimento dos fluxos de referência no SIH/SUS. Em 2020, ocorreu queda abrupta dos registros, em consonância com a suspensão e o adiamento de procedimentos eletivos no País durante a pandemia de COVID-19 (Frio *et al.*, 2022), conforme também orientações técnicas da ANVISA que priorizaram urgências e adiaram procedimentos eletivos (Brasil, 2020). A partir de 2021 a 2023, há recuperação gradual e parcial dos valores pré-pandemia, porém sem efetivamente atingi-los. Nesse intervalo, a publicação do PCDT de OI contribui para padronização de condutas e pode ter auxiliado a regularização das agendas; contudo, seu efeito pleno sobre o volume registrado tende a ser gradual e ainda incipiente dentro da série analisada (Brasil, 2022). Desde 2023, o Ministério da Saúde reconhece a demanda reprimida durante a pandemia e implantou o Programa Nacional de Redução das Filas (PNRF) (Brasil, 2023).

As análises financeiras mostraram relativa homogeneidade no custo médio por internação entre as macrorregiões, com pequenas variações, em torno de R\$ 600,00 por AIH. No SIH/SUS, a remuneração é definida por tabela nacional única, o que explica a semelhança do custo médio por AIH entre Regiões. O procedimento específico para OI está padronizado no SIGTAP com o código 03.03.04.002-5 – Internação para o tratamento medicamentoso da OI. Em 2025, por exemplo, a Tabela SUS registra R\$ 564,96 para esse código. Assim, as diferenças observadas no gasto total decorrem principalmente do volume de internações, e não de variação de valor unitário (Brasil, 2022).

Em relação aos indicadores assistenciais, observou-se permanência hospitalar curta e mortalidade intra-hospitalar muito baixa, compatíveis com internações eletivas breves para infusão em serviços especializados, como previsto no PCDT OI

(administração intravenosa lenta em hospital/hospital-dia) (Brasil, 2022). Protocolos com pamidronato intravenoso descrevem infusões curtas e seguras, com boa segurança e sem eventos graves relevantes, o que viabiliza manejo em hospital-dia e estadias muito curtas, de até 3 dias (Choi; Shin; Yoo, 2007; Arundel; Borg, 2023).

Este estudo apresenta limitações inerentes ao uso de dados secundários administrativos do SIH/SUS. Por ser um sistema voltado ao faturamento de internações e não à pesquisa, está sujeito a sub-registro e erros de codificação, não dispõe de validação clínica individual e não permite controle de confundidores. A unidade de análise é a AIH, e não o indivíduo, o que impede identificar readmissões dos mesmos pacientes. Além disso, diferenças de registro entre serviços e UFs e atualizações operacionais podem gerar quebras artificiais e afetar a comparabilidade temporal. Adicionalmente, não foi possível caracterizar a população analisada por sexo, faixa etária ou fenótipo, nem analisar o conjunto de internações gerais por OI (como por complicações clínicas ou cirurgias ortopédicas). Por isso, não foi possível estimar a taxa de mortalidade geral associada à OI, foi avaliada apenas a série do procedimento específico de “internação para o tratamento medicamentoso da OI”. O estudo também não captura internações ocorridas fora do SUS. Ademais, regimes ambulatoriais de tratamentos com bisfosfonatos não são captados pelo SIH/SUS, o que pode subestimar o número de internações em períodos de maior uso ambulatorial.

8 CONCLUSÃO

Conclui-se que a assistência hospitalar destinada ao tratamento medicamentoso da osteogênese imperfeita no Brasil apresenta desigualdades regionais, possivelmente relacionadas à concentração de serviços especializados em determinadas unidades federativas. Esses achados ressaltam a importância da organização da rede de atenção às doenças raras e da adequada distribuição de serviços de referência no território nacional. A ampliação e a descentralização dos CROI, aliadas à pactuação de fluxos assistenciais e à qualificação dos sistemas de informação, podem contribuir para maior equidade e para o fortalecimento da rede de atenção às doenças raras no SUS.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, P. M. *et al.* A INTERVENÇÃO DA FISIOTERAPIA PEDIÁTRICA NO TRATAMENTO DA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA–REVISÃO INTEGRATIVA. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [s. l.], v. 5, n. 5, p. 3492-3507, 2023. DOI: 10.36557/2674-8169.2023v5n5p3492-3507. Disponível em: <https://bjih.s.emnuvens.com.br/bjih/article/view/919>. Acesso em: 28 abr. 2025
- ALVES, L. F. *et al.* Osteoporose: fisiopatologia das alterações histológicas do tecido ósseo e prevenção com atividade física. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, [s. l.], v. 2, n. 4, p. 9-9, 2021. DOI: 10.51161/rem.s/2717. Disponível em: <http://editoraime.com.br/revistas/index.php/rem.s/article/view/2717>. Acesso em: 03 mar. 2025.
- ANTUNES, L. P. M. *et al.* Resultados timpanométricos em um grupo de pacientes com osteogênese imperfeita: análise de acordo com faixa etária. **Encontro Internacional de Audiologia (38.: 2023: Florianópolis, SC). Anais científicos-2023**. São Paulo: ABA, 2023. DOI: 10.69849/revistaft/ra10202503131905. Disponível em: <https://revistaft.com.br/osteogenese-imperfeita-uma-analise-abrangente/>. Acesso em: 25 abr. 2025.
- ARECO, K. N. *et al.* Operational Challenges in the Use of Structured Secondary Data for Health Research. **Front Public Health**, [s. l.], v. 9, n. 642163, 2021. DOI: 10.3389/fpubh.2021.642163. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2021.642163/full>. Acesso em: 28 set. 2025.
- ARUNDEL, P.; BORG, S. A. Early Life Management of Osteogenesis Imperfecta. **Current Osteoporosis Reports**, [s. l.], v. 21, n. 6, p. 779-786, 2023. DOI: 10.1007/s11914-023-00823-5. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11914-023-00823-5>. Acesso em: 29 jul. 2025.
- BARBOSA-BUCK, C. O. *et al.* Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. **American Journal of Medical Genetics**, [s. l.], v. 158A, n. 5, p. 1038-1045, 2012. DOI: 10.1002/ajmg.a.35246. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35246>. Acesso em: 14 nov. 2024.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA nº 06/2020**: orientações para a prevenção e o controle das infecções pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) em procedimentos cirúrgicos. Revisada em 30 mar. 2021. Brasília: ANVISA, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/2020/nota-tecnica-06-2020-gvims-ggtes-anvisa.pdf/view>. Acesso em: 14 out. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteogênese Imperfeita**. Portaria Conjunta nº 17, de 8 set. 2022. Brasília, DF: Ministério de Saúde, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/osteognese_imperfeita.pdf/view. Acesso em: 27 jul. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. **SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS**. Brasília: Ministério da Saúde, [s. d.]. Disponível em: <https://sigtap.datasus.gov.br/>. Acesso em: 23 mai. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 90, de 3 de fevereiro de 2023. **Institui o Programa Nacional de Redução das Filas de Cirurgias Eletivas, Exames Complementares e Consultas Especializadas**. Brasília: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/legislacao/portaria-gm-ms-no-90-de-3-de-fevereiro-de-2023/view>. Acesso em: 14 out. 2025.

BYERS, P. H. *et al.* Genetic evaluation of suspected osteogenesis imperfecta (OI). **Genetics in Medicine**, [s. l.], v. 8, n. 6, p. 383–388, 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3110960/>. Acesso em: 14 nov. 2024.

CABRAL, W. A. *et al.* Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. **Nature Genetics**, [s. l.], v. 39, n. 3, p. 359–365, 2007. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ng1968>. Acesso em: 16 fev. 2025.

CHAUGULE, S. *et al.* Comprehensive Review of Osteogenesis Imperfecta: Current Treatments and Future Innovations. **Human Gene Therapy**, [s. l.], v. 36, n. 5-6, p. 597-617, 2025. DOI: 10.1089/hum.2024.191. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/hum.2024.191>. Acesso em: 05 fev. 2025.

CELIN, M. R.; STEINER, R. D.; BASEL, D. COL1A1/2-Related Osteogenesis Imperfecta. In: ADAM, M. P. *et al.* (org.). **GeneReviews** [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, 2005– [Atualizado em 2025]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1295/>. Acesso em: 10 abr. 2025.

CHETTY, M.; ROOMANEY, I. A.; BEIGHTON, P. The evolution of the nosology of osteogenesis imperfecta. **Clinical Genetics**, [s. l.], v. 99, n. 1, 42-52, 2020. DOI: 10.1111/cge.13846. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cge.13846>. Acesso em: 28 abr. 2025.

CHOI, J.; SHIN, Y.; YOO, H. Short-term Efficacy of Monthly Pamidronate Infusion in Patients with Osteogenesis Imperfecta. **Journal of Korean Medical Science**, [s. l.], v. 22, n. 2, p. 209-212, 2007. DOI: 10.3346/jkms.2007.22.2.209. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2693583/>. Acesso em: 25 set. 2024.

COSTA, L. R. *et al.* Zumbido em pacientes com perda auditiva e diagnóstico de osteogênese imperfeita. **Encontro Internacional de Audiologia (38.: 2023: Florianópolis, SC). Anais científicos-2023**. São Paulo: ABA, 2023. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/265847>. Acesso em: 14 mar. 2025.

CUNICO, C.; VICENTE, G.; LEITE, S. N. Initiatives to promote access to medicines after publication of the Brazilian Policy on the Comprehensive Care of People with Rare Diseases. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [s. l.], v. 18, n. 259, 2023. DOI: 10.1186/s13023-023-02881-5. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13023-023-02881-5>. Acesso em: 28 set. 2025.

DHARMALINGAM, M.; SAM, J. E. Osteogenesis Imperfecta. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 21, n. 6, p. 903-908, 2017. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_220_17. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5729682>. Acesso em: 12 out. 2024.

DINULESCU, A. *et al.* New Perspectives of Therapies in Osteogenesis Imperfecta—A Literature Review. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 13, n. 4, p. 1065, 2024. DOI: 10.3390/jcm13041065. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/4/1065>. Acesso em: 02 fev. 2025.

FÉLIX, T. M. *et al.* Epidemiology of rare diseases in Brazil: protocol of the Brazilian Rare Diseases Network (RARAS-BRDN). **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 84. 2022. DOI: 10.1186/s13023-022-02254-4. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8867447/>. Acesso em: 01 out. 2025.

FERREIRA, H. C. M. *et al.* OSTEOGÊNESE IMPERFEITA E TUMORES ÓSSEOS COMO MECANISMO DE DOR E O AUXÍLIO FISIOTERAPÊUTICO. **Revista Liberum accessum**, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 1-8, 2022. Disponível em: <https://revista.liberumaccesum.com.br/index.php/RLA/article/view/129/189>. Acesso em: 06 mar. 2025.

FRAIDENBERG, M. R. L.; MARCONDES, A. L. Osteogênese imperfeita. In: **XII JORNACITEC – Jornada Científica e Tecnológica**. São Paulo, 2023. Disponível em: <http://jornacitec.fatecbt.edu.br/index.php/XIIJTC/XIIJTC/paper/view/2973>. Acesso em: 09 jun. 2025.

FRIO, G. S. *et al.* The disruption of elective procedures due to COVID-19 in Brazil in 2020. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 12, n. 10942, 2022. DOI: 10.1038/s41598-022-13746-5. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-13746-5>. Acesso em: 25 set. 2025.

FORLINO, A.; MARINI, J. C. Osteogenesis imperfecta. **The Lancet**, [s. l.], v. 387, n. 10028, p. 1657-1671, 2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00728-X. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)00728-X/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)00728-X/abstract). Acesso em: 21 jun. 2025.

HADAD, B. C. P. *et al.* OSTEOGÊNESE IMPERFEITA–DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL E QUALIDADE DE VIDA RELATO DE EXPERIÊNCIA NA CIDADE DE RIO

BRANCO-ACRE. **DêCiência em Foco**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 71-82, 2022. Disponível em: <https://revistas.uninorteac.edu.br/index.php/DeCienciaemFoco0/article/view/144>. Acesso em: 12 abr. 2025.

HANEY, S. *et al.* Evaluating Young Children With Fractures for Child Abuse: Clinical Report. **American Academy of Pediatrics**, [s. l.], v. 155, n. 2, e2024070074, 2025. DOI: 10.1542/peds.2024-070074. Disponível em: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/155/2/e2024070074/200638/Evaluating-Young-Children-With-Fractures-for-Child>. Acesso em: 30 jun. 2025.

HALL, John E.; HALL, Michael E. **Guyton & Hall: tratado de fisiologia médica**. 14. ed. Rio de Janeiro: GEN/Guanabara Koogan, 2021.

HOROVITZ; D. D. G.; FÉLIX, T. M.; FERRAZ, V. E. F. Medical Genetics in Brazil in the 21st Century: A Thriving Specialty and Its Incorporation in Public Health Policies. **Genes**, [s. l.], v. 15, n. 8, p. 973, 2024. DOI: 10.3390/genes15080973. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4425/15/8/973>. Acesso em: 04 set. 2025.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo Demográfico 2022: panorama — população residente por Unidade da Federação**. Rio de Janeiro: IBGE, 2023. Disponível em: <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>. Acesso em: 04 jun. 2025.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **SIDRA: Tabela 6579 — População residente estimada, por Unidade da Federação (1º de julho), 2014–2021**. Rio de Janeiro: IBGE, 2023. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/Tabela/6579>. Acesso em: 04 jun. 2025.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Relação da população dos municípios para publicação no DOU em 2023: B**. Rio de Janeiro: IBGE, 2023. Disponível em: https://ftp.ibge.gov.br/Informacoes_Gerais_e_Referencia/Relacao_da_Populacao_do_s_Municipios_para_publicacao_no_DOU_em_2023/POP_TCU_2023_Brasil_e_UFs_POP2022_Malha2023.pdf. Acesso em: 04 jun. 2025.

KUMAR, A. *et al.* Zoledronic Acid Treatment in Infants and Toddlers with Osteogenesis Imperfecta is Safe and Effective: A Tertiary Care Centre Experience. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 27, n. 3, 2023. DOI: 10.4103/ijem.ijem_268_22. Disponível em: https://journals.lww.com/indjem/fulltext/2023/05000/Zoledronic_Acid_Treatment_in_Infants_and_Toddlers.12.aspx. Acesso em: 04 jun. 2025.

LACERDA, A. C.; PEREIRA, G. A.; BRAGA, D. M. FISIOTERAPIA AQUÁTICA NA OSTEOGENESE IMPERFEITA: OBJETIVOS TERAPÊUTICOS E EVOLUÇÃO DA FUNCIONALIDADE. **Revista CIF BRASIL**, [São Paulo], v. 14, n. 2, p. 18-33, 2022. DOI: 10.4322/CIFBRASIL.2022.005. Disponível em: <https://doi.editoracubo.com.br/10.4322/CIFBRASIL.2022.005>. Acesso em: 30 abr. 2025.

LIMA, M. A. F. D.; HOROVITZ, D. D. G. Contradições das políticas públicas voltadas para doenças raras: o exemplo do Programa de Tratamento da Osteogênese Imperfeita no SUS. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s. l.], n. 19, v. 2, p. 475-480, 2014. DOI: 10.1590/1413-81232014192.15582012

LINDAHL, K. *et al.* Decreased fracture rate, pharmacogenetics and BMD response in 79 Swedish children with osteogenesis imperfecta types I, III and IV treated with Pamidronate. **Bone**, [s. l.], v. 87, p. 11–18, 2016. DOI: 10.1016/j.bone.2016.02.015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S8756328216300412>. Acesso em: 17 fev. 2025.

LU, J. T.; CAMPEAU, P. M.; LEE, B. H. Genotype–Phenotype Correlation — Promiscuity in the Era of Next-Generation Sequencing. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 7, p. 593–596, 2014. DOI: 10.1056/NEJMp1400788. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25119605>. Acesso em: 14 mar. 2025.

MARINI, J. C. *et al.* Osteogenesis imperfecta. **Nature Reviews Disease Primers**, [s. l.], v. 3, n. 1, 2017– [Atualizado em 2020]. DOI: 10.1038/nrdp.2017.52. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp201752>. Acesso em: 05 jun. 2025.

MARLOWE, A.; PEPIN, M. G.; BYERS, P. H. Testing for osteogenesis imperfecta in cases of suspected non-accidental injury. **Journal of Medical Genetics**, [s. l.], v. 39, n. 6, p. 382–386, 2002. DOI: 10.1136/jmg.39.6.382. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1735162>. Acesso em: 16 out. 2024.

MAROM, R.; RABENHORST, B. M.; MORELLO, R. Osteogenesis imperfecta: an update on clinical features and therapies. **European Journal of Endocrinology**, [s. l.], v. 183, n. 4, p. 95-106, 2020. DOI: 10.1530/EJE-20-0299. Disponível em: <https://academic.oup.com/ejendo/article-abstract/183/4/R95/6653693>. Acesso em: 28 set. 2025.

MCDONALD, D. *et al.* Systematic review of health related-quality of life in adults with osteogenesis imperfecta. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 36, 2023. DOI: 10.1186/s13023-023-02643-3. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13023-023-02643-3>. Acesso em: 23 out. 2024.

MONTPETIT, K. *et al.* Activities and participation in young adults with Osteogenesis Imperfecta. **Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 13–22, 2011. DOI: 10.3233/PRM-2011-0149. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.3233/PRM-2011-0149>. Acesso em: 11 mai. 2025.

MOTA, M. A. G. *et al.* Características clínico-funcionais de indivíduos com osteogênese imperfeita. **Movimenta**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 254–264, 2021. Disponível em: <https://www.revista.ueg.br/index.php/movimenta/article/view/9622>. Acesso em: 27 abr. 2025.

MOTA, N. L. et al. Embriologia e histofisiologia do tecido ósseo: revisão de literatura e bases histofisiológicas das principais doenças ósseas metabólicas. **Boletim do Centro de Biologia da Reprodução**, Juiz de Fora, v. 27, n.1/2, p.27-32, 2008. Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/boletimcbr/article/view/17023>. Acesso em: 20 mai. 2024.

MUELLER, B. *et al.* Consensus statement on physical rehabilitation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 158, 2018. DOI: 10.1186/s13023-018-0905-4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6131938/>. Acesso em: 10 jul. 2025.

NAOMI, R.; RIDZUAN, P. M.; BAHARI, H. Current Insights into Collagen Type I. **Polymers**, [s. l.], v. 13, n. 16, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC8399689/>. Acesso em: 10 out. 2024.

OLIVEIRA, B. M. *et al.* Epidemiological characterization of rare diseases in Brazil: A retrospective study of the Brazilian Rare Diseases Network. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [s. l.], v. 19, n. 1, 405, 2024. DOI: 10.1186/s13023-024-03392-7. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11523578/>. Acesso em: 01 out. 2025.

OLIVEIRA, D. R.; ANDRADE, L. R. Osteogenesis Imperfecta: literature review. **Brazilian Journal of Health Review**, [s. l.] v. 7, n. 1, p. 2471-2476, 2024. DOI: 10.34119/bjhrv7n1-197. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/66591>. Acesso em: 23 abr. 2025.

PALOMO, T.; VILAÇA, T.; LAZARETTI-CASTRO, M. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity**, [s. l.], v. 24, n. 6, p. 381–388, 2017. DOI: 10.1097/MED.0000000000000367. Disponível em: https://journals.lww.com/co-endocrinology/fulltext/2017/12000/osteogenesis_imperfecta__diagnosis_and_treatm ent.2.aspx. Acesso em: 17 fev. 2025.

PANZARU, M. C. *et al.* Classification of osteogenesis imperfecta: Importance for prophylaxis and genetic counseling. **World Journal of Clinical Cases**, [s. l.], v. 11, n. 12, p. 2604–2620, 2023. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i12.2604. Disponível em: <https://www.wjgnet.com/2307-8960/full/v11/i12/2604.htm>. Acesso em: 12 out. 2024.

PATERSON, C. R.; MCALLION, S.; STELLMAN, J. L. Osteogenesis Imperfecta after the Menopause. **New England Journal of Medicine**, v. 310, n. 26, p. 1694–1696, 1984. DOI: 10.1056/NEJM198406283102602. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198406283102602>. Acesso em: 17 out. 2024.

PINTO, M. *et al.* Cuidado complexo, custo elevado e perda de renda: o que não é raro para as famílias de crianças e adolescentes com condições de saúde raras. **Cadernos de Saúde Pública** [internet], [s. l.], v. 35, n. 9, 2019. DOI: 10.1590/0102-311X00180218. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/4x8nCSrGmpHRwjqxpMJnY4r/>. Acesso em: 13 set. 2025.

PUEL, A. N. *et al.* Epidemiological profile of patients with osteogenesis imperfecta assisted at a reference children's hospital in Brazil. **Cuadernos de Educación y Desarrollo**, [s. l.], v. 16, n. 10, p. e5790-e5790, 2024. DOI: 10.55905/cuadv16n10-034. Disponível em: <https://ojs.cuadernoseducacion.com/ojs/index.php/ced/article/view/5790>. Acesso em: 20 jun. 2025.

RIBEIRO, V. C. C. **Osteogênese imperfeita: novas tecnologias na prevenção de fraturas – uma revisão de literatura.** Dissertação de Mestrado — Universidade Federal da Bahia, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Salvador, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/handle/ri/38174>. Acesso em: 20 out. 2024.

ROSSI, V.; LEE, B.; MAROM, R. Osteogenesis imperfecta - advancements in genetics and treatment. **Current Opinion in Pediatrics**, [s. l.], v. 31, n. 6, p. 708-715, 2019. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000813. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7017716/>. Acesso em: 17 out. 2024.

SECRETARIA DA SAÚDE DO CEARÁ. Osteogênese imperfeita: doença rara que tem tratamento. Governo do Estado do Ceará – Secretaria da Saúde, 17 mar. 2014. Disponível em: <https://www.saude.ce.gov.br/2014/03/17/osteogenese-imperfeita-doenca-rara-que-tem-tratamento/>. Acesso em: 01 nov. 2024.

SILLENCE, D. O.; SENN, A.; DANKS, D. M. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. **Journal of Medical Genetics**, [s. l.], v. 16, p. 101-116, 1979. DOI: 10.1136/jmg.16.2.101. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1012733/>. Acesso em: 03 abr. 2024.

SILVA, C. T. C. *et al.* PRINCIPAIS ANORMALIDADES MUSCULOESQUELÉTICAS EM RECÉM-NASCIDOS E CRIANÇAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA. In: ARAGÃO, J. A. (org.). **VARIAÇÕES ANATÔMICAS: O AVANÇO DA CIÊNCIA NO BRASIL – volume 2.** Guarujá-SP: Científica Digital, 2023. p. 64-92. DOI: 10.37885/230613555. Disponível em: <https://www.editoracientifica.com.br/books/chapter/principais-anormalidades-musculoesqueleticas-em-recem-nascidos-e-criancas-uma-revisao-integrativa>. Acesso em: 15 jul. 2025.

TRANCOZO, M. *et al.* Osteogenesis imperfecta in Brazilian patients. **Genetics and Molecular Biology**, [s. l.], v. 42, n. 2, p. 344–350, 2019. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2018-0043. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6726155/>. Acesso em: 21 ago. 2024.

TREURNIET, S. *et al.* Ocular characteristics and complications in patients with osteogenesis imperfecta: a systematic review. **Acta Ophthalmologica**, [s. l.], v. 100, n. 1, p. e16-e18, 2021. DOI: 10.1111/aos.14882. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9290710/>. Acesso em: 22 out. 2024.

VAN DIJK, F. S.; SILENCE, D. O. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. **American Journal of Medical Genetics**, [s. l.], v. 164A, n. 6, p. 1470-1481, 2014. DOI: 10.1002/ajmg.a.36545. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24715559>. Acesso em: 20 set. 2024.

VAN DIJK, F. S. *et al.* EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta. **European Journal of Human Genetics**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 11–19, 2011. DOI: 10.1038/ejhg.2011.141. Disponível em <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3234509/>. Acesso em: 20 fev. 2025.

WEHRLI, S.; ROHRBACH, M.; LANDOLT, M. A. Quality of life of pediatric and adult individuals with osteogenesis imperfecta: a meta-analysis. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [s. l.], v. 18, n. 1, 2023. DOI: 10.1186/s13023-023-02728-z. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10207627/>. Acesso em: 25 mar. 2025.

ZARATE, Y. A. *et al.* COL1A1 and COL1A2 sequencing results in cohort of patients undergoing evaluation for potential child abuse. **American Journal of Medical Genetics Part A**, [s. l.], v. 170, n. 7, p. 1858-1862, 2016. DOI: 10.1002/ajmg.a.37664. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.37664>. Acesso em: 08 jul. 2025.