

## Fibrodisplasia ossificante progressiva: uma revisão das principais complicações e causas de óbitos

Bruna Moara Fadini Dupphi<sup>1</sup>, Carolina Uliana Bahiense<sup>1</sup>, Caroline Macedo Pacheco<sup>1</sup>, Lorena dos Santos Climaco<sup>1</sup>, Maria Clara Collodetti Carari<sup>1</sup>, Vinícius Santana Nunes<sup>2</sup>

Submissão: 15/04/2023

Aprovação: 01/10/2023

**Resumo** - A fibrodisplasia ossificante progressiva é uma doença rara de caráter hereditário e afeta diretamente o tecido conectivo, evoluindo para um quadro incapacitante com o decorrer da enfermidade. O diagnóstico é feito através do exame clínico e dos achados radiológicos. Atualmente não existe tratamento para essa doença, uma vez que as medicações não se mostraram eficazes em alterar o curso natural da doença. Com objetivo de avaliar a fibrodisplasia ossificante progressiva, foram levantadas, neste estudo as características gerais da doença com o intuito de facilitar o entendimento a respeito da doença e aprofundar o conhecimento e planejamento contra o agravo. Uma revisão integrativa da literatura foi utilizada como ferramenta metodológica neste trabalho, através do uso de estratégia qualitativa para selecionar e sintetizar as conclusões dos estudos. A busca dos artigos foi realizada através das bases de dados PubMed, Scielo e EBSCO, e foram selecionados artigos dos últimos 10 anos até o período de maio de 2020. Os resultados das buscas revelaram que, para as publicações no tema dessa doença, predominaram no cenário internacional e nacional de autoria de profissionais médicos. A autoria ainda é incipiente no contexto nacional, indicando que esses profissionais devem buscar novos conhecimentos para apoiar a prática clínica e promover melhor qualidade de vida para portadores de fibrodisplasia ossificante progressiva. Com esse estudo, foi possível observar que os casos relatados dessa doença apresentam uma correlação com o desfecho, que vai desde acometimento ósseo ectópico até comprometimento cardiorrespiratório, podendo evoluir a óbito.

**Palavras-chave:** Fibrodisplasia ossificante. Óbitos. Miosite ossificante. Formação óssea. Fisiopatologia.

## Fibrodysplasia ossificans progressive: a review of the main complications and causes of death

**Abstract** - Fibrodysplasia Ossificans Progressive is a rare disease, hereditary and directly affects the connective tissue, evolving to a disabling condition with the course of the disease. The diagnosis is made through clinical examination and radiological findings. Currently, there is no treatment for this disease since the medications have not been effective in altering the natural course of the disease. In this study, the general characteristics of the disease were raised to facilitate understanding about the disease and deepen the knowledge and planning against the disease. An integrative literature review was used as a methodological tool in this work using a qualitative strategy to select and synthesize the conclusions of studies. The search for the articles was carried out through the databases PubMed, Scielo and EBSCO and articles from the last 10 years and from April to May 2020 were selected. The search results revealed that for publications on the theme of this disease, they predominated in the international and national scenario authored by medical professionals, but authorship is still incipient in the national, indicating that these professionals should seek new knowledge to support clinical practice and promote better quality of life for patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressive. With this study, it was possible to observe that the reported cases of this disease correlate with the outcome, ranging from ectopic bone involvement to cardiorespiratory impairment, which can progress to death.

**Keywords:** Fibrodysplasia ossificans. Deaths. Myositis ossificans. Bone formation. Physiopathology.

1 Discentes de Medicina do Centro Universitário Multivix, Vitória, ES

2 Docente de Medicina do Centro Universitário Multivix, Vitória, ES

## INTRODUÇÃO

O osso é um tecido multifuncional, metabolicamente ativo, constituído por uma população heterogênea de células, em diferentes estágios de diferenciação celular. É um tecido que sofre metabolicamente um processo contínuo de renovação e remodelação. Esta atividade é consequência, em sua maior parte, da atividade de dois tipos celulares principais, característicos do tecido ósseo: os osteoblastos e os osteoclastos. Para atender às necessidades de crescimento do organismo, os ossos sofrem processo de modelagem, que representa o alongamento longitudinal e do diâmetro, e esse sistema é mantido a longo prazo por um complexo que inclui hormônios, fatores físicos e fatores humorais locais.

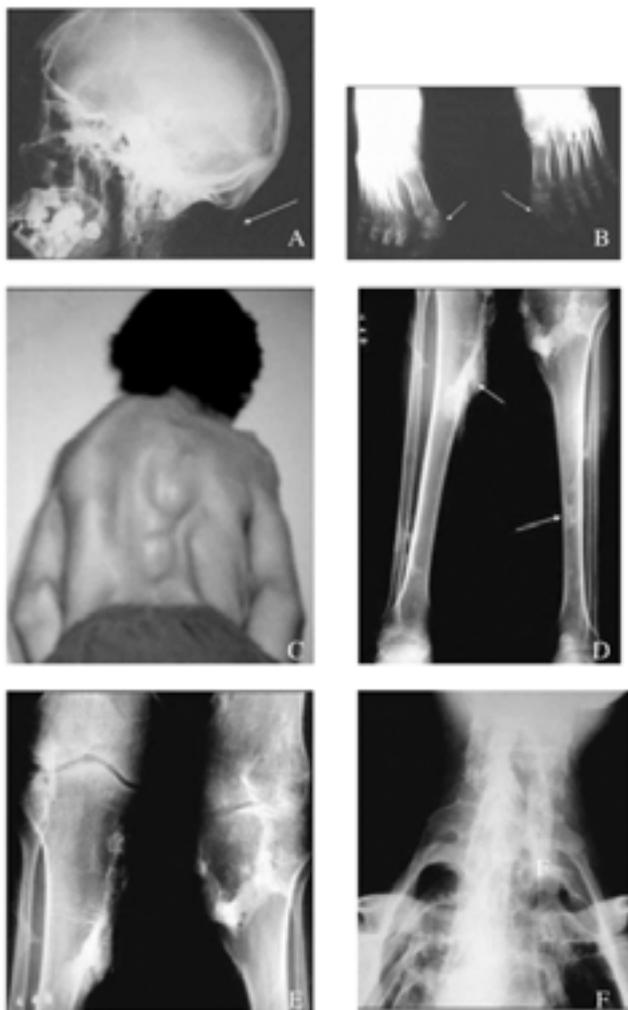
Segundo Macari et al. (1994), há uma variação individual e específica do crescimento de cada osso, cujo controle se dá sobre a físe, isto é, cada cartilagem de conjugação tem uma taxa específica de crescimento, em que o controle é geralmente hereditário. Necessita-se da compreensão do processo normal de maturação óssea e estruturas adjacentes para diagnosticar uma deformidade óssea, bem como identificar fatores etiológicos intrínsecos e extrínsecos que atuam em conjunto, proporcionando alterações físicas e intrínsecas (Henn, 2020; Junqueira, 2004; Robertis Junior, 2003).

A fibrodysplasia ossificante progressiva (FOP) é o atual nome para a miosite ossificante (Araújo Júnior et al., 2005) e foi descrita cientificamente no ano de 1736 pelo médico John Freke na Real Sociedade de Medicina de Londres, porém foi mencionada primeiramente por Guy Patin, no ano de 1693, como relato sobre “a mulher de madeira” (Garcia-Pinzas et al., 2013). É uma doença rara que afeta em média uma a cada duas milhões de pessoas nascidas em todo mundo (Ribeiro et al., 2018). Ademais, possui caráter hereditário, autossômico e dominante, de expressão variável e sem prevalência entre os diferentes grupos étnicos (Araújo Júnior et al., 2005). Acomete tecidos moles como: músculos, cápsulas articulares, fâscias, aponeuroses, ligamentos e outros tecidos conectivos, sendo caracterizada por malformações esqueléticas como o hálux curto e valgo bilateral e ossificações heterotópicas progressivas que têm uma evolução anatômica e temporal previsíveis, levando à imobilidade progressiva (Delai et al., 2004).

Estudos demonstram ser um distúrbio causado por um gene (ACVR1) que sofre mutação R206H, com substituição do aminoácido arginina pela histidina durante a fase embrionária do desenvolvimento e que pode ser reativado no período pós-natal (Araújo Júnior et al., 2005; Nucci et al., 2000), o qual aponta para o começo da ossificação endocondral. Outra forma seria através da herança direta desse gene mutado com um padrão autossômico dominante, com penetrância completa. De acordo Lakkireddy et al. (2015), com essa mutação quando em heterozigose no gene ACVR1 fecha o diagnóstico para FOP (Kaplan et al., 2008; Shore et al., 2006; Lakkireddy et al., 2015).

O defeito genético leva à desregulação das vias de sinalização da proteína morfogenética óssea (indutores potentes da formação de osso endocondral), especificamente a superprodução e desregulação da BMP4 (proteína morfogenética do osso 4), que é produzida pelo músculo esquelético e pode ser originada a partir de traumatismos de tecidos moles (Olmstedo; Kaplan; Shore, 2003). Dados indicam que há paralisia da resposta antagonista à BMP4, com perda do feedback negativo, gerando uma resposta exacerbada (Delai et al., 2004).

Os pacientes são reconhecidos logo na infância e manifestações típicas dessa doença são malformações congênitas nos hálux, nos colos femorais e na coluna cervical, como hipoplasia dos corpos vertebrais, estreitamento do canal medular lombar e curvas escolióticas (Araújo; Oliveira, 2006) (Figura 1). Em geral, surtos da doença ocorrem até a primeira década de vida da criança, em torno de três a quatro anos (Araújo Júnior et al., 2005). O quadro clínico nessa fase inicial ocorre em agudizações, que podem ser de tamanho e intensidade variáveis e são caracterizadas por edema e massas dolorosas que aparecem espontaneamente ou após quedas, cirurgias, biópsias, injeções intramusculares e várias doenças virais semelhantes à influenza e podem estar relacionados à regressão espontânea (Delai et al., 2004; Gonçalves et al., 2018). Tais agudizações duram semanas ou meses e podem ser acompanhadas por febre e perda da mobilidade (Smith; Athanasou; Vipond et al., 1996).



**Figura 1** – Representação das alterações radiológicas. (A) Radiografia do crânio na incidência perfil. A seta evidencia traves ósseas projetadas em partes moles do pescoço até a base cranial. (B) Radiografia dos pés na incidência anteroposterior. Anomalia congênita característica dos primeiros dedos, com encurtamento da falange proximal do hálux e valgismo (setas). (C) Foto posterior do paciente demonstrando alterações avançadas da coluna vertebral, da cintura escapular, dos ombros e dos membros superiores. (D) Radiografia das pernas na incidência anteroposterior. As setas representam ossificações difusas em partes moles da perna. (E) Radiografia dos joelhos na incidência anteroposterior. Ossificações periarticulares com anquilose das articulações. (F) Radiografia dos joelhos na incidência anteroposterior. Ossificações periarticulares com anquilose das articulações.

**Fonte:** Fibrodissiplasia ossificante progressiva: relato de caso e achados radiográficos

A ossificação tende a comprometer tecidos conjuntivos do sistema músculo esquelético voluntário (Araújo; Oiveiral, 2006); entretanto, os olhos, coração, diafragma, músculos esfíncterianos e músculos lisos viscerais são poupados (Delai et al., 2004). Além disso, o envolvimento assimétrico da musculatura paravertebral pode ocasionar doença pulmonar restritiva, levando o paciente a grave risco de desenvolver problemas cardiopulmonares (Araújo Júnior

et al., 2005). A progressão da FOP é tipicamente: axial para apendicular; cranial para caudal; proximal para distal. Nesse sentido, a evolução da doença é particular em cada paciente, porém, na maioria dos casos, os pacientes adultos (por volta dos 20 anos) já estão confinados a uma cadeira de rodas, necessitando de assistência em todas as atividades diárias (Delai et al., 2004), (Figura 2).



**Figura 2** – Representação das alterações anatômicas. (A) Braço direito da paciente, evidenciando uma visão posterior da tumoração. Há uma extensa ossificação de partes moles que compromete o úmero e se ramifica para a região escapular direita. (B) Múltiplas tumorações de consistência pétrea, não dolorosas e imóveis. Há evidência de ossificação heterotrópica de tecidos moles predominantemente do lado esquerdo. (C) Alteração do primeiro metatarsiano com ângulo superior a 20 graus em relação às primeiras falanges, hálux vago bilateral.

**Fonte:** Fibrodissiplasia ossificante progressiva: diagnóstico em atenção primária.

Durante o seu desenvolvimento, a doença pode causar complicações como edema intenso de partes moles e pode apresentar caráter agudo, sendo ocasionado pela angiogênese local intensa ou pela compressão dos canais linfáticos de partes moles. A sua forma crônica pode evoluir com perda da função muscular, o que acarreta estase venosa e, raramente, a formação de coágulos dentro dos vasos (Moriatis et al., 1997). Outro sinal de agravamento é o aparecimento de episódios agudos de edema na região submandibular, o que pode dificultar a respiração e alimentação (Janoff; Zasloff; Kaplan, 1996). Nessas situações, o diagnóstico diferencial é significativo, já

que podem ser complicações potencialmente fatais (Araújo; Oliveira, 2006; Liphhaus; Campos, 2011).

Além disso, a doença pode evoluir e levar à surdez, devido à fusão dos ossículos do ouvido, e irregularidades menstruais e interfertilidade são passíveis de ocorrer (Bridges et al., 1991). No entanto, a complicação mais temida é o desenvolvimento de infecções do trato respiratório, insuficiência respiratória e cor pulmonale, exacerbadas por restrição da parede torácica, sendo essa a causa mais comum de óbitos. Diante disso, a expectativa média de vida é de aproximadamente 45 anos (Delai et al., 2004) (7).

O diagnóstico da FOP se baseia em critérios fundamentalmente clínicos, podendo, portanto, ser realizado na Atenção Primária (Garcia-Pinzas et al., 2013). Clinicamente, é embasado por três fatores: malformação congênita do hálux, gradual ossificação endocondral heterotópica e progressão da doença em padrões anatômicos (Delai et al., 2004). Os primeiros indicadores são as manifestações clínicas na coluna vertebral e nas articulações proximais. O paciente pode relatar sinais inflamatórios, acompanhados de expansões dolorosas, endurecimento dos tecidos periarticulares e perda progressiva da capacidade funcional no sentido axial-caudal e proximal da área afetada, sendo a região acometida ou não de traumas.

A fim de complementar a confirmação da hipótese

diagnóstica de FOP, o médico pode se basear em alterações radiológicas que se iniciam com a presença de expansões ou massas em tecidos moles, que gradualmente diminuem de tamanho e ossificam. O processo de mineralização dessas áreas tende a ser finalizado três a seis semanas após o início do quadro, dando o aspecto final de colunas de osso, além de pseudoartroses que podem acompanhá-las, substituindo assim os tecidos moles (Henn, 2020). Além disso, o uso de escalas de estadiamento (Quadro 1) permite otimizar o diagnóstico, contribuindo para o acompanhamento clínico e progressão da doença (Lakkireddy et al., 2015). O processo de mineralização dessas áreas tende a ser finalizado após três a seis semanas após o início do quadro (Araújo Júnior et al., 2005).

Durante os surtos de ossificação heterotópica, pode-se observar aumento de fosfatase alcalina nos exames bioquímicos (Garcia-Pinzas et al., 2013). É importante destacar que biópsias devem ser evitadas, uma vez que auxiliam no processo de agravamento do quadro clínico do paciente (Delai et al., 2004). É imprescindível realizar o diagnóstico diferencial para osteodistrofia hereditária de Albright (OHA), calcificação heterotópica pseudomaligna, heteroplasia óssea progressiva (HOP), osteossarcoma e fibromatose juvenil agressiva. Dessas doenças, a FOP é a única que a ossificação é classificada como endocondral (Araújo Júnior et al., 2005; Delai et al., 2004).

	<i>Estágio Inicial</i>	<i>Estágio Moderado</i>	<i>Estágio Severo</i>	<i>Estágio Profundo</i>	<i>Estágio Final</i>
Acometimento articular ("flare-up")	Sem histórico de "flare-up", se presente, limitado à escápula, pescoço ou costas.	Histórico de acometimento limitado a regiões axiais e membros superiores.	Histórico de acometimento articular em qualquer parte do corpo.	Histórico de acometimento articular em qualquer parte do corpo.	Histórico de acometimento articular em qualquer parte do corpo.
Regiões afetadas do corpo	Pescoço, costas e membros superiores	Limitação na expansão torácica	Pescoço, costas, tórax, membros superiores e inferiores; mandíbula. Parede torácica rígida, sem expansão do tórax; respiração apenas diafragmática.	Pescoço, costas, membros inferiores e superiores, mandíbula e regiões distais (punho e tornozelo).	Anquilose na maioria das articulações.
Situações que afetam as atividades de vida diárias (AVDs)	-	Assistência necessária para algumas atividades	Assistência necessária para todas as atividades.	Dependente para executar todas AVDs	Dependente para executar todas AVDs
Atrações laboratoriais	Sem alterações ou pouco presente devido à idade do paciente.	Requer uso de cadeira de rodas para circunstâncias extenuantes.	Ainda apenas com dispositivos auxiliares e/ou cadeira de rodas.	Uso de cadeira de rodas	Maioria acamado
Escala acumulativa de envolvimento articular (CAIS)	Menor ou igual a 4	5-18	19-24	24-27	Maior ou igual a 28

**Quadro 1** - Estadiamento FOP modificado de "Clinical staging of Fibrodysplasia Ossificans Progressive "

Fonte: Pignolo e Kaplan (2017)

O tratamento para evitar a doença ou controlar o seu avanço ainda não foi descoberto e as ações são voltadas para o alívio dos sintomas e prevenção para que a condição não se agrave. Dentre as medidas de proteção incluem evitar todo e qualquer tipo de trauma ao paciente, como por exemplo: cirurgias, injeções intramusculares, manipulação das articulações, quedas, esportes e demais atividades que requerem o contato físico (Delai et al., 2004). A intervenção medicamentosa ainda não foi comprovada, no entanto, para manejo sintomático, três classes de fármacos são recomendadas: prednisona para agudização de articulações maiores; montelucaste para redução de sintomas inflamatórios dos episódios e a classe dos medicamentos em investigação, como talidomida, esqualamina (Araújo; Oliveira, 2006).

Neste trabalho, características clínicas, complicações, fisiopatologia e as várias ações de prevenção, baseadas nas informações adquiridas em leituras científicas sobre a FOP, foram destacadas com o objetivo de traçar as principais causas e desordens sofridas por pacientes acometidos pela doença e que podem facilitar a compreensão da situação de gravidade da doença, como também possibilitar o planejamento de novas ações de caráter preventivo e terapêutico.

## MATERIAIS E MÉTODO

A revisão integrativa da literatura foi utilizada como ferramenta metodológica neste trabalho, através do uso de estratégia qualitativa, para selecionar e sintetizar as conclusões dos estudos sobre as complicações e principais causas de óbitos dos pacientes com fibrodysplasia ossificante progressiva, a fim de aprofundar o conhecimento científico sobre esse assunto e auxiliar o profissional no manejo do paciente com esse diagnóstico.

A questão norteadora para este estudo foi: é possível traçar as principais complicações e causas de óbito em pacientes com fibrodysplasia ossificante progressiva?

A busca dos artigos foi realizada através das seguintes bases de dados: PubMed, Scielo e EBSCO, nas quais identificamos os descritores fibrodysplasia ossificante, complicações, óbitos, miosite ossificante, humanos. Foram selecionados artigos dos últimos 10 anos. Tal busca foi realizada no período de abril a maio de 2020.

## PROCEDIMENTO DE BUSCA DE ARTIGOS

Foram encontrados no total 2245 artigos nas bases de dados Scielo, PubMed e EBSCO. Após ler os resumos dos demais artigos, foram excluídos 1447 por não atenderem aos critérios de inclusão do estudo, por exemplo, trabalhos publicados nos últimos 10 anos. Posteriormente, foram eliminados 185 trabalhos que não se referiam a estudos em humanos, restando 613 artigos referentes às três fontes. Em seguida, na plataforma EBSCO foram inseridos os descritores: complicações e óbitos, que reduziram o número a 110 e quatro artigos, respectivamente, nessa plataforma. Portanto, procedeu-se à leitura de um artigo do Scielo, um do PubMed e quatro do EBSCO (Figura 3).



Figura 3 – Representação esquemática do método de inclusão e exclusão de artigos da revisão.

## ARMAZENAMENTO E ANÁLISE DE DADOS

O processo de análise dos dados deste trabalho envolveu a tradução, leitura e releitura de artigos e a conclusão dos dados de todos os itens mencionados acima. Em seguida, os dados foram analisados com base em seu conteúdo e proporção para a definição qualitativa das principais complicações ocasionadas pela doença estudada.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quanto ao ano de publicação dos artigos incluídos no estudo, verificou-se que, nas décadas de 2010 a 2020, destaca-se 2017 como o ano de maior número de publicações, contando com uma quantidade de

dois artigos publicados. Nos anos de 2011, 2015, 2019 e 2020, houve uma publicação em cada ano.

Quanto à caracterização dos seis artigos em amostra lidos (Quadro 2), destaca-se que as publicações foram distribuídas em seis revistas diferentes de variados países (Índia, Estados Unidos, Turquia, Brasil e Holanda). Os Estados Unidos tiveram o maior número de publicações sobre o assunto (dois artigos). As revistas consultadas foram *Frontiers in Endocrinology*, *Revista Brasileira de Ortopedia*, *Indian Journal of Nuclear Medicine*, *Bone Elsevier* e *Wolters Kluwer Health*. Entre os seis artigos utilizados, três são revisões de literatura e três são relatos de casos. Todos os artigos abordam as principais com-

plicações e causas de óbitos de pacientes com FOP.

Esses resultados revelam que, quando se trata do tema fibrodysplasia ossificante progressiva, no cenário internacional e nacional, predominaram as publicações de autoria de profissionais médicos, porém a autoria ainda é incipiente no contexto nacional, indicando que esses profissionais devem buscar novos conhecimentos para apoiar a prática clínica e promover melhor qualidade de vida para portadores de FOP. Os demais artigos utilizados para a elaboração deste estudo contam com publicações de outras áreas da saúde, como enfermagem, fisioterapia e odontologia, o que salienta a importância da abordagem e tratamento multidisciplinar para o paciente portador da enfermidade mencionada.

Autor	Título	País e ano
Pawar <i>et al.</i> (2015)	Fibrodysplasia ossificante progressiva: A familiar presentation	Índia 2015
Wentworth <i>et al.</i> (2020)	Clinical-pathological correlations in three patients with fibrodysplasia ossificans progressive	EUA 2017
Pignolo e Kaplan (2017)	Clinical staging of Fibrodysplasia Ossificans Progressive (FOP)	EUA 2017
Akyuz, Gencer-Atalay, Ata (2019)	Fibrodysplasia ossificans progressive: lessons learned from a rare disease	Turquia 2019
Romani, Karam (2011)	Fibrodysplasia Ossificante Progressiva: Relato de Caso	Brasil 2011
Pignolo, Wang, Kaplan (2020)	Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): A Segmental Progeroid Syndrome	Holanda, 2020

**Quadro 2.** Detalhes sobre os artigos selecionados nas bases de dados Scielo, EBSCO e PubMed sobre o tema fibrodysplasia ossificante progressiva.

Devido ao fato de intervenções invasivas e traumas em pacientes com fibrodysplasia ossificante progressiva serem contraindicadas por estimularem a progressão da doença através do estímulo do crescimento ósseo, é difícil investigar a patogênese com as técnicas usando o tecido alvo, o que prejudica ainda mais a busca por informações dessa doença. Portanto, esse estudo apresenta uma série de barreiras éticas e científicas que visam a promoção da saúde do paciente. A análise dos artigos compilados mostra de forma clara que a ossificação heterotópica agressiva e altamente invasiva está intimamente relacionada à FOP. Além do exposto, trabalhos evidenciam que várias alterações do estado de saúde estão associadas à doença, como compressão de vasos

linfáticos e veias decorrentes das neoformações ósseas, assim como redução do aporte sanguíneo aos músculos ossificados.

Observou-se que na primeira década de vida, pacientes com FOP desenvolvem episódios esporádicos de inchaços dolorosos nos tecidos moles. Com o decorrer dos anos, articulações (temporomandibulares, costovertebrais, intercostais e paravertebrais) são outras áreas conhecidas por serem afetadas. Concomitantemente a isso, severa perda de peso relacionada à anquilose mandibular agrava a deterioração clínica devido à dificuldade para o paciente se alimentar, limitando assim o tempo de vida dos portadores de FOP.

Os estudos evidenciaram também que os indivíduos apresentam problemas que não são ameaçadores à vida, mas comprometem a sua qualidade, como alopecia e lipodistrofia que podem estar associadas ou não à anquilose, perda auditiva condutiva, catarata, osteoporose, osteoartrite, estado inflamatório crônico, sarcopenia de desuso e amenorreia. Ademais, a nefrolitíase é três vezes mais comum em pacientes com FOP em comparação com a população em geral.

Nesses pacientes, a expectativa de vida é, em média, de 56 anos, porém a maioria necessita de assistência parcial ou total para a deambulação com cerca de 30 anos de idade devido a vários fatores. O mais evidente é a formação óssea ectópica que causa restrições à movimentação. Podem ainda ocorrer quadros de déficits de mielinização, perda neurosensorial e comprometimento cognitivo.

As principais complicações verificadas que levam à diminuição da capacidade vital estão relacionadas ao sistema respiratório, sendo o quadro de hipertensão pulmonar o mais frequente, bem como deformidades da coluna vertebral, incluindo cifoescoliose ou lordose torácica que agravam essa disfunção. Esses pacientes ainda apresentam uma maior predisposição para infecções respiratórias. Ademais, destaca-se que a causa oficial de morte dos casos analisados foi insuficiência cardiorrespiratória secundária à síndrome de insuficiência torácica, como também lesões relacionadas a traumas sofridos pelos pacientes.

Finalmente, um dos maiores desafios para os avanços no prognóstico e tratamento da FOP é o desenvolvimento de materiais para o estudo da doença, principalmente devido à sua raridade e ao complicado acesso do tecido in vivo, visto que quaisquer procedimentos invasivos, como biópsias, podem desencadear episódios de reagudização desta patologia, levando à ossificação de novas áreas e consequentemente a uma maior imobilização e redução da qualidade de vida dos indivíduos.

## CONCLUSÃO

Os pacientes com fibrodysplasia ossificante progressiva (FOP) apresentam mutações genéticas que alteram a formação óssea, gerando neoformações que levam a limitações graduais de mobilidade e alteram a qualidade de vida desses pacientes. Porém, quando o diagnóstico é realizado precocemente, observa-

-se melhor prognóstico, uma vez que adaptações na vida do paciente são essenciais para o seu melhor desfecho clínico.

Atualmente, as intervenções cirúrgicas são contraindicadas para tais pacientes. Mas, de acordo com os artigos norteadores, apresentam um futuro promissor como tratamento definitivo.

O estudo evidencia que a ossificação heterotópica é um individualizador marcante e progressivo da doença. Sintomas como insuficiência torácica e disfunção cardíaca são complicações críticas, que apresentam impacto médico significativo.

## REFERÊNCIAS

- AKYUZ, G.; GENCER-ATALAY, K.; ATA, P. **Fibrodysplasia ossificans progressiva: lessons learned from a rare disease.** 31(6):716–22. 2019.
- ANOFF, J.B.; ZASLOFF, M.A.; KAPLAN, F. S. Submandibular swelling in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Oral Maxillofac Surg.** 114 (4): 599-604. 1996.
- ARAÚJO JÚNIOR, C. R. de.; CARVALHO, T. N.; COSTA, M. A. B.; LOBO, L. V.; FONSECA, C. R.; TEIXEIRA, K. I. S. S. Fibrodysplasia ossificante progressiva: relato de caso e achados radiográficos. **Radiol Bras.** 38(1):69–73. 2005.
- ARAÚJO, V. E.; OLIVEIRA, A. C. Fibrodysplasia ossificante progressiva. **Patol del Apar Locomot.** 4(4):287–90. 2006.
- BRIDGES, A. J.; HSU, K. C; SINGH, A.; CHURCHILL, R.; MILES, J. Fibrodysplasia (Myositis) ossificans progressiva. **Genet Bone Biol Skelet Dis.** 2. ed.24(3):523–45. 1994.
- DELAI, L. R. P.; KANTANIE, S.; SANTILI, C.; KAPLAN, S. F. **Fibrodysplasia ossificante progressiva: uma hereditary illness of multidisciplinary interest \***. 39(11):205–13. 2004.
- GARCIA-PINZAS, J.; WONG, J. E. B; FERNÁNDEZ, M. A. P.; ROJAS-ESPINOZA, M. A. **Fibrodysplasia ossificante progressiva: Diagnóstico em atenção primária.** Rev Paul Pediatr.31(1):124–8. 2013.
- GONÇALVES, L. A.; MASRUHA, R. M; CAMPOS, C.

- C.; DELAI, L. R. P.; VILANOVA, P. L. C. Fibrodysplasia ossificans progressiva: Case report. **J Postgrad Med Inst.** 32(4):407–11. 2018.
- HENN, J. D. **Bioquímica do tecido ósseo.** Disponível em: [https://www.ufrgs.br/lacvet/restrito/pdf/osso\\_henn.pdf](https://www.ufrgs.br/lacvet/restrito/pdf/osso_henn.pdf). Acesso em: maio 2020.
- JUNQUEIRA, C. **Histologia básica.** 10. ed.. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. 488 p.
- KAPLAN, F. S.; XU, M.; GLASER, D. L.; COLLINS, F.; CONNOR, M.; KITTERMAN, J. et al. **Early diagnosis of fibrodysplasia ossificans progressiva.** *pediatrics.* 121(5). 2008.
- LAKKIREDDY, M.; CHILAKAMARRI, V.; RANGANATH, P.; ARORA, A. J.; VANAJA, M. C. Clinical and genetic analysis of fibrodysplasia ossificans progressiva: A case report and literature review. **J Clin Diagnostic Res.** 1; 9(8):RD01–3. 2015.
- LIPHAUS, B. D. E. L.; CAMPOS, L.; M. M. A. **Manifestações osteoarticulares nas doenças não reumatológicas.** 23(2):168–78. 2001.
- MORIATIS, J. M.; GANNON, F. H.; SHORE, E. M.; BILKER, W.; ZASLOFF, M. A.; KAPLAN, F. S. Limb swelling in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop Relat Res.** (336):247–53. 1997.
- OLMSTED, E. A.; KAPLAN, F. S.; SHORE, E. M. Bone morphogenetic protein-4 regulation in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop Relat Res.** (408):331–43. 2003.
- PAWAR, S. U.; SAHOO, S.; MANGLUNIA, A.; TILVE, G. H. **Fibrodysplasia ossificans progressiva: A familial presentation.** 30(3):290 –1. 2015.
- PIGNOLO, R. J.; KAPLAN, F. S. **Clinical staging of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP).** 7–10. 2017.
- PIGNOLO, R. J.; WANG, H.; KAPLAN, F. S. **Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): A segmental progeroid syndrome.** *Front Endocrinol (Lausanne).* 10, 1-8, 2020.
- RIBEIRO, P.; CASSIA, M.; CALIXTO, H. S.; VEIGA, B. C. C.; MELLO, C. A. **Fisioterapia aquática associada à fisioterapia respiratória aplicada na fibrodysplasia ossificante progressiva: relato de caso.** 2018.
- ROBERTIS JUNIOR, H. I. B. P. **Biologia celular e molecular.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 147–148 p. 2003.
- ROMANI, F.; KARAM, S. D. M. **Fibrodysplasia ossificante progressiva: relato de caso.** 5(6):736–40. 2011.
- SHORE, E. M.; XU, M.; FELDMAN, G. J.; FENSTERMACHER, D. A.; BROWN, M. A.; KAPLAN, F. S. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. **Nat Genet.** 38(5):525–7. 2006.
- SMITH R.; ATHANASOU, N. A.; VIPOND, S. E. Fibrodysplasia (myositis) ossificans progressiva: Clinicopathological features and natural history. **QJM - Mon J Assoc Physicians.** 89(6):445–56. 1996.
- WENTWORTH, K. L.; BIGAY, K.; CHAN, T. V.; JENNIFER, P.; MORALES, B. M.; CONNOR, J. et al. **Clinical-pathological correlations in three patients with fibrodysplasia ossificans progressiva.** *Bone [Internet].* 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2017.10.009>. Acesso em: maio 2020.