

AS DISFUNÇÕES CARDIOPULMONARES EM PORTADORES DE FIBRODISPLASIA OSSIFICANTE PROGRESSIVA

CARDIOPULMONARY DYSFUNCTIONS IN PATIENTS WITH FIBRODYSPLASIA OSSIFICANS PROGRESSIVE

Vanessa da Silva Moreira Teixeira¹

Adriano Pereira Moraes²

Itamara Rodrigues de Melo Vieira³

Yago Cardoso Amorim⁴

Vanessa de Oliveira Pinto⁵

Rafael da Cunha Rodrigues⁶

Ana Carolina Silveira Simões⁷

Maria Carolina Rocha Daher⁸

Antônio José da Cruz Júnior⁹

Emílio Conceição de Siqueira¹⁰

RESUMO: A fibrodisplasia ossificante progressiva (FOP) é uma doença genética rara e hereditária que afeta o tecido conjuntivo, progredindo para uma condição debilitante no decurso do tempo. O diagnóstico baseia-se em avaliação clínica e exames de imagem, porém, atualmente, não há terapias capazes de modificar sua evolução, sendo o manejo focado no controle de sintomas. Este estudo realizou uma revisão literária, utilizando abordagem qualitativa para síntese de evidências científicas, com o objetivo de analisar as características da FOP, ampliar a compreensão sobre sua patogênese e subsidiar estratégias de enfrentamento. A coleta de dados foi realizada em fontes como PubMed, Scielo e EBSCO, abrangendo publicações dos últimos dez compreendendo o período de 2014 a 2024. Os resultados evidenciaram predomínio de publicações internacionais e nacionais conduzidas por pesquisadores da medicina, aclarando uma produção científica nacional restrita e limitada, o que reforça a necessidade de maior incentivo às pesquisas que subsidiem a prática clínica e melhorem a qualidade de vida dos pacientes. A análise da literatura demonstrou que o quadro clínico varia desde a formação óssea ectópica até complicações cardiorrespiratórias graves, com risco de evolução fatal. Esses achados destacam a complexidade da doença e a urgência de avanços terapêuticos e multidisciplinares para mitigar seu impacto negativo e o prognóstico ruim nos referidos casos.

2624

Palavras-Chave: Fibrodisplasia Ossificante Progressiva. Disfunções Cardiopulmonares. Formação Óssea Ectópica.

¹Discente de Medicina da Universidade de Vassouras

²Discente de Medicina da Universidade de Vassouras

³Discente de Medicina da Universidade de Vassouras

⁴Discente de Medicina da Universidade de Vassouras

⁵Discente de Medicina da Universidade de Vassouras

⁶Discente de Medicina da Universidade de Vassouras

⁷Discente de Medicina da Universidade de Vassouras

⁸Discente de Medicina da Universidade de Vassouras

⁹Discente de Medicina da Universidade de Vassouras

¹⁰Docente de Medicina da Universidade de Vassouras

ABSTRACT: Fibrodysplasia ossificans progressiva (PFO) is a rare and inherited genetic disorder that affects the connective tissue, progressing to a debilitating condition over time. The diagnosis is based on clinical evaluation and imaging tests, however, currently, there are no therapies capable of modifying its evolution, and the management is focused on symptom control. This study carried out a literature review, using a qualitative approach to synthesize scientific evidence, with the objective of analyzing the characteristics of FOP, broadening the understanding of its pathogenesis and supporting coping strategies. Data collection was carried out in sources such as PubMed, Scielo and EBSCO, covering publications from the last ten covering the period from 2014 to 2024. The results showed a predominance of international and national publications conducted by medical researchers, clarifying a restricted and limited national scientific production, which reinforces the need for greater encouragement of research that subsidizes clinical practice and improves the quality of life of patients. The literature analysis showed that the clinical picture ranges from ectopic bone formation to severe cardiorespiratory complications, with risk of fatal evolution. These findings highlight the complexity of the disease and the urgency of therapeutic and multidisciplinary advances to mitigate its negative impact and poor prognosis in these cases.

Keywords: Fibrodysplasia. Ossificans. Progressive. Cardiopulmonary dysfunctions. Ectopic bone formation.

INTRODUÇÃO

A Fibrodisplasia Ossificante Progressiva (FOP) é uma doença genética rara, que faz com que o corpo forme ossos em locais onde não deveriam existir, como músculos, tendões e ligamentos. Esse processo, chamado de ossificação heterotópica, com uma piora gradativa, ocasiona incapacidades físicas progressivas. A doença é causada por uma mutação no gene ACVR1, responsável por regular o crescimento ósseo. Esta anomalia faz com que tecidos moles se transformem em osso, especialmente após inflamações ou traumas.

2625

Este estudo se justifica em razão da FOP ser frequentemente confundida com outras condições clínicas, e desta forma, quando o diagnóstico é tardio ou o tratamento inadequado, a progressão da doença pode levar à dependência de cadeira de rodas já no final da adolescência ou até mesmo ao confinamento no leito, devido à formação descontrolada de osso em tecidos moles. Por isso, reconhecer os sinais congênitos característicos e associá-los aos sintomas da FOP é essencial para um diagnóstico precoce e preciso, mesmo sem exames genéticos em alguns casos.

O objetivo principal deste estudo foi abordar as disfunções cardiopulmonares em portadores de fibrodisplasia ossificante progressiva, que resultam da combinação entre a rigidez torácica progressiva e as consequências sistêmicas da hipoxemia crônica. Para se atingir tal objetivo, a questão norteadora deste estudo foi: "Como o manejo adequado pode interferir no

tratamento das disfunções cardiopulmonares em pacientes com FOP para melhorar sua qualidade de vida?" Deve-se considerar que o manejo exige uma equipe multidisciplinar, focada em preservar a função respiratória, prevenir infecções e mitigar riscos cardiovasculares. Pesquisas com terapias modificadoras da doença são cruciais para melhorar o prognóstico desses pacientes.

Entende-se que pesquisas recentes buscam entender melhor a doença e desenvolver terapias eficazes, mas, por enquanto, o foco está em cuidados integrados para retardar a progressão da FOP e melhorar o bem-estar dos pacientes. Apesar dos desafios, avanços científicos trazem esperança para um futuro com tratamentos mais direcionados.

METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão literária (2014-2024) em bases como PubMed e SciELO, utilizando descritores como "*Fibrodisplasia Ossificante Progressiva*", "*Disfunções cardiopulmonares*", "*ossificação heterotópica*". Foram incluídos artigos em português e inglês, priorizando estudos clínicos, revisões sistemáticas e relatos de caso que abordassem disfunções cardiorrespiratórias em pacientes com FOP.

A análise buscou sintetizar evidências sobre diagnóstico, progressão da doença e 2626 intervenções terapêuticas, com foco em estratégias multidisciplinares para preservar a função cardiopulmonar e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A título de resultados apresenta-se os principais artigos selecionados na pesquisa com o intuito de dar o devido respaldo a este estudo. Foi realizada uma análise dos artigos em cima dos seguintes itens: título, periódico, metodologia e resultados importantes, conforme descrito no quadro 1.

Quadro 1 – Resultados dos principais artigos selecionados

Título/Autor	Publicação	Metodologia	Resultados
<p>Fibrodisplasia ossificante progressiva: lições aprendidas com uma doença rara.</p> <p>AKYUZ, G.; GENCER-ATALAY, K.; ATA, P.</p> <p>2019</p>	PUBMED	Estudo de descritivo, do tipo revisão bibliográfica.	Embora ainda existam lacunas no mecanismo subjacente da FOP, opções de tratamento eficazes, como potenciais alvos farmacológicos e terapias celulares, são promissoras para o futuro.

The Medical Management Of Fibrodisplasia Ossificans Progressiva: Current Treatment Considerations KAPLAN F, S, ET A.L. 2021	Proc Intl Clin Council	Estudo de descritivo, do tipo revisão bibliográfica.	Os principais avanços na terapêutica são baseados no conhecimento dos mecanismos da doença no nível molecular e celular, no refinamento de modelos animais de base genética para testes de drogas e em ensaios clínicos rigorosos para avaliar estratégias de tratamento e prevenção novas e emergentes.
Fibrodisplasia Ossificante Progressiva: Um Diagnóstico Desafiador DE BRASI et. al. 2021	PUBMED	Estudo de descritivo, do tipo revisão bibliográfica.	Os resultados apontam que deve-se evitar procedimentos cirúrgicos desnecessários, prescrever corticosteroides profiláticos, prevenir quedas e usar capacete de proteção representam intervenções essenciais para o manejo do paciente. Diferentes classes de medicamentos têm sido propostas para conter crises de inflamação aguda, sendo corticosteroides em altas doses e anti-inflamatórios não esteroidais os mais utilizados.
Fibrodisplasia Ossificante Progressiva: Relato de Caso. SILVA, et al. 2022	Revista Eletrônica Acervo Saúde.	Relato de caso	Os resultados mostram o conhecimento geral sobre a FOP avançou pouco. São necessárias novas pesquisas para que os pacientes sejam cada vez menos expostos a procedimentos desnecessários, recebam diagnóstico precoce, educação sobre a doença e tratamento de suporte, minimizando assim, os impactos sobre sua qualidade de vida.
Correlações clínico-patológicas em três pacientes com fibrodisplasia ossificante progressiva WENTWORTH et. al. 2017	PUBMED	Revisão bibliográfica.	Conclui-se que a capacidade de isolar células vivas da pele de cadáveres é uma técnica importante que facilitará estudos futuros, particularmente à medida que as células-tronco pluripotentes induzidas e outras tecnologias baseadas em células evoluem. Esta série de casos destaca a importância dos exames post-mortem e sua contribuição para o nosso conhecimento atual da fisiopatologia da doença e comorbidades.

Fonte: A autora.

Dos artigos encontrados na busca inicial, 25 artigos foram utilizados para fundamentar este estudo e foram escolhidos 5 artigos para compor o quadro de resultados, que afirmam, assim como os demais autores que deram suporte para o desenvolvimento deste artigo, que a FOP não tem cura, mas que com um manejo adequado, é possível além de controlar os sintomas, dar uma maior qualidade de vida para o paciente.

Os autores são unânimes também em afirmar que o manejo adequado colabora com a prevenção de agravantes, entre tais manejos, pode-se citar o monitoramento proativo e terapias sintomáticas personalizadas. Essas estratégias não apenas prolongam a sobrevida, mas também melhoram significativamente a qualidade de vida, permitindo que os pacientes mantenham maior autonomia e participação social. Investimentos em pesquisas e políticas públicas para acesso a terapias inovadoras são urgentes para transformar o prognóstico dessa condição.

A título de discussão, pode-se dizer que a Fibrodisplasia Ossificante Progressiva (FOP) é uma doença genética ultrarrara, de herança autossômica dominante, caracterizada pela formação progressiva de osso heterotópico em tecidos moles, como músculos, tendões e ligamentos. Com incidência estimada em 1 caso para cada 2 milhões de nascimentos, a FOP desafia a medicina moderna não apenas por sua complexidade fisiopatológica, mas também pelo impacto profundo na qualidade de vida dos pacientes (Wentworth et. al., 2017).

A doença é causada por uma mutação no gene *ACVR1/ALK2*, que codifica um receptor da família das proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs). Essa mutação, frequentemente identificada como p.R206H, resulta em hiperatividade do receptor, levando à superexpressão de BMP4 e desregulação da sinalização celular. Como consequência, advém a metaplasia de tecidos conectivos em osso heterotópico por meio de ossificação endocondral, processo que tem seu início ainda na fase embrionária, manifestando-se inicialmente por malformações congênitas, como o hálux valgo bilateral (presente em 95% dos casos) e anomalias vertebrais (Silva et. al., 2022).

Figura 1: Raio x dos pés de um paciente com FOP



Fonte: Silva et, al 2022.

A progressão da doença é marcada por episódios inflamatórios agudos, denominados "surtos", que ocorrem de modo espontâneo ou após traumas físicos de menor importância, como quedas ou aplicação de injeções intramusculares. Tais surtos são caracterizados por edema doloroso, formação de nódulos subcutâneos e febre baixa, evoluindo de forma inequívoca para ossificação heterotópica (Silva et. al., 2022; Capatto et. al., 2021).

A ossificação segue padrões anatômicos previsíveis, iniciando-se nas regiões axiais (pescoço, ombros) e avançando para as apendiculares (membros superiores e inferiores), com progressão cranial para caudal e proximal para distal. Com o tempo, a rigidez articular e a formação de barras ósseas entre vértebras e costelas levam à imobilização progressiva, escoliose e restrição da expansão torácica, culminando em complicações respiratórias graves, principal causa de mortalidade, com expectativa de vida média de 45 anos (Bauer et. al., 2018).

O diagnóstico da FOP é essencialmente clínico-radiológico, baseado na tríade clássica: malformação congênita dos hálux, ossificação heterotópica endocondral e progressão espacial e temporal característica. Radiografias simples confirmam a presença de osso heterotópico após aproximadamente seis semanas do início dos surtos, enquanto biópsias são estritamente contraindicadas, pois exacerbam a formação óssea anormal. O diagnóstico diferencial inclui condições como a Heteroplasia Óssea Progressiva (HOP) e a Osteodistrofia Hereditária de Albright (OHA), que se distinguem pela ausência de malformações nos pés e por padrões de ossificação intramembranosa (Haga et. al., 2020; De Brasi et. al., 2021).

2629

Sobre as disfunções cardiopulmonares, pode-se dizer que as complicações respiratórias representam a principal causa de óbito em pacientes com Fibrodisplasia Ossificante Progressiva (FOP). A síndrome torácica restritiva, provocada pela fusão das articulações costovertebrais, pela ossificação dos músculos intercostais e pelas deformidades da coluna, compromete progressivamente a expansão pulmonar (Costa et. al., 2022).

Como consequência, ocorre hipoventilação crônica, levando ao acúmulo de dióxido de carbono no sangue (hipercapnia), hipertensão pulmonar e, posteriormente, insuficiência cardíaca direita devido à disfunção do ventrículo direito. Além disso, infecções pulmonares recorrentes, agravadas pela dificuldade em eliminar secreções por meio da tosse, contribuem de forma significativa para o aumento da mortalidade.

No sistema cardiovascular, as alterações observadas são, em sua maioria, secundárias às disfunções respiratórias. O *cor pulmonale*, caracterizado pela dilatação e espessamento do ventrículo direito, é uma consequência comum da hipertensão pulmonar prolongada. Embora

calcificações nas válvulas cardíacas possam ocorrer em casos raros, geralmente não resultam em comprometimentos hemodinâmicos relevantes.

O prognóstico da FOP é considerado desfavorável, com uma expectativa de vida média em torno de 45 anos. As principais causas de morte incluem complicações respiratórias, como a falência ventilatória (54% dos casos), pneumonias (15%) e traumatismos cranianos provocados por quedas (11%) (Dupphi et. al., 2023).

Atualmente, a abordagem terapêutica é predominantemente paliativa, com foco no suporte respiratório — como o uso de ventilação não invasiva —, no controle da dor e na prevenção de complicações secundárias, como a evitação de traumas. Durante as crises agudas, corticosteroides como a prednisona podem ser administrados para reduzir a inflamação local; no entanto, essa intervenção não impede a progressão da ossificação heterotópica a longo prazo. A administração precoce de corticosteroides nas primeiras 24 horas de um surto pode reduzir a inflamação aguda, enquanto anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e inibidores de leucotrienos (como o montelucaste) são utilizados para controle tardio (Kaplan et. al., 2022).

Estratégias experimentais, como antagonistas de BMP e terapias gênicas, têm mostrado potencial em estudos pré-clínicos, embora ainda não estejam disponíveis para uso clínico rotineiro. A pesquisa translacional, impulsionada pela descoberta da mutação no ACVR1, 2630 explora técnicas como a edição genética e o desenvolvimento de anticorpos para bloquear a via de sinalização hiperativa, oferecendo esperança para tratamentos modificadores da doença.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A conscientização sobre a importância de evitar procedimentos invasivos, como cirurgias ou imunizações intramusculares, é crítica para prevenir agravamentos iatrogênicos. Paralelamente, avanços no entendimento molecular da FOP, aliados a modelos animais transgênicos, têm acelerado a identificação de alvos terapêuticos, pavimentando o caminho para ensaios clínicos inovadores.

Desta forma, a FOP representa um desafio científico e humanitário, onde a convergência entre pesquisa básica e prática clínica é essencial. Enquanto a cura permanece um horizonte a ser alcançado, a combinação de manejo preventivo rigoroso, suporte psicossocial estruturado e investimento em terapias de precisão oferece um caminho viável para mitigar o sofrimento dos pacientes e redefinir o prognóstico desta condição até então intratável.

Por fim, há que se dizer que não existe cura para a FOP, mas o tratamento busca aliviar sintomas e preservar a qualidade de vida. Durante as crises, medicamentos como corticoides e anti-inflamatórios são empregados para controlar a dor e a inflamação. É essencial manter o máximo de mobilidade possível, valendo-se inclusive de adaptações no dia a dia que ajudem os pacientes a manterem sua independência. É necessário também evitar traumas, como quedas ou injeções musculares, pois podem piorar a formação de ossos extras.

REFERÊNCIAS

AKYUZ, G.; GENCER-ATALAY, K.; ATA, P. **Fibrodisplasia ossificante progressiva: lições aprendidas com uma doença rara.** 31(6):716-22. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31693578/>. Acesso em 01 abr. 2025.

BAUER AH, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva: a current review of imaging findings. *Skeletal Radiol.*, 2018; 47: 1043-50.2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29445932/>. Acesso em 12 abr. 2025.

BAUJAT G, et al. **Prevalence of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in France: an estimate based on a record.** 2017. *Orphanet journal of rare diseases*, 12(1), 123. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5493013/>. Acesso em 12 abr. 2025.

CAPPATO S, et. al.. **A case of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva associated with a novel variant of the ACVR1 gene.** *Mol Genet Genomic Med.* 2021;9(10): e1774. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1774>. Acesso em 12 abr. 2025. 2631

COSTA, Thadeu Rocha da; HELFENSTEIN, Thomas; OLIVEIRA, Ana Alice Amaral. Desafios da reabilitação em fibrodisplasia ossificante progressiva: relato de caso. *Acta Fisiátrica*, São Paulo, v. 29, n. Supl.1, p. S37-S39, 2022. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/actafisiatrica/article/view/204901..> Acesso em: 15 abr. 2025.

DE BRASI D, ORLANDO F, GAETA V, DE LISO M, ACQUAVIVA F, MARTEMUCCI L, ET AL. **Fibrodisplasia Ossificante Progressiva: Um Diagnóstico Desafiador.** *Genes (Basel)*. 2021;12(8):1187. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/genes12081187>. Acesso em 01 abr. 2025.

DHVAKAR M, PRAKASH A, GARG A, AGARWAL A. **Fibrodisplasia Ossificante Progressiva (Síndrome de Stoneman) - Uma Displasia Esquelética Rara.** *Indian J Musculoskelet Radiol* 2020;2(1):69-72. Disponível em: <https://mss-ijmsr.com/fibrodysplasia-ossificans-progressiva-stoneman-syndrome-a-rare-skeletal-dysplasia/>. Acesso em 01 abr. 2025.

DUPPHI, B. M. F. et. al. **Fibrodisplasia ossificante progressiva: uma revisão das principais complicações e causas de óbitos.** *Multi-Science Research* Vitória, Multivix, v.6, n.2, p.39-46, jul/dez. 2023. Disponível em: <https://msrreview.multivix.edu.br/index.php/msr/article/view/152/pdf>. Acesso em: 20 mar 2025.

GENCER-ATALAY K, et. al. **Challenges in the treatment of fibrodysplasia ossificans progressiva.** *Rheumatol Int.* 2019;39(3):569-576. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4179-x>. Acesso em 08 abr. 2025.

HAGA N, NAKASHIMA Y, KITOH H, KAMIZONO J, KATAGIRI T, SAIJO H, ET AL. **Fibrodysplasia ossificans progressiva: Review and research activities in Japan.** *Pediatr Int.* 2020;62(1):3-13. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ped.14065>. Acesso em 01 abr. 2025.

HOYER-KUHN H, SCHÖNAU E. **Pharmacotherapy in Rare Skeletal Diseases.** *Handb Exp Pharmacol.* 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32519163/>. Acesso em 10 abr. 2025.

KAPLAN F, S, ET A.L. **The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations.** *Proc Intl Clin Council FOP* 2: 1-127, 2022. Disponível em: <https://www.ifopa.org>. Acesso em 10 abr. 2025.

LEMOS, Marcela Fibrodisplasia Ossificante Progressiva (FOP): O que é, sintomas e tratamento. *Tua Saúde.* Rio de Janeiro/RJ, 2022. Disponível em: <https://www.tuasaude.com/fibrodisplasia-ossificante-progressiva/>. Acesso em: 22 jan de 2025.

LINDBERG CM, et al. **Cartilage-derived retinoic acid-sensitive protein (CD-RAP): A stage-specific biomarker of heterotopic endochondral bone ossification (HEO) in fibrodysplasia ossification progressiva (FOP).** *Bone*, 2018; 109: 153-157. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28963080/>. Acesso em: 20 mar 2025.

MANTICK N, et al. **The FOP Connection Registry: Design of an international patient-sponsored registry for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva.** *Bone*, 2018; 109: 285. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28866367/>. Acesso em: 18 mar 2025. 2632

PIGNOLO, R. J.; KAPLAN, F. S. **Clinical staging of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP).** 7-10. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28943457/>. Acesso em: 15 mar 2025.

PIGNOLO, R. J.; WANG, H.; KAPLAN, F. S. **Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): A segmental progeroid syndrome.** *Front Endocrinol (Lausanne)*. 10, 1-8, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31998237/>. Acesso em: 18 mar 2025.

RIBEIRO, P; CASSIA, M.; CALIXTO, H. S.; VEIGA, B. C. C; MELLO, C. A. **Fisioterapia aquática associada à fisioterapia respiratória aplicada na fibrodisplasia ossificante progressiva: relato de caso.** 2018. Disponível em: [file:///C:/Users/lizal/Downloads/Revista_2023-2%20-%20completa%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/lizal/Downloads/Revista_2023-2%20-%20completa%20(1).pdf). Acesso em: 31 mar 2025.

ROCCO, Maja di et al. International physician survey on management of FOP: a modified Delphi study. *Orphanet Journal Of Rare Diseases*, [s.l.], v.12, n.1. 2017. <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-017-0659-4>. Acesso em: 25 mar 2025.

SHAH Z. A., RAUSCH S., ARIF U, EL YAFAWI B.. **Fibrodysplasia ossificans progressiva (stone man syndrome): a case report.** *J Med Case Rep.* 2019 Dec 1;13(1):364. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31785620/>. Acesso em: 31 mar 2025.

SILVA, Tayana, et al. Fibrodisplasia Ossificante Progressiva: Relato de Caso. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**. Volume 15(6), REAS, 2022. Disponível em: [file:///C:/Users/lizal/Downloads/10271-Artigo-116485-4-10-20220601%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/lizal/Downloads/10271-Artigo-116485-4-10-20220601%20(2).pdf). Acesso em: 20 mar 2025.

SOUZA CP, et al. Fibrodisplasia ossificante progressiva: “Stone man syndrome”. **Acta Radiológica Portuguesa**, 2020; 32: 2. Disponível em: https://r.search.yahoo.com/_ylt=AwrEsvohff5nHgIAUJzz6Qt.;_ylu=Y29sbwNiZjEEcG9zA%zEEdnRpZAMEc2VjA3Ny/RV=2/RE=1745941027/RO=10/RU=https%3a%2f%2frevistas.rcaap.pt%2factaradiologica%2farticle%2fdownload%2f19276%2f15530%2f79769/RK=2/RS=uLFJvBhiGGvLrQo5Ro6xZflA7HE-. Acesso em: 15 abr 2025.

VIRMANI T, et al. Transformation of Man into Stone-Rare and Dreadful Disease: Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. **EC Pharmacology and Toxicology**, 2018; 7: 594-600. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/326057833_Transformation_of_Man_into_Stone-Rare_and_Dreadful_Disease_Fibrodysplasia_Ossificans_Progressiva. Acesso em: 15 abr 2025.

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: 20 mar 2025.

ZIJUAN Q, et al. **Fibrodysplasia ossificans progressiva: Basic understanding and experimental models**, *Intractable & Rare Diseases Research*, 2017; 6(4): 242-248. https://www.jstage.jst.go.jp/article/irdr/6/4/6_2017.01055/_article. Acesso em: 15 abr 2025.