

## Aspectos clínicos e epidemiológicos da Acondroplasia: uma série de casos do Nordeste brasileiro

Clinical and epidemiological aspects of Achondroplasia: a case series from Northeast Brazil

Aspectos clínicos y epidemiológicos de la Acondroplasia: serie de casos del Nordeste de Brasil

Recebido: 31/03/2022 | Revisado: 10/04/2022 | Aceito: 19/04/2022 | Publicado: 25/04/2022

### **Josevaldo Monteiro Maia Filho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7320-3325>  
Centro Universitário Christus, Brasil  
E-mail: [medicina.monteiro@hotmail.com](mailto:medicina.monteiro@hotmail.com)

### **Luana de Oliveira Medeiros**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1015-2078>  
Centro Universitário Christus, Brasil  
E-mail: [luanamedeiros1801@gmail.com](mailto:luanamedeiros1801@gmail.com)

### **Abraão Pereira Assis de Freitas**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0072-3458>  
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
E-mail: [abraaoassisdefreitas@gmail.com](mailto:abraaoassisdefreitas@gmail.com)

### **Ana Camila Bringel**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4192-1669>  
Centro Universitário Christus, Brasil  
E-mail: [bringelanacamila@gmail.com](mailto:bringelanacamila@gmail.com)

### **Joyce Maria Malheiro Rodrigues**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7548-1898>  
Centro Universitário Christus, Brasil  
E-mail: [joycemalheiro0@gmail.com](mailto:joycemalheiro0@gmail.com)

### **Marcos Roberto de Oliveira Lima Filho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0117-8321>  
Centro Universitário Christus, Brasil  
E-mail: [mjesuino99@gmail.com](mailto:mjesuino99@gmail.com)

### **Iasmim Chaves de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4330-9027>  
Centro Universitário do Vale do Jaguaribe, Brasil  
E-mail: [iasmimoliveira1303@gmail.com](mailto:iasmimoliveira1303@gmail.com)

### **Erlane Marques Ribeiro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7104-0128>  
Hospital Infantil Albert Sabin, Brasil  
E-mail: [erlaneribeiro@yahoo.com.br](mailto:erlaneribeiro@yahoo.com.br)

### **Resumo**

A Acondroplasia é uma doença rara de herança autossômica dominante, causada pela substituição do aminoácido glicina pelo aminoácido arginina na posição 380, acometendo o receptor do fator de crescimento de fibroblastos 3 (FGRF-3). Suas características são evidentes desde a vida intrauterina, sendo detectadas pelo ultrassom. O objetivo deste estudo é determinar as principais alterações clínicas dos pacientes com Acondroplasia. Foi realizada revisão dos prontuários médicos dos pacientes com diagnóstico de Acondroplasia de 2002 a 2018, acompanhados no serviço de genética médica de um hospital público terciário, no estado do Ceará - Brasil. Foram incluídos no estudo 28 pacientes. A idade média dos pacientes, no dia da primeira avaliação, era de 26 meses (0,5-140). 3 pacientes (10,7%) nasceram pré-termo, contudo 100% dos pacientes obtiveram APGAR de 5 minutos acima de 7. Os principais atrasos dos pacientes foram para sentar (18%), andar (11%) e falar (11%). As anormalidades mais prevalentes foram macrocrania, membros curtos, hiperlordose, dedos em tridente e problemas respiratórios. Nesse estudo foi observado leve predomínio do sexo masculino e, apesar do atraso nos marcos de desenvolvimento neurológico, não houve alterações das funções neurológicas e cognitivas na maioria dos casos. As alterações clínicas observadas correspondem às que já são conhecidas na literatura e devem ser reconhecidas pelo médico generalista, como também pelos demais profissionais que estão envolvidos nos cuidados ao paciente com acondroplasia, visando um diagnóstico precoce dessa patologia para tratamento adequado e o devido aconselhamento genético.

**Palavras-chave:** Acondroplasia; Nanismo; Osteocondrodisplasias; Doenças genéticas inatas; Pediatria.

## Abstract

Achondroplasia is a rare disease of autosomal dominant inheritance, caused by the replacement of the amino acid glycine by arginine at position 380, affecting the fibroblast growth factor 3 receptor (FGFR-3). Its characteristics are evident since intrauterine life, and are detectable by ultrasound. The aim of this study is to determine the main clinical changes in patients with achondroplasia. A review of the medical records of patients diagnosed with Achondroplasia was carried out from 2002 to 2018, followed up at the medical genetics service of a tertiary hospital in the state of Ceará - Brazil. Twenty-eight patients were included in the study. The average age of the patients, at first evaluation, was 26 months (0,5-140). 3 patients (10,7%) were born preterm, however 100% of the patients had a 5-minute APGAR above 7. The patients' main delays concerned to sitting (18%), walking (11%) and talking (11%). The most prevalent abnormalities were macrocrania, short limbs, hyperlordosis, trident fingers and breathing problems. In this study, a slight predominance of males was observed and, despite the delay in neurological development milestones, there were no changes in neurological and cognitive functions in most cases. The clinical changes observed correspond to those already known in the literature and should be recognized by the general practitioner, as well as by other professionals involved in the care of patients with achondroplasia, aiming at an early diagnosis of this condition for adequate treatment and genetic counseling.

**Keywords:** Achondroplasia; Dwarfism; Osteochondrodysplasias; Innate genetic diseases; Pediatrics.

## Resumen

La Acondroplasia es una rara enfermedad de herencia autosómica dominante, causada por la sustitución del aminoácido glicina por el aminoácido arginina en la posición 380, afectando al receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR- 3). Sus características son evidentes desde la vida intrauterina, siendo detectada por ecografía. El objetivo de este estudio es determinar los principales cambios clínicos en pacientes con Acondroplasia. Se realizó una revisión de las historias clínicas de pacientes diagnosticados con Acondroplasia entre 2002 y 2018, seguidos en el servicio de genética médica de un hospital público de tercer nivel, en el estado de Ceará - Brasil. Veintiocho pacientes fueron incluidos en el estudio. La edad media de los pacientes el día de la primera valoración fue de 26 meses (0,5-140). 3 pacientes (10,7%) nacieron prematuros, sin embargo el 100% de los pacientes tenían un APGAR de 5 minutos por encima de 7. Los principales retrasos de los pacientes fueron sentarse (18%), caminar (11%) y hablar (11%). Las anomalías más prevalentes fueron macrocráneo, extremidades cortas, hiperlordosis, dedos en tridente y problemas respiratorios. En este estudio se observó un ligero predominio del sexo masculino y, a pesar del retraso en los hitos del desarrollo neurológico, no hubo cambios en las funciones neurológicas y cognitivas en la mayoría de los casos. Los cambios clínicos observados corresponden a los que ya son conocidos en la literatura y deben ser reconocidos por el médico general, así como por otros profesionales que intervienen en el cuidado de pacientes con acondroplasia, visando un diagnóstico precoz de esta patología para una adecuada tratamiento y debido asesoramiento genético.

**Palabras clave:** Acondroplasia; Enanismo; Osteocondrodismplasias; Enfermedades genéticas innatas; Pediatría.

## 1. Introdução

Acondroplasia é uma desordem genética, autossômica dominante, resultado de mutações genéticas no gene do receptor do fator de crescimento de fibroblastos 3 (FGFR3), este sendo de importante relevância na regulação do crescimento ósseo. Quase todas as mutações envolvidas em sua etiologia geram um ganho de função, devido a substituição de uma glicina por uma arginina (G380R).

Sua incidência estimada é de 1:25.000 nascidos vivos e sua prevalência é de 1-9:100.000, sendo considerada uma doença genética rara.

Esta doença genética caracteriza-se, principalmente, por gerar uma baixa estatura. Outros traços que geralmente também estão presentes são macrocrania, tronco alongado e estreito, mãos curtas, acompanhadas de dedos em formato de tridente e acentuação da lordose lombar. Muitas das características apresentadas podem ser evidenciadas logo após o nascimento e ainda na vida intrauterina, por meio dos exames de imagem presentes no pré-natal.

Seu diagnóstico baseia-se em suas características clínicas e radiológicas, podendo ser realizado o estudo molecular, que evidencia a mutação do gene FGFR3. Durante o pré-natal, pode haver diagnóstico de acondroplasia acidental durante a realização do exame de ultrassonografia, que poderá evidenciar alterações ósseas precocemente. Caso haja forte suspeita diagnóstica ou seja de conhecimento do médico que um dos pais é portador de acondroplasia, pode-se realizar o teste de DNA fetal para a mutação do FGFR3.

Haja vista que a acondroplasia causa alterações anatômicas que comprometem a qualidade de vida e sobrevivência dos

pacientes, é de suma importância que seja reconhecida precocemente e manejada da forma correta desde os primeiros anos de vida. Sendo assim, o presente estudo foi realizado pensando em auxiliar e facilitar o reconhecimento desta patologia.

Os objetivos deste estudo são determinar e evidenciar as principais alterações clínicas dos pacientes com Acondroplasia, bem como analisar suas características epidemiológicas.

## 2. Metodologia

Trata-se de um estudo transversal, quantitativo, descritivo, contendo uma série de casos de pacientes com acondroplasia, acompanhados entre 2002 e 2018 em um hospital de atenção terciária, administrado pela Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Ceará, referência no atendimento em Genética Médica neste Estado. Tal método seguiu as normas e foi baseado em literatura anterior e em estudos já realizados semelhantes a este (Yin, 2003; Soares et al., 2018; Köche, 2011).

Foram selecionados pacientes que tinham diagnóstico presumivelmente clínico de acondroplasia, de ambos os sexos e que possuíam, ao diagnóstico, entre 0 e 18 anos. Cumpridos estes critérios, deveria constar no prontuário o registro de, no mínimo, uma anormalidade característica da patologia estudada.

As informações foram colhidas por meio de análise de prontuários médicos de pacientes com diagnóstico clínico de acondroplasia. Após a coleta, os dados foram organizados em tabelas utilizando-se o software Microsoft Excel, no qual foram realizadas também as análises estatísticas, complementadas pelo software Epi Info.

A pesquisa foi apreciada e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do centro no qual ocorreu o estudo. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo foi financiado com recursos próprios dos pesquisadores, que negam a existência de conflitos de interesse de qualquer natureza.

## 3. Resultados

Foram incluídos no estudo 28 pacientes. Destes, 16 (57%) eram do sexo masculino e 12 (43%) do sexo feminino. A idade média dos pacientes, no dia da primeira avaliação, era de 2 anos e 2 meses, tendo o mais velho 11 anos e 8 meses, e o mais novo 17 dias.

3 pacientes (10,7%) nasceram pré-termo, no entanto, 100% dos pacientes obtiveram APGAR de 5 minutos acima de 7, sendo considerado normal.

Os principais atrasos dos pacientes foram nos marcos motores da infância, evidenciados na Tabela 1. Dentre estes, os mais prevalentes foram os atrasos em sentar (18%), andar (11%) e falar (11%). Na amostra analisada, apenas 1 paciente não frequentava a escola e 2 (7%) apresentavam mau rendimento escolar. Tais resultados confirmam a máxima de que os pacientes com acondroplasia possuem, em sua maioria, atrasos nos marcos de desenvolvimento motor, mas preservam a função neurológica e mental sem grandes desordens.

**Tabela 1.** Principais atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor, por número, sexo e porcentagem de pacientes acometidos.

Tipo de atraso	Número de pacientes acometidos, estratificados por sexo	Porcentagem de pacientes acometidos
Sentar	5/28 (4M;1F)	18%
Andar	3/28 (3M;0F)	11%
Falar	3/28 (3M;0F)	11%
Mau rendimento escolar	2/28 (2M;0F)	7%
Não frequentar a escola	1/28 (1M;0F)	4%

M = Sexo Masculino; F = Sexo Feminino. Fonte: Acervo Próprio.

As anormalidades mais prevalentes, consideradas neste artigo como aquelas que acometeram mais de 5% dos

pacientes, foram macrocrania, membros curtos, hiperlordose, dedos em tridente e problemas respiratórios. A Tabela 2 apresenta as anormalidades encontradas nos pacientes da pesquisa, em números absolutos, estratificado por sexo e a porcentagem da amostra acometida.

32% dos pacientes se submeteram a exames de imagem, evidenciando-se alterações apenas em um paciente, com tomografia computadorizada de crânio mostrando dilatações de ventrículos laterais, e 11% ao exame de DNA.

**Tabela 2.** Anormalidades encontradas, por número, sexo e porcentagem de pacientes acometidos.

Anormalidade	Número de pacientes acometidos, estratificados por sexo	Porcentagem de pacientes acometidos
Dedos em tridente	6/28 (3M;3F)	21%
Macrocrania	4/28 (1M;3F)	14%
Problemas respiratórios	4/28 (3M;1F)	14%
Membros curtos	3/28 (1M;2M)	11%
Lordose acentuada	2/28 (1M;1F)	7%
Aplasia de couro cabeludo	1/28 (0M;1F)	4%
Face triangular	1/28 (1M;0F)	4%
Surdez	1/28 (1M;0F)	4%
Baixa estatura	1/28 (1M;0F)	4%
Hiperatividade	1/28 (1M;0F)	4%

M = Sexo Masculino; F = Sexo Feminino. Fonte: Acervo Próprio.

#### 4. Discussão

Devido às diversas alterações anatômicas, a acondroplasia pode ter alguns sinais e sintomas associados que diminuem a qualidade de vida e sobrevida dos pacientes. Dentre eles, podemos citar a hiper mobilidade articular, que juntamente com a macrocrania e hipotonia leva ao atraso nos marcos motores da infância, à otite de repetição, podendo gerar surdez de condução, à apneia obstrutiva do sono, devido ao estreitamento do tórax e alterações anatômicas das vias aéreas superiores, à apneia central, gerada pelo estreitamento do forame magno e conseqüente compressão medular, e obesidade. Na vida adulta, a média de altura desses pacientes é de 131 cm para homens e 124 cm para mulheres. Contudo, vale salientar que os pacientes possuem desenvolvimento intelectual de acordo com os parâmetros considerados normais.

É de suma importância também realizar o aconselhamento genético para as famílias de pacientes portadores de acondroplasia. A maioria das mutações são mutações de novo e não são herdadas de pais saudáveis. Porém, se um dos pais é portador de acondroplasia, o conceito tem 50% de chances de desenvolver acondroplasia e se ambos os progenitores possuem a desordem genética, além dos 50% de herdar a acondroplasia, há 25% de chances da prole herdar ambos alelos mutados, gerando uma condição incompatível com a vida.

Uma revisão recente, publicada em 2017, evidencia que membros curtos, principalmente na porção proximal, são a principal característica do paciente com acondroplasia, evidente logo após o nascimento. A revisão mostrou ainda que os dedos em tridente e as características faciais, como macrocrania e hipoplasia da face média, são comumente presentes (Daugherty, 2017), concordando com os resultados encontrados nesta série de casos, sendo que apenas a face triangular foi um achado pouco prevalente dentre os pacientes estudados.

Daugherty (2017) concluiu ainda que os atrasos nos marcos do desenvolvimento são comuns nos pacientes, mas as funções cognitivas e inteligência são consideradas da população em geral, assim como evidenciado neste estudo, no qual apenas 1 paciente não frequentava a escola e 2 tinham mau rendimento escolar.

Wright e Irving (2011) também evidenciaram o atraso no desenvolvimento motor, considerando que deve ser utilizado pelos profissionais da saúde envolvidos nos cuidados ao paciente gráficos de crescimento e desenvolvimento adaptados,

evitando assim que os atrasos motores advindos da acondroplasia sejam confundidos com outras desordens neuropsicomotoras.

A revisão de 2011 (Wright & Irving, 2011) destaca ainda que as anormalidades evidenciadas aqui são de grande importância no diagnóstico de acondroplasia. Contudo, o estudo cita alterações que não foram relatadas nesta amostra, dentre elas a cifose toracolombar e alterações radiológicas, que não foram analisadas no presente estudo.

Das complicações destacadas por Wright e Irving (2011), apenas apneia obstrutiva do sono, contida aqui nos problemas respiratórios, e surdez de condução foram encontradas entre os pacientes da amostra estudada.

Hashmi et al. (2018), em um recente estudo multicêntrico, analisaram as taxas de mortalidade e suas causas em pacientes acondroplásicos em acompanhamento desde 1986. Entre os 855 pacientes incluídos, apenas 1 morreu no primeiro ano de vida. As demais mortes relacionadas a complicações da doença foram mais comuns entre 1 e 14 anos de idade, sendo raras após o início da vida adulta. As principais causas de morte foram eventos cardiovasculares e cerebrovasculares, além de causas externas. Tais achados revelam uma redução no percentual de mortes súbitas relacionadas a compressão da medula espinhal por estenose da base do crânio, hidrocefalia e pneumonia, comuns nos primeiros estudos que descreveram a doença. Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, as taxas de mortalidade neste grupo de pacientes ainda são superiores às da população em geral da mesma idade, em especial na infância.

O diagnóstico diferencial da acondroplasia inclui inúmeras desordens esqueléticas, incluindo outras doenças de mesma etiologia relacionada a mutações do gene FGFR3. Almeida et al. (2009) avaliaram mutações em 125 pacientes, 70 dos quais possuíam o diagnóstico clínico de acondroplasia ou hipocondroplasia. Foram identificadas 5 variantes patogênicas distintas nesse grupo, sendo a maioria de ocorrência esporádica, e sem associação com história familiar. No entanto, 49% dos pacientes testados não tiveram alterações genéticas detectadas. Outros estudos semelhantes também verificaram a presença de pacientes com diagnóstico clínico, na ausência de alterações genotípicas identificáveis, confirmando a heterogeneidade molecular desses distúrbios. Apesar de apenas 11% dos pacientes analisados no presente estudo terem sido submetidos à avaliação molecular, nos últimos anos essa técnica tem sido crucial na acurácia diagnóstica e na implementação do aconselhamento genético e terapia precoce.

Um estudo de coorte prospectivo, publicado em 2012 por Jireland et al., avaliou as alterações nos marcos do desenvolvimento neuropsicomotor em crianças acondroplásicas de 48 famílias na Austrália e Nova Zelândia. De forma semelhante ao nosso estudo, os resultados revelaram atrasos em diversos marcos da infância, e as alterações motoras foram as principais responsáveis por dificuldades para início da marcha e alimentação independente. Atrasos na comunicação e interação social foram menos frequentes, revelando o caráter predominantemente físico da acondroplasia, associado a baixa frequência de acometimento neuropsiquiátrico e deficiência intelectual.

Outro aspecto relevante no acompanhamento de pacientes portadores da acondroplasia, é a Qualidade de Vida (QV), como relata um estudo qualitativo publicado em 2008 por Cervan et al. Ao realizar um questionário da Organização Mundial de Saúde (OMS) em 21 indivíduos acondroplásicos, identificou-se que estatisticamente pacientes do sexo feminino têm pontuação reduzida no que tange a QV, especificamente no domínio aparência física e estado geral psicológico. Esse dado salienta a importância do seguimento psicológico para a manutenção da saúde holística do indivíduo.

Como foi realizado através de análise de prontuários e de forma retrospectiva, este estudo tem a limitação de não analisar critérios radiológicos da doença, bem como específicos de uma área médica, como é o caso da Ortopedia, que geralmente é uma das especialidades envolvidas no atendimento do paciente com acondroplasia. Ademais, alguns dados clínicos, anormalidades e atrasos neuropsicomotores podem não estar na real proporção, devido à falha no registro destes dados nos prontuários analisados.

## 5. Conclusão

Nesse estudo foi observado leve predomínio do sexo masculino e, apesar do atraso nos marcos de desenvolvimento neurológico, não houve alterações das funções neurológicas e cognitivas na maioria dos casos. As alterações clínicas observadas correspondem às que já são conhecidas na literatura e devem ser reconhecidas pelos médicos generalistas, bem como pelos demais profissionais da saúde, visando um diagnóstico precoce dessa patologia para tratamento e aconselhamento genético adequados.

Esperamos que em pesquisas futuras possam se estabelecer melhor a relação da acondroplasia com o sexo dos pacientes, bem como o impacto do pré-natal e a assistência neonatal bem feitos no desenvolvimento infantil de crianças com acondroplasia.

## Referências

- Almeida, M. R., Campos-Xavier, A. B., Medeira, A., Cordeiro, I., Sousa, A. B., Lima, M., Soares, G., Rocha, M., Saraiva, J., Ramos, L., Sousa, S., Marcelino, J. P., Correia, A., & Santos, H. G. (2009). Clinical and molecular diagnosis of the skeletal dysplasias associated with mutations in the gene encoding Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR3) in Portugal. *Clinical Genetics*, 75(2), 150–156. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01123.x>
- Cervan, M. P., Silva, M. C. P. da, Lima, R. L. de O., & Costa, R. F. da. (2008). Estudo comparativo do nível de qualidade de vida entre sujeitos acondroplásicos e não-acondroplásicos. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 57(2), 105–111. <https://doi.org/10.1590/s0047-20852008000200004>
- Constantinides, C., Landis, S. H., Jarrett, J., Quinn, J., & Ireland, P. J. (2021). Quality of life, physical functioning, and psychosocial function among patients with achondroplasia: a targeted literature review. *Disability and Rehabilitation*, 1–13. <https://doi.org/10.1080/09638288.2021.1963853>
- Daugherty, A. (2017). Achondroplasia: Etiology, Clinical Presentation, and Management. *Neonatal Network*, 36(6), 337–342. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.36.6.337>
- Fano, V., Kim, C. A., Rosselli, P., Dib, R. E., Shediak, R., Magalhães, T., Mesojedovas, D., & Llerena, J. (2022). Impact of achondroplasia on Latin American patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02142-3>
- Hashmi, S. S., Gamble, C., Hoover-Fong, J., Alade, A. Y., Pauli, R. M., Modaff, P., Carney, M., Brown, C., Bober, M. B., & Hecht, J. T. (2018). Multicenter study of mortality in achondroplasia. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 176(11), 2359–2364. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40528>
- Högler, W., & Ward, L. M. (2020). New developments in the management of achondroplasia. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 170(5-6), 104–111. <https://doi.org/10.1007/s10354-020-00741-6>
- Hoover-Fong, J. E., Schulze, K. J., Alade, A. Y., Bober, M. B., Gough, E., Hashmi, S. S., Hecht, J. T., Legare, J. M., Little, M. E., Modaff, P., Pauli, R. M., Rodriguez-Buritica, D. F., Serna, M. E., Smid, C., Liu, C., & McGready, J. (2021). Growth in achondroplasia including stature, weight, weight-for-height and head circumference from CLARITY: achondroplasia natural history study—a multi-center retrospective cohort study of achondroplasia in the US. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02141-4>
- Hoover-Fong, J., Cheung, M. S., Fano, V., Hagenas, L., Hecht, J. T., Ireland, P., Irving, M., Mohnike, K., Offiah, A. C., Okenfuss, E., Ozono, K., Raggio, C., Tofts, L., Kelly, D., Shediak, R., Pan, W., & Savarirayan, R. (2021). Lifetime impact of achondroplasia: Current evidence and perspectives on the natural history. *Bone*, 146, 115872. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.115872>
- Hoover-Fong, J., Scott, C. I., & Jones, M. C. (2020). Health Supervision for People With Achondroplasia. *Pediatrics*, 145(6), e20201010. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1010>
- IRELAND, P. J., DONAGHEY, S., MCGILL, J., ZANKL, A., WARE, R. S., PACEY, V., AULT, J., SAVARIRAYAN, R., SILLENCE, D., THOMPSON, E., TOWNSHEND, S., & JOHNSTON, L. M. (2012). Development in children with achondroplasia: a prospective clinical cohort study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 54(6), 532–537. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04234.x>
- Kashanian, A., Stadler, J. A., & Danielpour, M. (2022). Neurosurgical Evaluation and Management of Children with Achondroplasia. *Neurosurgery Clinics of North America*, 33(1), 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2021.09.003>
- Kitoh, H., Matsushita, M., Mishima, K., Kamiya, Y., & Sawamura, K. (2022). Disease-specific complications and multidisciplinary interventions in achondroplasia. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 40(2), 189–195. <https://doi.org/10.1007/s00774-021-01298-z>
- Köche, J. (2011). *Fundamentos de Metodologia Científica*. Editora Vozes. [http://www.brunovivas.com/wp-content/uploads/sites/10/2018/07/K%C3%B6che-Jos%C3%A9-Carlos0D0AFundamentos-de-metodologia-cient%C3%ADfica\\_-teoria-da0D0Aci%C3%AAncia-e-inicia%C3%A7%C3%A3o-%C3%A0-pesquisa.pdf](http://www.brunovivas.com/wp-content/uploads/sites/10/2018/07/K%C3%B6che-Jos%C3%A9-Carlos0D0AFundamentos-de-metodologia-cient%C3%ADfica_-teoria-da0D0Aci%C3%AAncia-e-inicia%C3%A7%C3%A3o-%C3%A0-pesquisa.pdf)
- Manikkam, S. A., Chetcuti, K., Howell, K. B., Savarirayan, R., Fink, A. M., & Mandelstam, S. A. (2017). Temporal Lobe Malformations in Achondroplasia: Expanding the Brain Imaging Phenotype Associated with FGFR3-Related Skeletal Dysplasias. *American Journal of Neuroradiology*, 39(2), 380–384. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a5468>
- Okenfuss, E., Moghaddam, B., & Avins, A. L. (2020). Natural history of achondroplasia: A retrospective review of longitudinal clinical data. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 182(11), 2540–2551. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61825>

- Pauli, R. M. (2019). Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0972-6>
- Pauli, R. M., & Legare, J. M. (2018, May 10). Achondroplasia. Nih.gov; *University of Washington, Seattle*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1152/>
- Richette, P., Bardin, T., & Stheneur, C. (2008). Achondroplasia: From genotype to phenotype. *Joint Bone Spine*, 75(2), 125–130. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.06.007>
- Rohenkohl, A. C., Bullinger, M., & Quitmann, J. (2014). Lebensqualität bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Achondroplasie. *Der Orthopäde*, 44(3), 212–218. <https://doi.org/10.1007/s00132-014-3020-9>
- Saint-Laurent, C., Garde-Etayo, L., & Gouze, E. (2019). Obesity in achondroplasia patients: from evidence to medical monitoring. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1247-6>
- Soares, A., Dorlivete, P., Shitsuka, M., Parreira, F., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [https://www.ufsm.br/app/uploads/sites/358/2019/02/Metodologia-da-Pesquisa-Cientifica\\_final.pdf](https://www.ufsm.br/app/uploads/sites/358/2019/02/Metodologia-da-Pesquisa-Cientifica_final.pdf)
- Unger, S., Bonafé, L., & Gouze, E. (2017). Current Care and Investigational Therapies in Achondroplasia. *Current Osteoporosis Reports*, 15(2), 53–60. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0347-2>
- Wright, M. J., & Irving, M. D. (2011). Clinical management of achondroplasia. *Archives of Disease in Childhood*, 97(2), 129–134. <https://doi.org/10.1136/adc.2010.189092>
- Wrobel, W., Pach, E., & Ben-Skowronek, I. (2021). Advantages and Disadvantages of Different Treatment Methods in Achondroplasia: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11), 5573. <https://doi.org/10.3390/ijms22115573>
- Yin, R. K. (2003). *Estudo de caso*. Bookman.