

Acondroplasia: etiologia, apresentação clínica e tratamento

Crésio Alves^a; Salmo Raskin^b; Abelardo Pinto Jr^c; Adriana Rocha Brito^d; Alda E. Iglesias Azevedo^e; Cristiane Kocki^a; Doris R. Ruiz^f; Eiffel Dobashi^g; Erlane Ribeiro^b; Esther Angélica Luiz Ferreira^h; Fabíola Isabel Suanoⁱ; Guilherme Oliveira Campos^j; Gustavo Antonio Moreira^k; Jorge Y. Afiune^l; Julienne Angela Ramires de Carvalho^a; Klebia Magalhaes Pereira Castello Branco^l; Lícia Moreira^m; Lilian Sadeck^m; Lisa Suzukiⁿ; Liubiana Arantes de Araújo^o; Luiz Antonio Nunes de Oliveiraⁿ; Magda L. Nunes^p; Maria Betânia P. Toralles^b; Mariana Drechmer Romanowski^q; Marilza Leal Nascimento^a; Patrícia Salmona^b; Raquel Boy^b; Renata Andion Arruti^a; Renata di Francesco^r; Renata Villas Boas Andrade Lima^a; Ricardo R. Barros^s; Roberto Santoro Almeida^d; Sérgio Kobayashi^t; Sílvia Maria de Macedo Barbosa^h; Simone Brasil de Oliveira Iglesias^h; Vitor Tavares Paula^h; Luciana R Silva^u; Clóvis F. Constantino^v; Dirceu Solé^w.

- a) Departamento Científico de Endocrinologia - SBP;
- b) Departamento Científico de Genética Clínica - SBP;
- c) Departamento Científico de Saúde Escolar - SBP;
- d) Grupo de Trabalho de Saúde Mental - SBP;
- e) Departamento Científico de Medicina do Adolescente - SBP;
- f) Grupo de Trabalho de Saúde Oral - SBP;
- g) Grupo de Trabalho de Ortopedia Pediátrica - SBP;
- h) Departamento Científico de Medicina da Dor e Cuidados Paliativos - SBP;
- i) Departamento Científico de Nutrologia - SBP;
- j) Departamento de Anestesiologia, Hospital São Rafael, Salvador/Bahia;
- k) Departamento Científico de Medicina do Sono - SBP;
- l) Departamento Científico de Cardiologia - SBP;

- m) Departamento Científico de Neonatologia - SBP;
- n) Médico Radiologista do Instituto da Criança, Faculdade de Medicina, Universidade São Paulo;
- o) Departamento Científico de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento - SBP;
- p) Departamento Científico de Neurologia - SBP;
- q) Professora Adjunta do Departamento de Tocoginecologia – Universidade Federal do Paraná;
- r) Departamento Científico de Otorrinolaringologia - SBP;
- s) Grupo de Trabalho de Atividade Física - SBP;
- t) Instituto de Radiologia, Faculdade de Medicina, Universidade São Paulo;
- u) Vice Diretora Científica SBP;
- v) Presidente SBP;
- w) Diretor Científico SBP.



A185 Acondroplasia: etiologia, apresentação clínica e tratamento (Diretriz) /
Sociedade Brasileira de Pediatria. Rio de Janeiro: SBP, 2023.
55 f.

Crésio Alves; Salmo Raskin; Abelardo Pinto Jr; Adriana R Brito; Alda E. I. Azevedo; Cristiane Kocki; Doris R. Ruiz; Eiffel Dobashi; Erlane Ribeiro; Esther A. L. Ferreira; Fabíola I. Suano; Guilherme O. Campos; Gustavo A. Moreira; Jorge Y. Afiune; Julienne A. R. de Carvalho; Klebia M. P. C. Branco; Lícia Moreira; Lilian Sadeck; Lisa Suzuki; Liubiana A. de Araújo; Luiz A. N. de Oliveira; Magda L. Nunes; Maria B. P. Toralles; Mariana D. Romanowski; Marilza L. Nascimento; Patrícia Salmona; Raquel Boy; Renata A. Arruti; Renata di Francesco; Renata V. B. A. Lima; Ricardo R. Barros; Roberto S. Almeida; Sérgio Kobayashi; Sílvia M. de M. Barbosa; Simone B. de O. Iglesias; Vitor T. Paula; Luciana R Silva; Clóvis F. Constantino; Dirceu Solé.

ISBN: 978-85-88520-43-1

1. Acondroplasia. 2. Doença rara. 3. Pediatria. I. Sociedade Brasileira de Pediatria. II. Título.

SBP/RJ
CDD: 616.47

Ficha catalográfica elaborada por Bruna Brasil Seixas Bruno CRB-7/7005

APRESENTAÇÃO

Prezados e prezadas pediatras brasileiros(as)

Meus melhores cumprimentos.

Com enorme satisfação venho apresentar esta Diretriz especial da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), desta feita com o importante tema Acondroplasia.

Com a direção da Diretoria Científica da SBP e as ações específicas de nossos Departamentos Científicos, o de Endocrinologia e o de Genética Clínica, pôde-se erguer este Documento e colocá-lo à disposição de vocês, pediatras associados.

São 55 páginas cuidadosamente articuladas em obra literária com base nas evidências científicas atuais, debatendo desde herança e risco de recorrência da condição clínica, as manifestações específicas, as comorbidades, atrasos do desenvolvimento de forma detalhada, bem como a adaptação social na adolescência e qualidade de vida.

Os capítulos discorrendo sobre o impacto psicossocial, econômico e ambiental, assim como os diagnósticos pré e pós-natal, tanto clínico como radiológico e genético são bastante claros e didáticos para nossa compreensão enquanto pediatras.

O diagnóstico diferencial nos traz informações lúcidas sobre o necessário cuidado em qualificar a condição nosológica da qual se suspeita.

Dirigindo-nos à parte final do livro, encontraremos as abordagens terapêuticas de maneira abrangente, incluindo fármacos, procedimentos cirúrgicos, os cuidados anestésicos e os cuidados obstétricos.

O desfecho envolve, com detalhes, a socialização, a educação inclusiva e o acompanhamento multidisciplinar dos pacientes.

Com a expertise e o tirocínio dos eminentes Crésio de Aragão Dantas Alves, presidente do Departamento Científico de Endocrinologia da SBP e Salmo Raskin, presidente do Departamento Científico de Genética Clínica da SBP e toda a equipe envolvida, chegou-se a uma obra de valor ímpar e completa na sua essência e finalidades, culminando com o adequado aconselhamento genético e perspectivas futuras de tratamento.

Neste final da apresentação, quero fazer rápida referência ao filósofo francês, médico, Georges Canguillen (1904-1995), que entre suas importantes obras, escreveu “O normal e o patológico”, propondo que um estado dito patológico em um indivíduo também é uma forma de se viver, não obrigatoriamente produzindo sofrimento, uma vez que desvios da normalidade, entendendo-se normalidade como uma categoria *mais ampla do que o subentendido, não significa compulsoriamente falta de saúde*.

Saudações, parabéns à Diretoria Científica da SBP e boa leitura.

Clóvis Francisco Constantino
Presidente da Sociedade Brasileira de Pediatria.

Índice

Índice	4
1. Introdução	6
2. História da acondroplasia	6
3. Definição	7
4. Etiologia	7
Herança e risco de recorrência	7
Fisiopatologia: crescimento ósseo normal	8
Fatores de crescimento de fibroblastos (FGF)	9
FGFR3	9
5. Epidemiologia	10
6. Manifestações clínicas e comorbidades	10
6.1. Estenose do forame magno, compressão cervicomedular, hidrocefalia	10
6.2. Otite média de repetição, obstrução de vias aéreas superiores	12
Otites médias	12
Distúrbios respiratórios	12
6.3. Cifose toracolombar, lordose lombar, estenose medular, geno varo	12
6.4. Atraso do desenvolvimento	13
Desenvolvimento motor	14
Desenvolvimento da comunicação	14
Desenvolvimento cognitivo e comportamental	14
Desenvolvimento socioemocional	14
6.5. Adaptação social na adolescência e qualidade de vida	16
Preocupação com a autoimagem	16
Busca pelo autocuidado	16
Estigma e discriminação interferem nas construções de bem-estar	16
Processo de normalização, suporte social e qualidade de vida	16
6.6. Obesidade	17
6.7. Doenças cardiovasculares	19
6.8. Alterações ortodônticas	20
Promoção da saúde oral	20
Oclusão e características ortodônticas	20
Avaliação ortodôntica e ortopédica	20
6.9. Apneia do sono	21
6.10. Dor crônica	22
Classificação fisiopatológica	23
Avaliação	23

7. Impacto psicossocial, econômico e ambiental	23
8. Diagnóstico	24
8.1. Pré-natal	24
8.2. Pós-natal	25
8.2.1. Clínico	25
8.2.2. Exames de Imagem	26
8.2.3. Genético	31
9. Diagnóstico diferencial da acondroplasia	31
Hipocondroplasia	32
Displasia SADDAN	32
Pseudoacondroplasia	32
10. Tratamento	33
10.1. Baixa estatura	33
Vosoritida	33
Tratamento cirúrgico com alongamento de extremidades	34
10.2. Terapêutica da dor	35
Analgesia básica	35
Opioides	35
Adjuvantes	36
10.3. Cuidados anestésicos no paciente com acondroplasia	36
Avaliação pré-operatória	36
Procedimentos anestésico-cirúrgicos mais frequentes	36
Condução da anestesia	37
Anestesia obstétrica	37
10.4. Cuidados obstétricos	38
10.5. Obesidade	38
10.6. Orientação para esportes	40
Anamnese	40
Exame físico	40
Indicações de esportes	41
10.7. Educação inclusiva e socialização	41
10.8. Cuidados neonatais	42
11. Seguimento	43
12. Aconselhamento genético pré-natal e pós-natal	44
Aconselhamento genético no período pré-concepcional	44
Aconselhamento genético pré-natal	45
13. Perspectivas futuras de tratamento	46
14. Considerações finais	47
15. Referências bibliográficas	47

1. Introdução

A acondroplasia é uma condição geneticamente determinada, responsável pela forma mais comum de baixa estatura desproporcional. Estima-se que sua incidência seja cerca de 1/25.000 nascidos vivos sendo considerada uma doença rara.^{1,2}

O termo acondroplasia (*a* = privação, *khóndros* = cartilagem e *plásis* = formação) tem origem grega e remete à fisiopatologia da doença que é vinculada ao comprometimento do crescimento ósseo endocondral.²

A acondroplasia resulta de uma variante patogênica, heterozigótica, do gene que codifica o receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos, o *FGFR3* (*fibroblast growth factor receptor 3*). O gene *FGFR3* está localizado no braço curto do cromossomo 4 (4p16.3) e, em linhas gerais, regula negativamente (inibe) o crescimento ósseo, alterando o controle da maturação da cartilagem das placas de crescimento dos ossos longos, afetando a ossificação endocondral.³

Variantes patogênicas do *FGFR3* resultam no fenótipo acondroplásico caracterizado por macrocefalia com proeminência frontal, hipoplasia do terço médio facial, depressão da ponte nasal, redução dos ossos longos, pedículos vertebrais reduzidos, baixa estatura com encurtamento rizomélico dos membros, braquidactilia, genu varo, mãos em tridente, entre outros.

Esses indivíduos devem ter acompanhamento médico contínuo e multidisciplinar visando o diagnóstico e tratamento precoces, prevenção das comorbidades, e intervenção especializada para melhorar a qualidade e a expectativa de vida, tratando as comorbidades mais prevalentes, algumas com consequências graves e/ou fatais.⁴

A acondroplasia é uma condição multifacetada que se caracteriza por grandes desafios médicos, funcionais e psicossociais ao longo da vida gerando impacto direto sobre a qualidade de vida dessa população.⁴ A acessibilidade às adaptações que se fazem necessárias na rotina desses indivíduos como nas escolas, no transporte, em casa, no ambiente de trabalho, no vestuário, com a higiene pessoal entre outros, ainda tem muito a ser aprimorada.^{3,4}

Outra preocupação de alta relevância, é vencer o preconceito ainda presente na sociedade e trabalhar as questões voltadas à autoestima, sexualidade e não estigmatização social tão relevantes nas diferentes faixas etárias.⁵

Atualmente, com as novas opções na abordagem da terapêutica medicamentosa, inicia-se um novo panorama

com perspectiva de melhora da qualidade de vida e da baixa estatura dessa população.

Essa Diretriz da Sociedade Brasileira de Pediatria, abordará os principais aspectos do diagnóstico e tratamento da acondroplasia.

2. História da acondroplasia

Esculturas e pinturas retratando pessoas com nanismo e fenótipo semelhante ao da acondroplasia existem há milhares de anos. Um exemplo, é o deus egípcio - Bes - cujas imagens datadas de 1500 a.C., ainda são preservadas.

Mas, apenas em 1878, o termo acondroplasia foi criado por Jules Parrot, para diferenciar essa displasia do raquitismo.⁶

Por mais de 100 anos, desde o início do uso do termo acondroplasia, o diagnóstico era baseado apenas nas características clínicas da displasia, presentes desde o nascimento e caracterizadas por nanismo rizomélico.

Na ausência de um diagnóstico etiológico, o tratamento da baixa estatura da acondroplasia consistiu, durante todo esse período, em múltiplas e dolorosas cirurgias de alongamento dos membros.

Em 1994, Rita Shiang e colaboradores, na Universidade da Califórnia, em Irvine; e Francis Rousseau e colaboradores, no INSERM (*Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale*), em Paris, relataram, de forma independente, que a acondroplasia resulta de variantes patogênicas ativadoras ou ganhos de função, autossômica dominante, do *FGFR3*, mais comumente pela substituição de um resíduo de arginina por glicina na posição 380 da proteína (p.Gly380Arg), localizada no domínio transmembrana do *FGFR3*.^{7,8}

A descoberta da causa genética da acondroplasia possibilitou o desenvolvimento de fármacos que atuam regulando negativamente os efeitos da ativação do *FGFR3*, permitindo o tratamento da displasia a partir de sua alteração molecular.

Em 2015, Daniel J. Wendt, da empresa farmacêutica Biogen, e investigadores do *Cedars-Sinai Medical Center*, em Los Angeles, mostraram que a administração subcutânea de um análogo de ação prolongada do peptídeo natriurético tipo C (CNP), conseguia corrigir o fenótipo de nanismo em um modelo animal (camundongos) de acondroplasia.⁹

Em 2020, Ravi Savarirayan e colaboradores, do *Murdoch Children's Research Institute*, em Melbourne, Austrália, publicaram o estudo de fase 3 com a vosoritida (análogo do CNP), em que avaliaram 124 crianças e adolescentes entre 5 e 18 anos, durante 52 semanas, de 24 centros médicos de 7 países, mostrando a eficácia desse fármaco em aumentar o crescimento de crianças com acondroplasia.¹⁰ Este foi o primeiro medicamento aprovado e direcionado a corrigir a causa básica do problema atuando no mecanismo genético responsável pelas manifestações clínicas da displasia.

Em 2021, mais precisamente em 29/11/2021, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), aprovou o uso da vosoritida para o tratamento de crianças com acondroplasia¹¹ e, em 21/05/2022, uma menina com acondroplasia foi a primeira criança a recebê-la no Brasil.

A história mostra que as atitudes, ao longo do tempo, em relação às pessoas com nanismo variaram de acordo com a época, cultura e a sociedade, desde marginalização e rejeição, por serem considerados como uma punição espiritual; até a adoração como seres divinos e conectados com os deuses.¹²

Atualmente, a maioria das sociedades trata os indivíduos com nanismo de forma igualitária, embora ainda sejam alvos individuais de preconceitos. A criação da organização *Little People of America*, em 1957, nos Estados Unidos, contribuiu para a visibilidade, informação, recursos e obtenção de direitos para essas pessoas, estimulando a criação de organizações semelhantes em outras partes do mundo.¹³ No Brasil, a Associação Nanismo Brasil (Annabra), criada em julho de 2020, atua pela inclusão de forma plena desses indivíduos na sociedade, assim como o Instituto Nacional de Nanismo (INN).

Em relação a ações afirmativas, em 31/07/2017, foi promulgada, no Brasil, a Lei 13.472, que instituiu o dia 25 de outubro, como o Dia de Combate ao Preconceito contra a Pessoa com Nanismo.¹⁴ Porém, muito mais ainda precisa ser feito para inserir essas pessoas na sociedade.

3. Definição

A acondroplasia (OMIM 100800), forma mais comum de baixa estatura desproporcional, é causada por variantes patogênicas em *FGFR3*, que levam à inibição do desenvolvimento ósseo endocondral.¹⁵⁻¹⁷

Clinicamente, a acondroplasia é caracterizada por ossos longos curtos, encurtamento desproporcional dos segmentos esqueléticos proximais (rizomelia), extensão prejudicada do cotovelo, arqueamento tibial, lordose

lombar exagerada, encurtamento dos pedículos vertebrais e diminuição da distância interpedicular lombar, encurtamento da cabeça femoral, macrocefalia, hipoplasia do terço médio da face, saliência frontal, perda auditiva e tamanho reduzido do forame magno.¹⁵

A doença tem caráter progressivo, e a gravidade do fenótipo está relacionada à idade. Por exemplo, com a idade, há desorganização progressiva da placa de crescimento esquelética.¹⁸ A idade óssea está atrasada nas crianças com acondroplasia; no entanto, durante a adolescência a maturação óssea acelera e a idade óssea aproxima-se da idade cronológica.¹⁹

A acondroplasia pode determinar complicações médicas que aumentam a morbidade e a mortalidade ao longo da vida. Complicações comuns incluem atraso no desenvolvimento motor e da fala,²⁰ doenças otorrinolaringológicas como otite média associada à perda auditiva,²¹ disfunção respiratória, incluindo apneia obstrutiva do sono,²² estenose e compressão espinhal, más oclusões dentárias,²³ dor significativa com diminuição da função física e comprometimento da qualidade de vida.²⁴

As taxas de mortalidade são elevadas em indivíduos com acondroplasia em todas as idades devido ao risco aumentado de morte súbita em crianças pequenas atribuído à compressão do tronco cerebral resultante da estenose do forame magno e maior risco de mortalidade na idade adulta relacionado a doenças cardiovasculares, complicações neurológicas e acidentes.²⁵

4. Etiologia

Herança e risco de recorrência

A acondroplasia é uma displasia óssea rara de herança autossômica dominante com penetrância completa, ou seja, o indivíduo afetado tem 50% de chance de transmitir a doença a seus descendentes, sem diferença entre os sexos (Figura 1) e quando houver uma variante patogênica do *FGFR3*, o fenótipo acontecerá em 100% dos casos. A variabilidade de expressão é pequena.^{24,26,27}

Em 80% dos casos não há outros indivíduos com a doença na família, pois ocorreu uma variante patogênica nova e a idade paterna avançada (acima de 35 anos) contribui para essa ocorrência. Há um erro na replicação devido ao maior número de divisões celulares na célula germinativa paterna.^{24,26,27}

Nos casos em que o pai e a mãe tiverem acondroplasia, o risco de recorrência para os filhos será 50% para

indivíduos heterozigotos para variantes patogênicas (afetados), 25% para indivíduos normais e 25% para indivíduos com variantes patogênicas em homozigose, que terão a forma mais grave da doença e não conseguirão sobreviver (Figura 1).^{24,26,27}

Em função do mosaicism, mesmo quando nenhum dos genitores é afetado, há um risco de recorrência de 0,2% para irmãos de indivíduos afetados, pois a variante patogênica pode estar apenas em tecido gonadal e não ser detectada pelos exames de rotina.

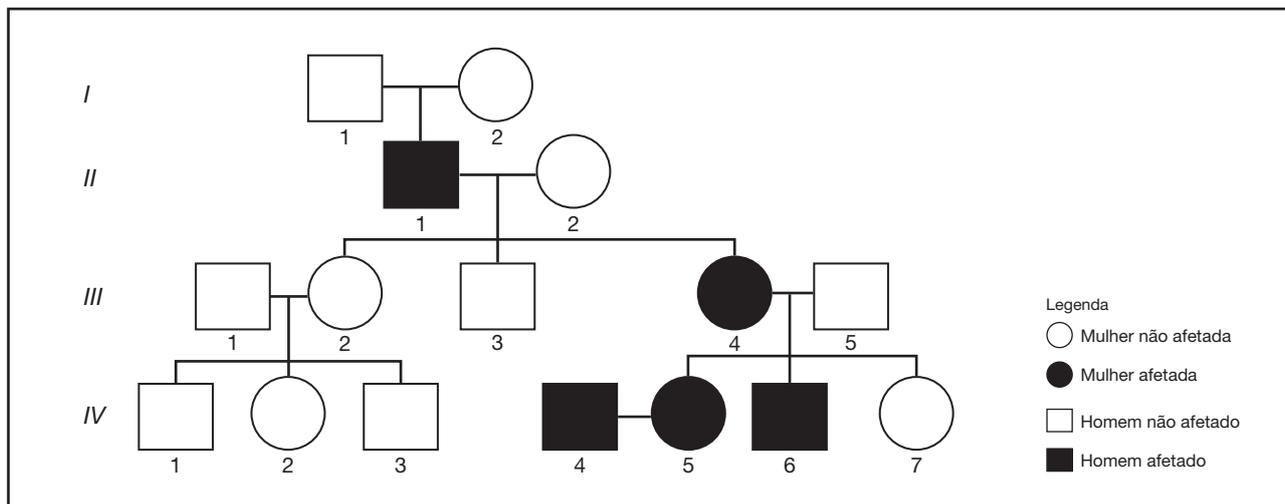


Figura 1: O indivíduo II.1 é afetado, mas seus pais (I.1 e I.2) são normais. Já a paciente III.4 herdou a variante patogênica de seu pai (II.1). Os indivíduos IV.4 e IV.5 são afetados e têm risco aumentado para ter filhos com a doença.

Fisiopatologia:
Crescimento ósseo normal

Em indivíduos normais, os ossos do corpo humano começam a se formar e crescer intraútero e esse processo continua até o fechamento da cartilagem de crescimento. Os condrócitos se alinham para formar o novo osso pela ossificação endocondral, que utiliza o tecido carti-

laginoso como molde e é responsável pelo desenvolvimento dos ossos longos, coluna vertebral, bacia e base do crânio (Figura 2).^{24,27,28}

A partir da membrana que envolve a cartilagem hialina começa a ocorrer a ossificação intramembranosa, assim, à medida que a vértebra cresce longitudinalmente, o osso se expande em direção às epífises.^{24,27,28}

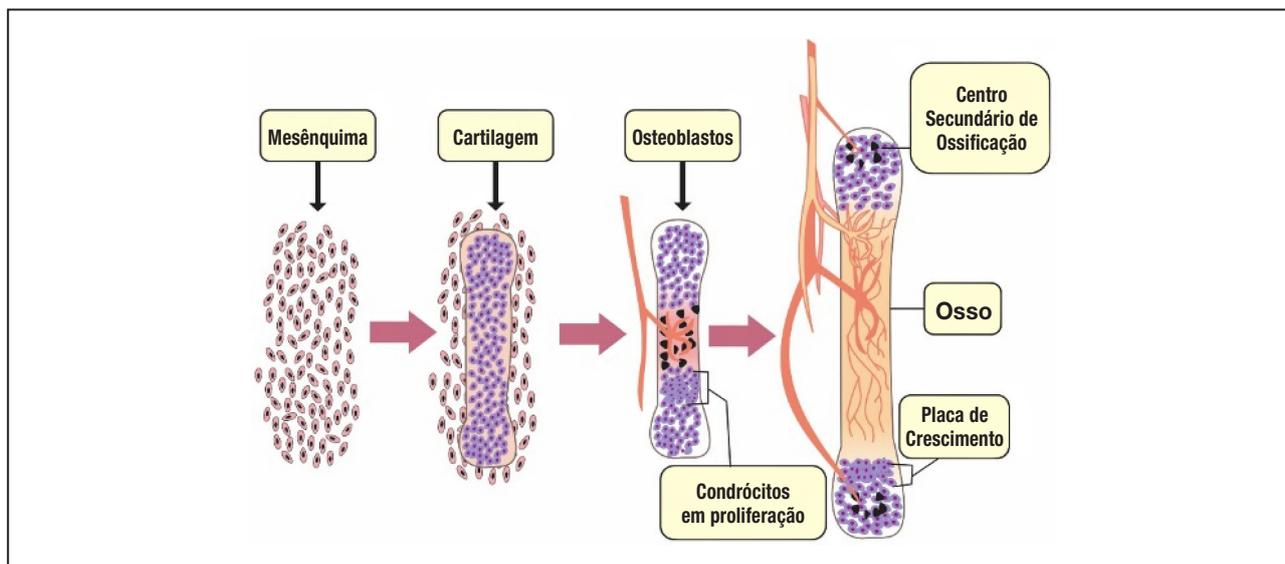


Figura 2: Ossificação endocondral. Modificado de²⁹

Fatores de crescimento de fibroblastos (FGF)

Esses fatores são responsáveis por regular diversos processos do desenvolvimento ósseo, como (i) proliferação celular, (ii) padronização de tecidos, (iii) desenvolvimento dos membros e (iv) organogênese durante o período embrionário.^{27,28,30}

A família dos FGFR abrange quatro receptores (FGFR1 a 4), do tipo tirosina quinase altamente conservados que possuem três domínios extracelulares semelhantes à imunoglobulina (Igl, IglI e IglII), um domínio transmembrana (TM) e dois domínios intracelulares do tipo tirosina quinase (TK1, TK2).^{27,28,30}

O domínio IglII é o sítio de ligação de FGFs específicos, que se ligam em conjunto com a heparina e promovem a dimerização de duas moléculas de FGFR3.^{27,28,30}

O domínio TK1 fosforila o domínio TK2 do outro receptor, desencadeando uma cascata de sinais que, em última análise, influenciam a mitose e diferenciação (Figura 3).^{27,28,30}

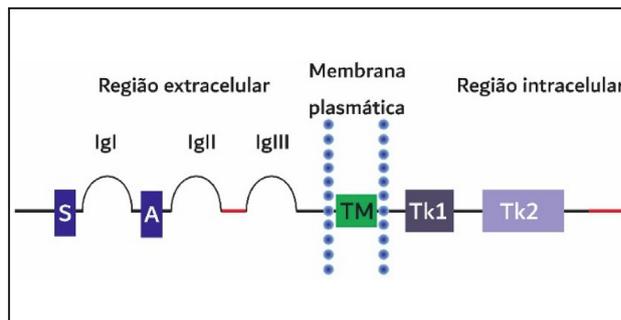


Figura 3: FGFR3 e seus domínios. Adaptado de²⁸

FGFR3

FGFR3 é um modulador negativo do ciclo celular dos condrócitos na placa de crescimento por duas vias químicas principais, uma definida por um grupo de enzimas chamadas MAPK e a outra por sua principal enzima, a STAT1. Enquanto a STAT1 controla o ritmo de multiplicação (proliferação) da célula, a via MAPK é um controlador-chave do ritmo de diferenciação de condrócitos.^{24,28,30}

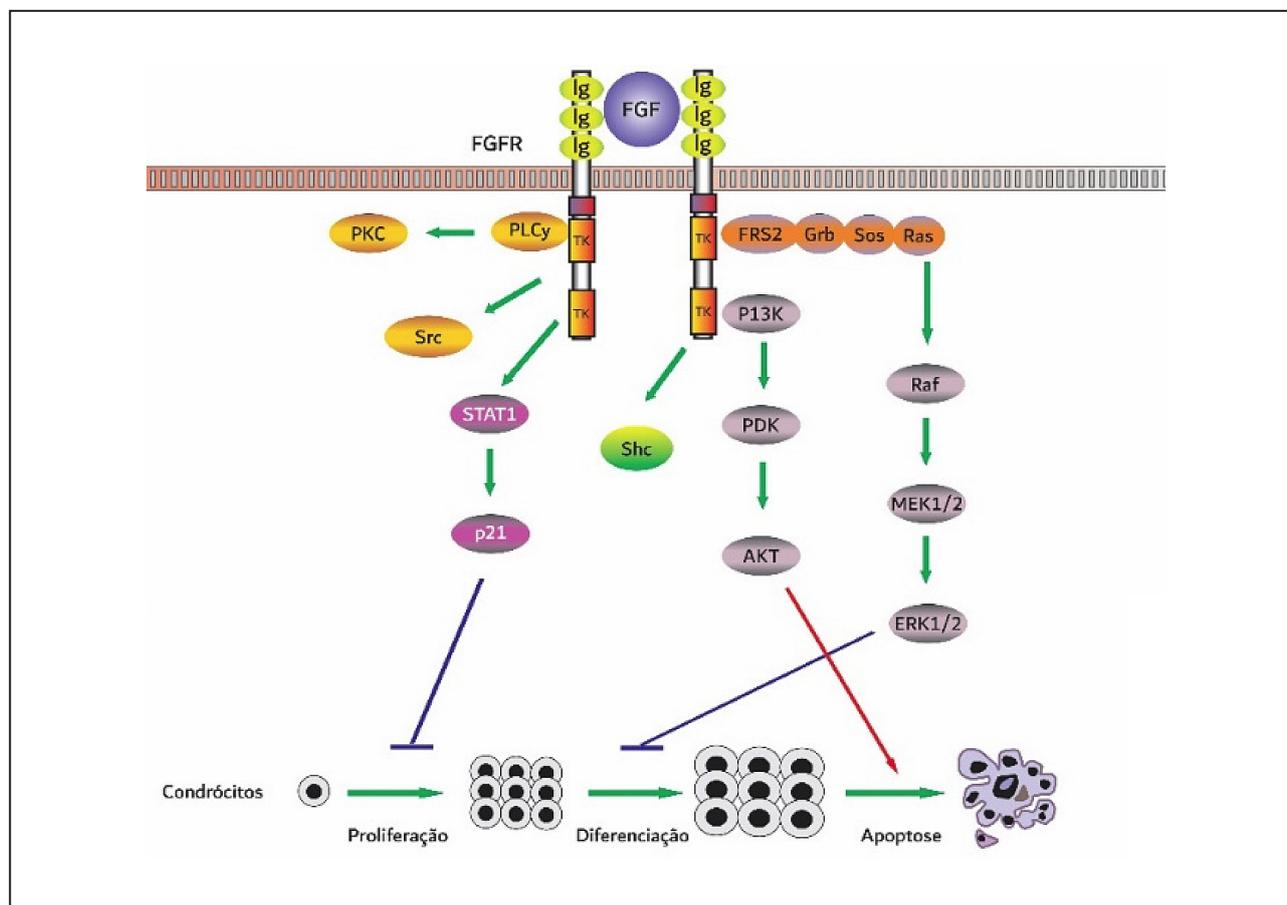


Figura 4: FGFR3 e suas vias químicas principais. Modificado de²⁸

FGFs induzem dimerização, ativação de quinase e transfosforilação de resíduos de tirosina de FGFRs, levando à ativação das vias de sinalização.^{24,28,30}

Várias vias são estimuladas pela sinalização de FGF/FGFR, como (i) vias Ras-MAP quinase (MAPK), PI3K/AKT e PLC- γ , (ii) via STAT1/p21, e (iii) fosforilação da proteína Shc e Src. O módulo de sinalização RAS-RAF-MEK-ERK é uma via importante utilizada pelo FGFR3.^{24,28,30}

Na acondroplasia, variantes patogênicas que geram ganho de função de FGFR3 levam à redução do crescimento ósseo por inibição excessiva do crescimento. A inibição da proliferação dos condrócitos e sua diferenciação prematura limitam a placa de crescimento e conseqüentemente os ossos têm seu comprimento diminuído. (Figura 5).^{24,28,30}

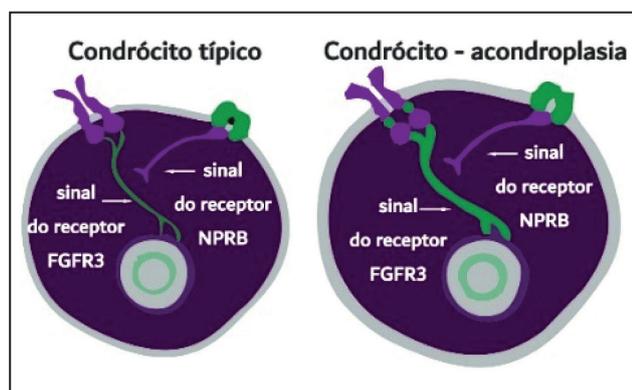


Figura 5. Normalmente, FGFR3, realiza o comando de diminuir o ritmo de crescimento dos ossos. Enquanto outros, como os sinais dos receptores NPRB (Natriuretic Peptide Receptor B) bloqueiam esses sinais para permitir o crescimento dos ossos. Os receptores do FGFR3 são, geralmente, acionados quando o corpo precisa parar de transformar cartilagem em osso. Porém na acondroplasia o FGFR3 está hiperativo. Modificado de³¹

A ativação ERK sustentada é observada na acondroplasia e está associada à diminuição da proliferação de condrócitos, à diminuição da produção da matriz, ao aumento da degradação da matriz e a forma e diferenciação de células alteradas, enquanto a inibição da MEK pode aumentar o tamanho das células hipertróficas e a produção da matriz.^{24,28,30}

Recentemente, ERK foi considerado responsável por outro efeito da sinalização aberrante do FGFR3 na cartilagem, ou seja, fusão prematura das sincondroses (duas placas de crescimento de cartilagem opostas nas vértebras em desenvolvimento e crânio). Esta fusão leva ao estreitamento do canal espinal no forame magno e pode contribuir para estenose espinal, ambas complicações neurológicas da acondroplasia.^{24,28,30}

5. Epidemiologia

A acondroplasia tem prevalência de 1: 10.000 a 1:30.000. Ambos os sexos são igualmente afetados. A idade paterna acima de 45 anos está associada a aumento do risco em 1,8 vezes.³²⁻³⁴

Em 2020, existiam aproximadamente 250.000 indivíduos com acondroplasia em todo mundo.³ A maioria dos indivíduos com acondroplasia são diagnosticados no período intraútero ou até no primeiro ano de vida. A baixa estatura desproporcional (risomélica) é sinal de alerta. A altura média quando adulto é 128 a 131cm para homens e 120 a 124 para mulheres.^{4,24,32,35}

Estudo brasileiro, no Ceará observou 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.³⁵

6. Manifestações clínicas e comorbidades

6.1. Estenose do forame magno, compressão cervicomedular e hidrocefalia.

Indivíduos com acondroplasia podem apresentar diversos problemas neurológicos. Os mais frequentes incluem ventriculomegalia e hidrocefalia, compressão do forame magno e cifose toracolombar.³⁶

A estenose do canal cervical e do forame magno são decorrentes do fechamento precoce das junções cartilaginosas. A base do crânio é pequena e o forame magno reduzido, assim como os corpos vertebrais são pequenos e estreitados com pedículos curtos, adicionalmente observa-se hipertrofia de ligamentos.³⁷ A figura 6 ilustra a fisiopatologia dos principais sintomas neurológicos relacionados a hipertensão venosa, compressão cervicomedular e estenose espinal.

As manifestações neurológicas da acondroplasia podem variar ao longo da vida. O estudo de Stender e colaboradores correlaciona a faixa etária com os achados neurológicos e pode auxiliar na prática clínica informando o que deve ser investigado.³⁶ Na adolescência, sintomas neurológicos acometem membros superiores e inferiores e região cervical sendo estes consistentes com estenose espinal sintomática e/ou compressão.³⁶

É importante ressaltar que as complicações neurológicas na acondroplasia são acompanhadas de alta

morbimortalidade. A mortalidade infantil é estimada em 4 a 7,8/100 pessoas/ano.³⁶ A estenose de forame magno pode causar compressão da medula espinal levando à falência respiratória e morte súbita, que no primeiro ano de vida é 7,5% superior quando comparado à população geral. Distúrbios respiratórios do sono (apneias centrais, mistas ou obstrutivas) também são frequentes, afetando entre 30% e 60% dos pacientes.³⁷⁻³⁹

A estenose medular sintomática pode ocorrer em qualquer nível medular, por isto os sintomas são variáveis.

A hidrocefalia ocorre pela estenose do forame jugular. O aumento na pressão venosa intracraniana limita a absorção líquórica resultando em hipertensão intracraniana e ventriculomegalia. Entretanto, muitos destes pacientes têm quadros estáveis e assintomáticos não necessitando abordagem cirúrgica. A mensuração mensal do perímetro cefálico com acompanhamento na curva deve ser criteriosa até os 24 meses devido à associação com macrocefalia, ventriculomegalia e até hidrocefalia. Caso seja observado crescimento acelerado é mandatória a avaliação neurológica com neuropediatra e neurocirurgião. Esse tipo de alteração neurológica

pode comprometer ainda mais o desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM).

Na abordagem destes pacientes está indicada a realização de polissonografia nos primeiros meses de vida para excluir apneias do sono que podem passar despercebidas pelos pais/cuidadores. O exame neurológico completo é essencial para identificação precoce de sinais de estenose de canal espinal. Exames de neuroimagem são importantes para a confirmação diagnóstica. A monitoração de sinais neurológicos é fundamental durante os dois primeiros anos de vida já que estas complicações se tornam menos frequentes após esta faixa etária. Crianças com acondroplasia apresentam atraso na aquisição de marcos do desenvolvimento devido as suas particularidades anatômicas.³⁹ Apesar disso, os exames de ressonância nuclear magnética são os mais indicados para diagnosticar a compressão cervical e que necessite de tratamento cirúrgico.^{39,40,41}

Procedimentos neurocirúrgicos para reduzir a estenose do forame magno e inserção de derivação ventrículo-peritoneal em casos selecionados são mais frequentes durante a infância. Já na vida adulta os procedimentos são mais direcionados à abordagem da estenose espinal.⁴²

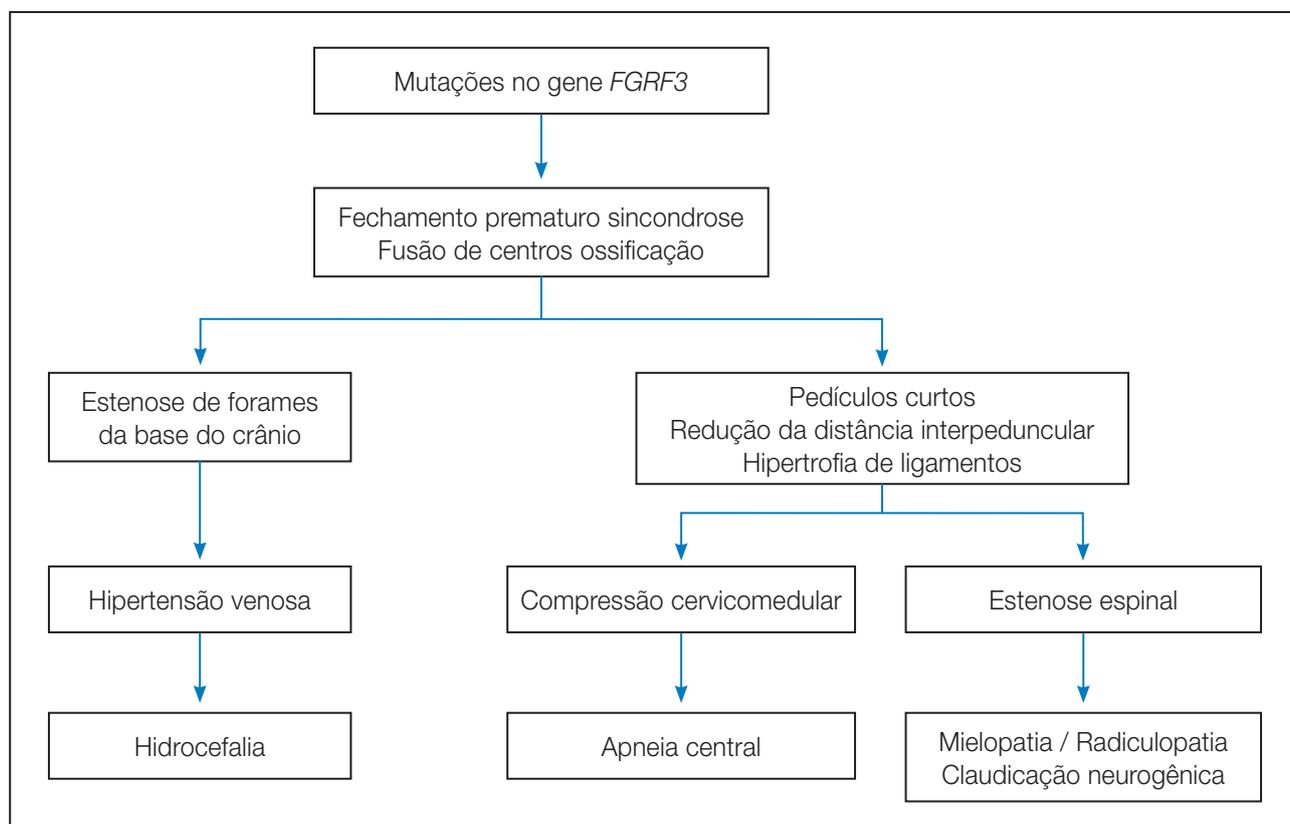


Figura 6. Variantes patogênicas em *FGFR3* promovem fechamento prematuro e sincondrose além da fusão dos centros de ossificação. A estenose do forame jugular leva à hipertensão venosa e hidrocefalia. A estenose do forame magno leva à compressão cervicomedular, apneia central e morte súbita. Alterações nos pedículos vertebrais levam à estenose espinal e sinais de mielopatia e/ou radiculopatia e claudicação neurogênica. Modificado de³⁷.

6.2. Otite média de repetição, obstrução de vias aéreas superiores

Pacientes com acondroplasia apresentam displasia esquelética e anormalidades neuromotoras sendo mais susceptíveis à incidência elevada de doenças otorrinolaringológicas.⁴³ A macroglossia relativa, ponte nasal baixa e hipoplasia maxilar causam obstrução da via respiratória, otites médias e má-oclusão dentária.⁴⁴

Otites médias

As desproporções faciais e a anatomia atípica afetam a formação do osso temporal, orelha média e tuba auditiva⁴⁴ com maior incidência de otites e perda auditiva.⁴³ Disfunção da orelha média pode ocorrer em 50% a 70% dos pacientes com acondroplasia e cerca de 40% têm perda auditiva condutiva que pode ser acompanhada de perda auditiva neurossensorial.⁴⁴

A otite média serosa é a complicação mais comum e pode apresentar agudizações com consequente otite média aguda. Esta é pouco sintomática e o sintoma principal é a perda auditiva.⁴³ A otite média serosa pode evoluir para retrações e perfurações da membrana timpânica e até mesmo colesteatoma.⁴³ Aproximadamente 50% das crianças necessitam colocação de tubo de ventilação (Siegel) e uma menor porcentagem a outras cirurgias otológicas.⁴³ Na infância, a perda auditiva afeta sobremaneira o desenvolvimento da fala o que influencia negativamente a aquisição dos marcos neuropsicomotores.⁴⁵

Distúrbios respiratórios

Dificuldades respiratórias são muito frequentes e ocorrem em 10% a 87% dos pacientes, sendo que 30% deles podem apresentar apneia obstrutiva do sono grave.⁴³ A retrusão maxilar e as má-oclusões, assim como o aumento desproporcional das tonsilas faríngea e palatina são os principais motivos para a alta prevalência de apneia obstrutiva do sono.⁴⁵

Estas crianças são submetidas com frequência a adenotonsilectomia de modo precoce, que é a primeira escolha para o tratamento da apneia do sono em crianças. Muitas vezes, apesar do procedimento, pode haver uma apneia residual sendo necessários procedimentos complementares (uvulopalatofaringoplastia, faringoplastia lateral, amigdalectomia lingual ortodôntica e até mesmo uso de CPAP (do inglês *Continuous positive airway pressure*)).⁴³ Poucos apresentam melhora completa do quadro apnéico otorrinolaringológico.⁴³

Indivíduos com acondroplasia devem ser encaminhados para avaliação otorrinolaringológica, uma vez que apre-

sentam alta incidência de doenças das orelhas e das vias respiratórias que afetam sobremaneira a qualidade de vida.

6.3. Cifose toracolombar, lordose lombar, estenose medular e geno varo

A característica clínica mais marcante em crianças com acondroplasia é a baixa estatura, onde a altura do tronco tende a ser normal, porém há encurtamento dos membros, denominado baixa estatura rizomélica.^{2,24} Os membros inferiores apresentam-se arqueados, geralmente em varo, com encurtamento relativo da tíbia em relação à fíbula.^{34,46-48}

A coluna vertebral apresenta uma aparência singular. A região toracolombar apresenta-se cifótica em virtude do crescimento vertebral anterior anormal, especialmente nos casos graves.²⁴ Na coluna lombar, o canal vertebral se estreita e a distância interpedicular diminui. Este fato ocasiona estenose interpedicular de L1 a L5 em aproximadamente 70% dos indivíduos com acondroplasia. A diminuição do canal vertebral é causada por sinostose prematura entre os corpos vertebrais e seus arcos. Os pedículos geralmente são curtos, alargados e mais espessos, em aproximadamente, 30% a 40% dessa população. A lordose lombar acentua e há o aumento do segmento sacral, que pode ficar horizontalizado. Escoliose nas formas graves é rara, mas pode ser observada.^{24,47}

A cifose da junção toracolombar é um transtorno comum no bebê com acondroplasia sendo causada pela hipotonia.²⁴ A cifose é reconhecida na posição sentada dos bebês e à medida que a criança inicia a marcha há uma melhora perceptível do tônus muscular, do controle do tronco e da cifose que, geralmente, desaparece sem necessidade de tratamento. Em crianças entre 2 e 3 anos de idade, a hiperlordose é universal e geralmente assintomática, não necessitando de tratamento.^{24,46}

Recomenda-se que crianças com acondroplasia com persistência da cifose devam utilizar órteses toracolombossacas precocemente para evitar que as alterações estruturais nos corpos vertebrais anteriores possam se instalar.²⁴ Isso ocasiona uma curvatura anterior e um acunhamento vertebral.²⁴ Em crianças com cifose não resolutive no início da marcha ou na idade de 3 anos a indicação terapêutica é pelo uso dos coletes.^{24,47,48}

O tratamento cirúrgico pode ser necessário para cifoses não tratadas ou quando associadas à estenose do canal medular. Portanto, cifoses progressivas na junção toracolombar, em crianças maiores de 5 anos, com ângulo de Cobb maior do que 30 graus, devem ser submetidas ao

tratamento operatório. A artrodese da coluna vertebral é indicada para todos os pacientes submetidos à laminectomia para descompressão da estenose. Cifoses maiores que 50 graus, acompanhadas de deformidades progressivas, também devem ser submetidas à fusão vertebral pela artrodese anterior e posterior.^{24,47,48} A cirurgia anterior pode combinar a discectomia com enxerto anterior da costela ou da fíbula para dar suporte. As indicações para a intervenção pela via anterior com instrumentação são: tamanho insuficiente do pedículo, necessidade de descompressão anterior e cifose rígida (impossibilidade em reduzir a cifose para menos que 50 graus com a hiperextensão evidenciada numa radiografia do perfil da coluna). A fusão posterior pode ser realizada com a instrumentação com parafusos pediculares, porém a estenose do canal vertebral e a redução do espaço subaracnoideo dificultam a intervenção cirúrgica. Tal situação pode cursar com paraplegia como complicação.^{46,47}

A estenose interpedicular na coluna lombar resulta do crescimento anormal dos pedículos. As alterações anatômicas da região lombar incluem alargamento dos pedículos, hipertrofia das facetas e alargamento das lâminas. Ao redor dos 15 anos de idade, um terço dos indivíduos com acondroplasia apresentam estenose sintomática com queixa da claudicação neurogênica ou dor na região lombar e dos membros inferiores.^{24,47}

Há alívio dos sintomas quando em repouso, no encurvamento ou agachamento que reduz a lordose lombar que provoca um aumento do canal vertebral. A progressão da estenose determina o surgimento de sinais neurológicos como clônus, hiperreflexia, fraqueza nos membros inferiores, disfunção intestinal, disfunção vesical e mielopatia. Aproximadamente, aos 30 anos de idade, a cifose toracolombar, a distância interpedicular de L1 menor que 20mm, a distância interpedicular de L5 menor que 16mm e a lordose lombar acentuada, geralmente estão associados com sintomas incapacitantes.⁴⁷

Progressivamente, com o envelhecimento, a cifose da junção toracolombar, estreitamento, degeneração do disco, hiperlordose lombar e estreitamento interpedicular levam à estenose crítica do canal vertebral e aos déficits neurológicos.^{1,24,47} A ressonância magnética é útil para identificar a extensão da estenose. Esta demonstra o número de níveis acometidos e avalia também os discos intervertebrais.^{34,46}

O tratamento da estenose do canal vertebral se dá pela descompressão cirúrgica posterior. A laminectomia associada a descompressão mais lateral, geralmente é necessária. A ressecção facetária deve ser mínima e a descompressão deve ser realizada em combinação com as foraminotomias dos recessos laterais. A fusão vertebral está indicada na estenose espinhal acondroplásica ape-

nas quando a cifose toracolombar está presente. Déficits neurológicos de curta duração geralmente são reversíveis com a realização da descompressão cirúrgica. Sintomas recorrentes podem ocorrer pela presença de cicatriz hipertrófica na área da cirurgia inicial, pela hipertrofia facetária ou pela doença do disco intervertebral. Se houver recidiva do comprometimento neurológico uma nova intervenção deve ser realizada onde a descompressão multissegmentar longa de 10 ou mais níveis pode determinar menor chance de recorrência dos sintomas.^{46,47}

As deformidades angulares dos membros inferiores aparecem durante a infância sendo a hiper mobilidade do joelho, o genu varo e a tíbia vara as mais comuns.^{24,34} É proposto que o hiper crescimento relativo da fíbula proximal seria responsável pela gênese do varismo excessivo. Porém, esta deformidade angular isoladamente não é responsável pelo aparecimento de alterações degenerativas precoces dos joelhos. Portanto, o tratamento cirúrgico é sugerido para pacientes cuja deformidade é sintomática ou por problemas cosméticos. O uso de órteses não é recomendado e os resultados de seu uso não trazem benefícios.

O tratamento cirúrgico com a utilização da epifisiodesse proximal da fíbula tem sido recomendado em pacientes com idade entre 7 e 10 anos para a tíbia vara pelo hiper crescimento relativo da fíbula. Porém, o tratamento operatório mais comum do genu varo é a osteotomia tibial e fibular proximal. A estabilização destas intervenções pode ser realizada com fios de Kirschner, com placas e parafusos e osteossíntese com o fixador externo.^{24,34} No planejamento operatório da correção dessas deformidades, o cirurgião deve atentar-se em restaurar o eixo mecânico, utilizando um realinhamento ósseo preciso. O hiper crescimento da fíbula distal na infância é considerado causa da deformidade em varo do tornozelo e a epifisiodesse deste segmento é utilizada como medida terapêutica.^{47,48}

6.4. Atraso do desenvolvimento

A acondroplasia é um distúrbio genético que afeta o crescimento ósseo e pode acarretar agravos ao desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM). É importante ressaltar que o desenvolvimento varia de criança para criança e nem todas as crianças com acondroplasia apresentarão atrasos significativos.⁴⁹

Acompanhar o desenvolvimento de uma criança com acondroplasia envolve um cuidado abrangente, que considera as necessidades físicas, emocionais e sociais. Os desafios são inúmeros e o acolhimento e suporte familiar, por parte dos pediatras, é uma das chaves para o apoio ao pleno DNPM.⁴⁹

A avaliação formal dos marcos do DNPM de forma sistematizada nas consultas de puericultura, com o preenchimento da área específica na Caderneta da Criança e a complementação com escalas como Denver-II e Bayley fornece um guia de quais áreas necessitam de maior investimento na reabilitação e estimulação precoce.^{1,33}

Desenvolvimento motor

As crianças com acondroplasia podem apresentar atrasos nos marcos do desenvolvimento motor, como a idade para adquirir o equilíbrio cervical, de tronco, o rolar, arrastar, engatinhar, transferir-se para de pé e realizar a marcha. Isso pode incluir dificuldades no alcance de objetos, na coordenação motora fina ou nas habilidades de equilíbrio, por exemplo. Como o desenvolvimento é simultâneo e integrado, desafios na parte motora podem repercutir também nas áreas da cognição, comunicação e socialização.³⁴

Devido às características físicas associadas à acondroplasia, como baixo tônus muscular, hipermobilidade articular, pescoço curto, desproporção de tronco e membros, desvios da coluna e membros superiores e inferiores mais curtos, essas habilidades motoras podem demorar mais para serem alcançadas. O equilíbrio sentado é alcançado por volta de 14 meses e a marcha entre 18 e 24 meses, em média.³⁴

Em decorrência do tamanho reduzido das mãos e dos dedos, as habilidades motoras finas, como pinça fina, preensão palmar para segurar objetos pequenos, manipular utensílios ou escrever, podem ser desafiadoras para algumas crianças. Estimulação e intervenção com terapia ocupacional estão indicadas para auxiliar no aprendizado para a participação nas atividades de vida diária, como comer, vestir e realizar a higiene.³⁴

O desenvolvimento de uma criança com acondroplasia pode ser influenciado por uma variedade de fatores individuais, como o ambiente em que cresce, estímulos recebidos, suporte familiar e acesso a recursos educacionais adequados. Por isso a partilha de conhecimentos com a família, a adaptação dos ambientes em que a criança vive, como a casa e a escola, devem ser prioritários.³⁴

Desenvolvimento da comunicação

Algumas crianças com acondroplasia podem apresentar atrasos no desenvolvimento da comunicação, tanto na compreensiva quanto na expressiva. Isso pode ser resultado de um conjunto de fatores, como dificuldades físicas, como pescoço curto e problemas na anatomia das vias respiratórias superiores e quadros de otite média e infecção de seios da face de repetição. Terapias

com fonoaudiólogos são necessárias para apoiar o desenvolvimento da comunicação, a qual geralmente é alcançada plenamente por volta de 5 anos.³⁴

Desenvolvimento cognitivo e comportamental

As alterações motoras e clínicas em paralelo às questões como infecções de repetição e apneia do sono podem comprometer o pleno desenvolvimento da comunicação e do comportamento. Apesar das crianças com acondroplasia apresentarem limitações que podem interferir no seu desempenho motor, as áreas do cérebro relacionadas à cognição estão preservadas e elas têm potencial de alcançar níveis normais de inteligência. Acompanhamento com psicólogo infantil para orientar a estimulação cognitiva e modulação comportamental é um suporte relevante no seguimento dessas crianças.

Desenvolvimento socioemocional

Por tratar-se de uma condição que exige cuidados contínuos e adaptações, a criança com acondroplasia pode ter comprometimento do seu desenvolvimento emocional e social. A dificuldade de acesso amplo a diferentes ambientes, o atraso na inserção escolar pelas questões motoras, o preconceito e *bullying* são fatores que merecem ser abordados desde o nascimento. As adaptações para que a criança tenha possibilidades de convivência ampla em diversos ambientes e o suporte emocional para familiares e criança fazem parte do programa de reabilitação.³⁴ (Figura 7)

A seguir, são descritas algumas orientações para ajudar no cuidado do desenvolvimento de uma criança com acondroplasia:²⁴

1. Consulta médica especializada: é essencial ter o acompanhamento de um médico especializado em acondroplasia, como um geneticista, endocrinologista ou um ortopedista pediátrico. Esse profissional pode fornecer orientações específicas, acompanhar o crescimento e desenvolvimento e monitorar quaisquer problemas de saúde relacionados, por exemplo, otorrinolaringológicos, neurológicos entre outros.
2. Estimulação precoce: estimular o desenvolvimento desde cedo é crucial. Não realizar a estimulação apenas se houver atraso. Como a neuroplasticidade cerebral é elevada nos primeiros anos de vida, promover um plano de estimulação interdisciplinar contínuo vai fazer com que a criança alcance seu máximo de desempenho no DNPM.
3. Apoio à autonomia: é importante encorajar a independência e a autonomia da criança, adaptando o ambiente para atender às suas necessidades físicas.

Isso pode incluir o uso de mobiliário adequado, como cadeiras e mesas adaptadas, e garantir que os objetos estejam ao alcance da criança.

- 4. Educação inclusiva: garanta que a criança tenha acesso a uma educação inclusiva e adaptada às suas necessidades. Isso pode envolver a colaboração com a escola e educadores para garantir que sejam feitas as adaptações necessárias para promover o sucesso acadêmico e social da criança.
- 5. Apoio psicossocial: esteja atento às necessidades emocionais e sociais da criança. É importante fornecer um ambiente de apoio, onde a criança se sinta

aceita, valorizada e segura. Isso pode envolver a participação em grupos de apoio ou acesso a aconselhamento psicológico, se necessário.

- 6. Acesso a recursos e informações: capacitar os pais para que sejam ativos na estimulação e que proporcionem oportunidades de estimulação motora e cognitiva para a criança, envolvendo-a em atividades educacionais, leitura, jogos e brincadeiras que promovam o desenvolvimento. Orientar que eles devem estar dentro dos atendimentos especializados para que aprendam e possam replicar a estimulação no dia-a-dia da criança.

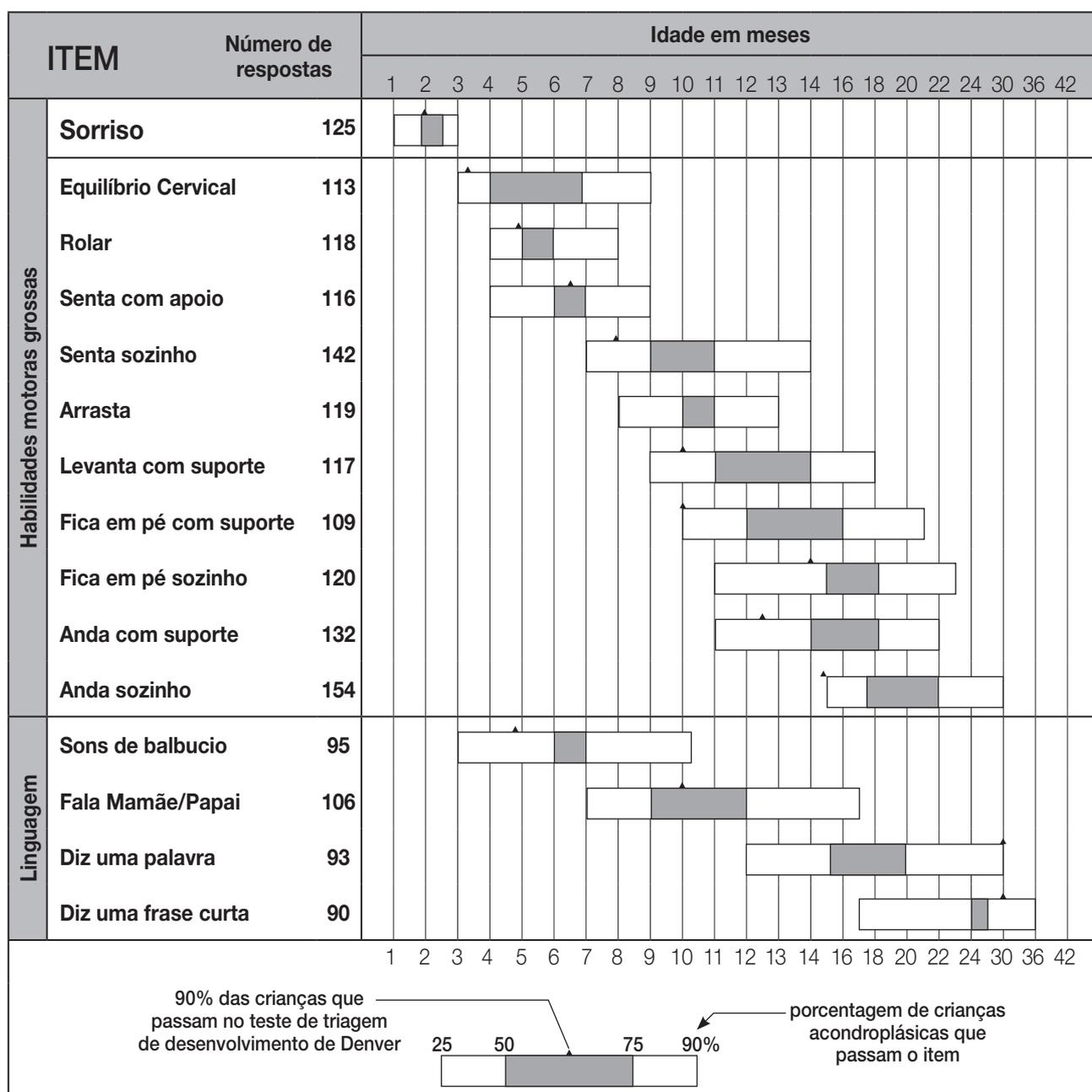


Figura 7. Desenvolvimento de habilidades motoras e linguagem em crianças com Acondroplasia

6.5. Adaptação social na adolescência e qualidade de vida

Adolescentes com acondroplasia podem sentir mais intensamente as transformações da adolescência e se constituem um grupo duplamente vulnerável neste período de vida.⁵⁰ Entre esses motivos incluem-se os cuidados e educação devido às limitações físicas, motoras e necessidade de suportes especiais para realizarem tarefas diárias e desenvolverem seu potencial.^{51,52}

A percepção social frente às condições físicas de um adolescente com acondroplasia, traduzida em comportamentos preconceituosos, prejudica a convivência e contribui para a diminuição da autoestima e sentimento de inferioridade.⁵² Quem não se enquadra nos padrões pode ser excluído em determinadas situações na sociedade.

Este padrão de conduta e suas repercussões danosas para a saúde física e principalmente emocional dos pacientes com acondroplasia indica a necessidade de ampliar o conhecimento acerca do tema junto à sociedade e à comunidade acadêmica.

A história natural da acondroplasia em adolescentes e adultos tem sido, até recentemente, relativamente inexistente e pouco se sabe sobre os cuidados que recebem ou como acessam os serviços de saúde.^{52,53}

Adolescentes com acondroplasia podem vivenciar a transição da adolescência de forma qualitativa diferente da vivida por adolescentes sem a doença, já que têm dificuldade na realização de algumas tarefas próprias de desenvolvimento e adaptação devido à baixa estatura e alterações ortopédicas como: aceitar o próprio corpo e usá-lo de forma eficaz, estabelecer relações sociais mais maduras com os pares de ambos os sexos, desenvolver o papel de gênero e alcançar a independência emocional.^{50,52} Outros motivos são as dificuldades de acessibilidade, vulnerabilidade a olhares e comentários de outras pessoas e às limitações resultantes da desvalorização de sua identidade como pessoa com deficiência física.

Indivíduos com acondroplasia enfrentam barreiras e dificuldades quando, por exemplo, acionam os botões de um elevador, interruptores, campainhas ou alarmes, ou quando precisam acessar caixas eletrônicos, bancos escolares, comprar roupa que esteja adequada às necessidades de seu corpo, utilizar o transporte público, entre outros.⁵³

Os adolescentes com acondroplasia percebem, desde muito cedo, que outras pessoas os olham e os tratam como pessoas fisicamente diferentes com *status* ou identidade social inferior, desviantes de um padrão e,

frequentemente marginalizadas. Ainda na infância, são olhados de maneira indiscreta pelas pessoas, quando frequentam ambientes públicos e muitas vezes podem ser excluídos.⁵² Esse comportamento leva ao isolamento da criança/adolescente com acondroplasia ameaçando-os na necessidade de pertencimento a um grupo social, situação muito valorizada na adolescência.^{51,52}

Preocupação com a autoimagem

É com o ingresso escolar que as crianças e os adolescentes com acondroplasia passam a perceber que são diferentes de seus colegas. Aquelas consideradas “normais”, apontam os defeitos das que são “diferentes” delas, causando vergonha e constrangimento nestas. Na escola, as diferenças vão além das alterações físicas, pois as restrições que a doença lhes impõe e o desconforto com a imagem é algo que não pode ser alterado.⁵⁴

Busca pelo autocuidado

A forma como a criança e o adolescente compreende e avalia a doença e seus estressores, determinará a maneira com que eles lidarão com ela. O conhecimento sobre a doença será determinante para que possam desenvolver estratégias de enfrentamento positivas, que minimizarão os estressores que, naturalmente, surgirão na sua vida como doente crônico.^{54,55}

Estigma e discriminação interferem nas construções de bem-estar

O estigma relacionado ao corpo é determinado pela maneira como a sociedade classifica a normalidade física e valoriza os atributos corporais. Com o incentivo ao culto ao corpo (tão valorizado na adolescência) e à aparência saudável ocorre a exclusão daqueles que não se enquadram nos padrões esperados.⁵⁴

Para um jovem com acondroplasia, sair e ir a lugares de lazer, geralmente envolve mais esforço quando comparado a pessoas sem estigma devido à ausência de acessibilidade em produtos, ambientes e serviços o que contribui para a manutenção do preconceito e exclusão social. A falta de acessibilidade causa impacto negativo na autonomia, segurança e conforto, nas relações interpessoais e condições de saúde.⁵¹⁻⁵³

Processo de normalização, suporte social e qualidade de vida

O processo de normalização permeia todas as etapas da vida da família e do indivíduo com acondroplasia.

O cuidado rotineiro e o fato de a doença ser congênita fazem com que a família e o paciente não conheçam, por experiências próprias, outro tipo de vida considerando, então, a sua vida como normal sendo o indicativo da formação de um esquema cognitivo, no qual a criança e o adolescente passam a interpretar suas experiências relacionadas à doença como algo natural e familiar. E essa estratégia, tem como fundamento a organização dos cuidados a fim de que a doença se torne menos impactante sobre seu cotidiano.⁵⁵

Quando a criança e o adolescente com doença crônica desconhecem o significado de sua doença e são diferentes dos demais, sua aceitação pelos colegas é posta em risco. A escola poderá auxiliá-los, provendo experiências que aumentem a autoestima, como o desenvolvimento de habilidades e a inserção em um meio saudável.⁵⁴ É importante salientar que a autoestima é uma das principais fontes para a aceitação das incapacidades.⁵² Deve-se assegurar medidas de proteção à dignidade evitando que se submetam a condições humilhantes, *bullying* no âmbito escolar, social e entre os pares.

A família é quem faz a primeira inserção da criança no mundo social, na medida em que promove a formação das estruturas básicas da personalidade e da identidade. Ao atingirem a idade escolar, a escola deverá ser uma parceira promotora da igualdade.⁵⁵

Uma das estratégias de enfrentamento seria a busca de suporte social junto aos amigos, à família e aos profissionais. Por exemplo, com a elaboração de cartilhas educativas, palestras em escolas, propagandas e matérias em redes sociais e mídia e o fortalecimento de associações que lutam pela causa, para que pacientes, familiares e sociedade conheçam a doença e passem a lidar com ela e com aqueles que a possuem de maneira integral e respeitosa.^{55,56}

O apoio social auxilia em diversas fases da vida do doente crônico solucionando questões relacionadas à doença, dando assistência nos períodos difíceis, distração e apoio emocional. Na maioria das vezes, esse apoio é dado pelos pais, porém quando obtido dos amigos, aumenta a socialização, o que é especialmente importante para escolares e adolescentes. O estigma da doença influencia a escolha do apoio, fazendo com que recorram àqueles que tenham demonstrado lealdade e sensibilidade, buscando por aqueles que vivenciam situações semelhantes. Este suporte social é baseado na normalização, pois, ao se relacionar com pessoas que compartilham das mesmas experiências, criança e adolescente se identificam e passam a se considerarem iguais a seus pares.^{51,55,56}

Também é importante analisar quais fatores são os mais importantes no bem-estar dos pacientes. Neste sentido, Bloemeke e colaboradores desenvolveram para adolescentes e jovens a Escala de Experiência de Vida Pessoal para a Acondroplasia (APLES), para avaliar diretamente os efeitos dos tratamentos da perspectiva do paciente, associados à baixa estatura desproporcional, realçando os benefícios de um instrumento específico para a doença.⁵⁷

Uma solução encontrada para estimular a inserção social tem sido a participação ativa desses grupos em movimentos associativos que oferecem assistências em diversos setores da vida como as relações sociais, profissionais e familiares.^{53,54}

Recomendações:

- Adotar uma abordagem baseada no respeito aos direitos humanos, às afetividades, às aspirações, aos direitos sexuais e reprodutivos das crianças e dos adolescentes com acondroplasia;
- Aplicar práticas inclusivas para crianças e adolescentes com acondroplasia em todos os ambientes públicos e privados;
- Criar meios de acessibilidade e adaptações no meio social respeitando as diversidades;
- Alimentar a comunidade acadêmica sobre acondroplasia, servindo como forma de estímulo às pesquisas sobre autoestima, autocuidado, bem-estar e qualidade de vida;
- Desenvolver políticas de saúde e educação, visando a formação de profissionais capacitados para lidar com crianças e adolescentes e familiares com acondroplasia para que haja integralidade da assistência a esses cidadãos; e
- Promover, proteger e assegurar o exercício pleno e liberdades fundamentais e promover o respeito pela dignidade de pessoas com deficiência, cumprindo a Lei em vigor.

6.6. Obesidade

O indivíduo com acondroplasia apresenta anormalidades do crescimento ósseo e predisposição à obesidade, especialmente, ao acúmulo de gordura abdominal. A prevalência de obesidade em adultos com acondroplasia situa-se entre 60% e 70%.⁵⁸

A obesidade relaciona-se à redução do gasto energético secundária à ingestão energética excessiva e menor nível de atividade física, resultante das limitações de mobilidade e prática de atividade física. Além disso, recentemente, foram descritas alterações no gasto energético e no controle do centro de fome-saciedade influenciadas por variantes patogênicas do *FGFR3*.⁵⁸

A presença de obesidade leva a maior risco de alterações ortopédicas graves, apneia-hipopneia do sono e doenças cardiovasculares na vida adulta. O desenvolvimento das alterações dos níveis glicêmicos relaciona-se ao tipo de distribuição da gordura corporal (periférica ou central).⁵⁷

A avaliação da condição nutricional nesse grupo é um grande desafio, pois as medidas antropométricas e de composição corporal são influenciadas pela desproporção entre os segmentos corporais e há poucos referenciais de comparação disponíveis.⁶⁰ O melhor método para

identificação da quantidade e distribuição de massa gorda nessa população é a Dupla-Emissão-Raio X (DXA).

Apesar das limitações, é importante que durante o acompanhamento pediátrico se utilize os dados antropométricos e de composição de forma longitudinal. Também estão disponíveis curvas de crescimento específicas para acompanhamento de crianças e adolescentes com acondroplasia, que podem ser utilizadas como instrumento de apoio na avaliação nutricional individual desse grupo.⁶¹ Não há indicador ideal para avaliação nutricional dessa população (Tabela 1).

Tabela 1. Vantagens e limitações dos instrumentos utilizados para avaliação da obesidade em crianças e adolescentes com acondroplasia.⁵⁹

	Vantagens	Limitações
Índice de massa corporal (IMC): peso/estatura ao quadrado ⁵⁹	Fácil realização Utilizado para avaliação de obesidade na população em geral Disponíveis pontos de corte para crianças e adultos Utilizado em estudos epidemiológicos	Estatura tem importância grande: o que pode superestimar o IMC Não identifica distribuição de gordura corporal Não há curvas disponíveis para todas as idades
Índice de Roher: peso/estatura ⁶⁰	Fácil de mensurar Evolução pode ser melhor que o IMC para prever obesidade em indivíduos de 6 a 18 anos com acondroplasia	Não há curvas de referência disponíveis para acondroplasia
Peso/estatura	Fácil de mensurar Referências disponíveis para população em geral	Curvas de referência utilizando peso/estatura estão disponíveis para acondroplasia
Circunferência abdominal	Fácil de mensurar Não depende da estatura Considerada um preditor de doença cardiovascular na população em geral	Não há curvas de referência disponíveis para acondroplasia
Relação cintura/quadril	Fácil de mensurar Não depende da estatura Correlaciona-se com gordura visceral na população em geral	Não há curvas de referência disponíveis para acondroplasia
Pregas cutâneas (mm)	Não depende da estatura Correlaciona-se com gordura corporal na população em geral Mede a gordura subcutânea que pode se associar a complicações ortopédicas	Precisa ser realizada por profissional habilitado Não há curvas de referência disponíveis para acondroplasia Não mede a gordura visceral
Percentual de gordura corporal (DXA)	Realiza a medida de massa magra e massa gorda por compartimentos	Não há padrões de comparação disponíveis para acondroplasia
Medida de massa gorda androide: ginoide (DXA)	Técnica mais adequada para mensurar a obesidade androide na população em geral Pode prever o desenvolvimento da obesidade independentemente do tamanho corporal	Não há padrões de comparação disponíveis para acondroplasia

DXA: Dupla emissão de Raio X

Quanto mais precoce e intenso o ganho de peso nesse grupo, maior o risco de obesidade e impacto da qualidade de vida. Por isso o acompanhamento sistemático e criterioso da condição nutricional dessas crianças e adolescentes é item primordial na promoção da sua saúde em curto e longo prazo.

6.7. Doenças cardiovasculares

Alterações ou doenças cardiovasculares primárias não são muito frequentes em crianças com acondroplasia, e as principais alterações cardiovasculares são decorrentes das alterações esqueléticas e ventilatórias apresentadas desde os primeiros meses de vida, que se tornam relevantes na vida adulta em decorrência dos fatores de risco cardiovascular do adulto.

Na síndrome de Ellis-van Creveld, displasia esquelética autossômica recessiva que por vezes se confunde com a acondroplasia, a presença de cardiopatia congênita ocorre em até 50% dos casos, sendo o defeito do septo atrial (comunicação interatrial tipo átrio comum) a cardiopatia mais frequente.⁶²

Lactentes com acondroplasia geralmente apresentam taquipneia persistente, cansaço às mamadas, dificuldades para se alimentar além de ganho ponderal reduzido. Em muitos casos, pode observar-se períodos de hipoxemia em repouso ou ao esforço. Esta forma de apresentação se confunde com os sinais de inúmeras cardiopatias que cursam com insuficiência cardíaca na infância, o que torna necessário fazer o diagnóstico diferencial nessa situação. Entretanto, na grande maioria dos casos, este quadro clínico decorre das alterações torácicas características dos bebês com acondroplasia tais como tórax reduzido, *pectus* escavado e alteração da complacência da caixa torácica, que acarreta redução do volume pulmonar efetivo além de mecânica ventilatória ineficiente.

Em algumas crianças é possível observar pseudo-hepatomegalia decorrente do deslocamento do diafragma em direção ao abdome.²⁴ Esta doença pulmonar restritiva pode acarretar certo grau de hipoxemia de forma aguda e até mesmo crônica o que em muitas vezes necessita ser diferenciado de causas cardíacas de hipoxemia tais como *shunt* intracardíaco.

Um outro aspecto importante é o fato de que lactentes e crianças com acondroplasia terem incidência elevada de apneia do sono. A principal causa desta apneia parece ser de origem obstrutiva e as consequências cardiovasculares são preocupantes, pois podem acarretar o surgimento de hipertensão arterial pulmonar e até mesmo cor pulmonar além de haver evidências de aumento do

risco de ocorrência de hipertensão arterial sistêmica em longo prazo.²⁴

Uma avaliação cardiológica mais específica necessita ser realizada de forma sistemática na criança com acondroplasia. O ecocardiograma com mapeamento de fluxo em cores é o exame mais acurado para realizar esta avaliação, sempre que possível ainda nos primeiros meses de vida. Com este exame, pode-se avaliar a presença de defeitos cardíacos congênitos, a função sistólica e diastólica dos ventrículos direito e esquerdo, além de avaliar a presença de sinais de hipertensão pulmonar bem como da sua repercussão na função do ventrículo direito.

Em muitos casos, será necessário o acompanhamento cardiológico e ecocardiográfico evolutivo, principalmente nos casos de doença pulmonar restritiva e apneia obstrutiva, visto que o surgimento de sinais de hipertensão arterial pulmonar poderá ser um dado relevante para a tomada de alguma decisão terapêutica mais invasiva, como por exemplo a utilização de suporte adicional de oxigenioterapia, uso de dispositivos de pressão positiva nasal (CPAP nasal), realização de traqueostomia ou mesmo alguma cirurgia de ordem otorrinolaringológica (p. ex., adenoamigdalectomia).

Em relação às manifestações cardiovasculares na acondroplasia, um aspecto em especial chama a atenção, a elevada taxa de mortalidade decorrente de doença cardiovascular do adulto, chegando a ser 10 vezes maior do que aquela esperada em adultos jovens e, em geral, o dobro da taxa esperada em comparação com indivíduos que não têm déficit de estatura.⁶³ Essa taxa elevada de óbitos alerta para a necessidade de identificação e intervenção dos fatores de risco em indivíduos com acondroplasia. Vários fatores poderiam ser responsáveis por esta maior mortalidade cardiovascular, dentre os quais se destacam os seguintes:

- Possível efeito primário do FGFR3 sobre a função cardiovascular.
- Presença de fatores de risco cardiovascular tais como obesidade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito tipo 2 e sedentarismo que podem ocorrer com maior frequência em adultos com acondroplasia.

A obesidade é um fator muito associado ao desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e diabetes melito tipo 2, sendo estes fatores responsáveis por ocasionar a doença cardiovascular do adulto. Na acondroplasia, a obesidade é um fator muito preocupante visto que uma parcela significativa destes pacientes tem obesidade, além de apresentar uma predisposição para a obesidade abdominal, o que incrementa o seu risco cardiovascular.

A hipertensão arterial sistêmica é particularmente importante, visto que cerca de 50% dos pacientes adultos com acondroplasia apresentam hipertensão ou pré-hipertensão. Entretanto, em muitos desses pacientes o diagnóstico é feito tardiamente devido a dificuldades em se realizar de forma adequada a aferição da pressão arterial durante as consultas ambulatoriais (manguitos inadequados para as dimensões dos membros), o que por vezes acaba por retardar o diagnóstico e o tratamento adequado da hipertensão arterial nestes pacientes.⁶⁴ Diante disso é importante ressaltar a necessidade de avaliação adequada da pressão arterial nas crianças maiores, adolescentes e adultos jovens no sentido de identificar precocemente o estágio de pré-hipertensão ou de hipertensão arterial.

Cuidados nutricionais para se tentar reduzir os efeitos da obesidade e da dislipidemia, diagnóstico precoce de hipertensão arterial sistêmica, além de medidas efetivas para se estimular de forma adequada a realização de atividade física regular são importantes para uma prevenção do risco cardiovascular na vida adulta.

6.8. Alterações Ortodônticas

Estudos mostram a repercussão oclusal e craniofacial nos indivíduos com acondroplasia.^{42,65,66} A maioria dos diagnósticos de acondroplasia acontece na primeira infância, embora o reconhecimento pré-natal tenha se tornado mais frequente e mais preciso.²⁴ Desta forma, a promoção da saúde oral deve integrar um atendimento transdisciplinar, no qual o médico obstetra deve conscientizar a gestante sobre a importância do pré-natal odontológico, e o médico pediatra encaminhar seus pacientes com acondroplasia ao odontopediatra.

Promoção da saúde oral

O estímulo ao aleitamento materno é considerado como a primeira conduta que promove a saúde oral infantil. Outro benefício da amamentação é que são realizados movimentos fisiológicos que desenvolvem padrões coordenados de sucção, deglutição e respiração que atuam de maneira favorável durante o crescimento e desenvolvimento das estruturas do complexo crânio-orofacial. Estas boas práticas preparam o sistema estomatognático para as funções futuras de mastigação e fala.

A presença de flacidez e lesão neurológica devido à estenose do forame magno pode prejudicar a alimentação de um recém-nascido com acondroplasia, acrescido ao fato que ao longo do crescimento o desenvolvimento ideal das habilidades de alimentação pode ser afetado por interações de fatores como hipoplasia do terço

médio da face, distúrbios da apneia do sono e anomalias estruturais. Futuramente, a mordida aberta anterior, mandíbula prognata, maxila retrognata e macroglossia podem também afetar as funções mastigatórias e respiratórias.⁶⁷

Tendo em vista as características citadas, o exame odontológico pode ser de grande valia nos indivíduos com acondroplasia desde a fase edêntula, seguindo este monitoramento ao longo da infância e da adolescência visando estabelecer as dentições decídua e permanente saudáveis. Estas ações buscam prevenir a cárie dentária, a doença periodontal, a erosão dentária, a halitose e os traumatismos orofaciais. Assim como, levar às medidas que minimizem as maloclusões, as disfunções orais e as condutas que interceptem doenças no sistema estomatognático.

Oclusão e características ortodônticas

Nas mensurações e observações da oclusão dentária deve-se levar em consideração as características da acondroplasia durante o diagnóstico, prognóstico e planejamento odontológico.⁶⁸ As principais alterações ortodônticas nos indivíduos com acondroplasia são: deficiência de crescimento maxilar com crescimento normal ou acentuado da mandíbula (Classe III esquelética), mordida aberta anterior, mordida cruzada anterior e/ou posterior, atresia do palato, apinhamento dentário, protrusão dos incisivos superiores e inferiores.

Alterações orais que podem contribuir para a alteração da oclusão são: atraso na erupção dentária, alterações na formação dentária, macroglossia, hipotonia muscular orofacial, disfunções orais na sucção, deglutição, mastigação, fala e respiração oral.^{24,42,65-69} Cita-se estudo de caso raro em adolescente associado com oligodontia; e outro estudo em criança associado com polidactilia, presença de dente supranumerário, microdontia, agenesia e fusão de dentes permanentes.^{70,71}

Avaliação ortodôntica e ortopédica

A avaliação ortodôntica e ortopédica facial e a avaliação ortopédica funcional dos maxilares devem iniciar com uma correta identificação e uma anamnese criteriosa. Ressalta-se a possibilidade da presença de outras doenças e alterações orais concomitantemente as características estabelecidas da displasia esquelética. As ações devem ser integradas com atenção aos problemas sistêmicos com interferência na condição oral, como as alterações respiratórias, apneia do sono, desvios na postura cervical, alterações/inflamações articulares, atrasos no crescimento e desenvolvimento global; além de obesidade, diabetes, ao estilo de vida e aos hábitos deletérios orais.

Deste modo, o profissional deve seguir condutas clínicas odontológicas orientadas por protocolos científicos que incluam exames complementares de acordo com a necessidade individual do caso, como: fotografias, radiografia panorâmica, telerradiografia com traçados cefalométricos, escaneamento intraoral com impressão de protótipos (ou moldagens com modelos de estudo de gesso), tomografia computadorizada volumétrica de *cone beam* e ressonância magnética. Existem programas de informática que facilitam a manipulação dos dados obtidos nos exames complementares, visando favorecer o diagnóstico, o plano de tratamento e a visualização da predição do tratamento ortodôntico/ortopédico e de cirurgia ortognática.

O diagnóstico ortodôntico/ortopédico deve ser realizado pelas manifestações clínicas e identificação das alterações características utilizando recursos de imagens adequados ao biotipo, idade e histórico médico, potencial de crescimento individual, gravidade da distorção dentoalveolar, distúrbios funcionais e/ou estéticos e necessidades do paciente junto ao núcleo familiar.⁶⁹

Haverá um benefício no planejamento das condutas odontológicas se existirem ações transdisciplinares com a medicina, a fonoaudiologia, a fisioterapia, entre outras áreas da saúde, pelo fato do crescimento e desenvolvimento craniofacial ser um processo biológico dinâmico onde os fatores genéticos e epigenéticos podem interferir principalmente no padrão da oclusão dentária.

O plano de tratamento ortodôntico/ortopédico preventivo, interceptativo e corretivo, com recursos ortopédicos deve ser iniciado na infância durante a dentição decídua e na fase mista, podendo seguir na adolescência na dentição permanente, buscando minimizar tratamentos complexos e mais invasivos na fase adulta. Entretanto, em alguns casos poderá haver a necessidade de cirurgia ortognática como coadjuvante ao tratamento ortodôntico.

Incluir neste contexto as demais medidas profissionais de promoção da saúde oral, acrescido à observação da influência da estética do sorriso, da harmonia facial à autoestima, favorecendo a socialização da criança e adolescente.

Deve-se informar e esclarecer ao núcleo familiar sobre monitoramento odontológico nos diferentes ciclos da vida, seguindo uma estratégia individualizada às repercussões crânio-orofaciais e ao tratamento realizado, somado a instrução e motivação do autocuidado, adotando um estilo de vida saudável com hábitos adequados de higiene oral e de alimentação.

6.9. Apneia do sono

Os distúrbios respiratórios do sono em lactentes, crianças e adolescentes podem causar atraso do desenvolvimento, alteração do comportamento, déficit de aprendizado, hipertensão arterial pulmonar e sistêmica e até morte súbita.⁷²

A classificação internacional de distúrbios do sono descreve três distúrbios respiratórios do sono: a síndrome da apneia obstrutiva do sono, a síndrome da apneia central do sono e a síndrome de hipoventilação do sono. Comparado aos adultos, o quadro clínico, os critérios diagnósticos, a fisiopatologia e opções terapêuticas são distintos.

A síndrome da apneia central do sono (SACS) é caracterizada por interrupção repetitiva intermitente e/ou diminuição da respiração sem esforço muscular durante o sono.⁷¹ Ela contrasta com a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), quando há ausência do fluxo respiratório na presença de esforço muscular. A apneia central é considerada um distúrbio quando associada a dessaturação da oxi-hemoglobina, despertares noturnos frequentes, fragmentação do sono e sintomas diurnos.⁷³ Em geral, isso ocorre quando o índice de apneia central é superior a cinco eventos por hora de sono e saturação da oxi-hemoglobina abaixo de 92% por tempo prolongado.

A SAOS na criança é definida como um distúrbio da respiração durante o sono caracterizada por obstrução parcial prolongada da via aérea superior e/ou obstrução completa e intermitente (apneia obstrutiva) que interrompe a ventilação normal durante o sono e o padrão normal do sono, acompanhado por sinais e sintomas.⁷² O diagnóstico requer sintomas clínicos (ronco frequente, apneias presenciadas, alteração do comportamento, enurese) e polissonografia mostrando índice de apneia obstrutiva superior a um evento por hora ou índice de apneia/hipopneia obstrutiva superior a dois eventos por hora associados a dessaturação da oxi-hemoglobina e/ou retenção de gás carbônico.

A síndrome da hipoventilação do sono (SHS) é caracterizada por retenção de gás carbônico durante o sono. O diagnóstico da hipoventilação requer a presença de sintomas clínicos (dispneia, fadiga, cefaleia matinal) associado a medida não invasiva do gás carbônico exalado (ou transcutâneo) ≥ 50 mmHg por mais de 25% do tempo de sono. Na ausência de estudo de sono, a gasometria arterial em vigília e ar ambiente fora de agudizações também ajuda no diagnóstico, quando a pressão parcial arterial de gás carbônico for superior a 45 mmHg.

Existem diversos aspectos que predispõem a distúrbios respiratórios do sono em lactentes, crianças e adoles-

centes com acondroplasia, que inclui deformidade torácica, obstrução das vias aéreas superiores e complicações neurológicas pela estenose do forame magno.^{74,75}

O principal sinal de alerta para SAOS é o ronco habitual (>4x/semana), que está presente em 75% dos pré-escolares e 90% das crianças escolares com acondroplasia. Já a prevalência da SAOS em crianças com acondroplasia é estimada entre 10% e 35%.⁷⁴ Isso contrasta com valores de 10% a 16% de ronco habitual e 2% a 3% de SAOS nas crianças normotípicas.⁷² O risco elevado de SAOS se deve ao desenvolvimento insuficiente da meia face e da mandíbula, levando a estreitamento da via aérea superior. A hipertrofia adenotonsilar e a obesidade também promovem estreitamento da faringe, pois aumentam o volume das partes moles das vias aéreas superiores.⁷² Outras causas incluem estenose do forame jugular e estenose do canal hipoglosso levando a disfunção muscular das vias aéreas superiores.⁷⁴

Acredita-se que o risco elevado de morte súbita na acondroplasia seja devido aos distúrbios respiratórios do sono e consequente insuficiência cardiorrespiratória.⁷⁴ O risco calculado de morte súbita foi de 7,5% durante o primeiro ano de vida e de 2,5% na idade de 1 a 4 anos. A estenose do forame magno, hidrocefalia e compressão do tronco cerebral inferior e da medula cervical superior em crianças com acondroplasia predispõe à hipoventilação e apneia central do sono.⁷⁵ A apneia central resulta da compressão aguda ou crônica do tronco encefálico ou da medula cervical durante movimentos descontrolados do pescoço.⁷⁴ Estas crianças são mais suscetíveis à secção da medula cervical se houver hiperextensão da coluna cervical durante intubação orotraqueal.

A compressão de estruturas do tronco cefálico e medula cervical podem levar a mielopatia secundária. A lesão neuronal provoca hipoventilação durante o sono por disfunção dos centros respiratórios medulares, com ou sem paralisia diafragmática associada.^{74,75} Contribui para a hipoventilação a presença de doença pulmonar restritiva, que está associada à deformidade e as pequenas dimensões do tórax. Estudo com 90 indivíduos com acondroplasia concluiu que os volumes pulmonares estavam na faixa normal para o peso, mas reduzidos em 25% a 30% em comparação aos indivíduos de estatura normal.⁷⁴ Comparado a SAOS e SACS, a síndrome de hipoventilação ocasiona graus mais intensos de hipoxemia.

Estudos de séries de casos demonstraram risco elevado de SAOS de grau acentuada em lactentes com acondroplasia, momento em que não existe hipertrofia adenotonsilar, o que requer tratamento com pressão positiva em vias aéreas (CPAP / BIPAP [pressão positiva nas vias aéreas em dois níveis]). Em crianças maiores, o trata-

mento da SAOS com adenotonsilectomia pode reduzir as apneias e hipoxemia noturna, porém um número considerável de crianças persiste com apneia obstrutiva do sono residual. Nesta circunstância, a terapia com anti-inflamatórios nasais, outras estratégias cirúrgicas e CPAP podem melhorar as anormalidades respiratórias, diminuir os eventos respiratórios e reduzir a incidência de complicações em longo prazo.⁷⁶

6.10. Dor crônica

Em indivíduos com acondroplasia, a dor crônica pode começar na infância e se intensificar na idade adulta, principalmente se não houver intervenção. As deformidades osteoarticulares como membros curtos, cotovelo rígido, hiper mobilidade de outras articulações e macrocefalia determinam limitações funcionais e podem exigir intervenções cirúrgicas ao longo da vida. A dor na acondroplasia é, muitas vezes, subdiagnosticada e subtratada.^{33,77}

Sendo assim, o principal objetivo do tratamento da dor é otimizar a qualidade de vida. Isto inclui capacidade de comunicação, atividades de vida diária sem assistência, capacidade de participação social, deambulação independente e, conseqüentemente, vida independente. Para atingir estes objetivos o tratamento deve ser iniciado o mais precoce possível, ainda na faixa etária neonatal.⁷⁸

A Associação Internacional para o Estudo da Dor redefiniu a dor, em 2020, como sendo “Uma experiência sensitiva e emocional desagradável, associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial.” Algumas observações são cabíveis frente a esta nova definição:⁷⁹

- A dor é sempre uma experiência pessoal que é influenciada, em graus variáveis, por fatores biológicos, psicológicos e sociais;
- Dor e nocicepção são fenômenos diferentes. A dor não pode ser determinada exclusivamente pela atividade dos neurônios sensitivos;
- Pelas experiências de vida, as pessoas aprendem o conceito de dor. O relato de uma pessoa sobre uma experiência de dor deve ser respeitado;
- Embora a dor geralmente cumpra um papel adaptativo, ela pode ter efeitos adversos na função e no bem-estar social e psicológico; e
- A descrição verbal é apenas um dos vários comportamentos para expressar a dor; a incapacidade de comunicação não invalida a possibilidade de um ser humano ou um animal sentir dor.

Classificação fisiopatológica

São descritos dois tipos principais de dor: nociceptiva e neuropática. A distinção clínica entre dor nociceptiva e a neuropática é útil porque as abordagens terapêuticas são diferentes. A dor nociceptiva surge quando a lesão tecidual ativa receptores específicos da dor chamados nociceptores, que são sensíveis a estímulos nocivos. Os nociceptores podem responder ao calor, ao frio, à vibração, aos estímulos de estiramento e às substâncias químicas liberadas pelos tecidos em resposta à privação de oxigênio, à ruptura dos tecidos ou à inflamação. A dor neuropática é causada por danos estruturais e disfunção das células nervosas no sistema nervoso periférico ou central (SNC). Qualquer processo que cause danos nos nervos, tais como condições patológicas metabólicas, traumáticas, infecciosas, isquêmicas, tóxicas ou imuno-mediadas, pode resultar em dor neuropática.^{79,80}

A dor crônica na acondroplasia é frequentemente secundária à coxa vara, arqueamento da perna, estenose espinhal e compressão medular cervical, cujos sintomas incluem ataxia, incontinência, dor occipitocervical e parada respiratória. A dor no joelho se manifesta em crianças por volta de 5 a 6 anos de idade devido a lesões articulares flacidez e arqueamento das pernas.⁸¹

A dor crônica na acondroplasia pode ter um impacto significativo na qualidade de vida física e emocional dos indivíduos afetados. É essencial que cada paciente seja avaliado de forma individual por profissionais da saúde para identificar os tipos de dor específicos presentes e com isso desenvolver um plano de tratamento adequado.

Avaliação

A avaliação e a gestão da dor em pediatria formam um componente essencial para a assistência adequada nas crianças/adolescentes. A dor que não se trata, aumenta potencialmente a morbidade. A avaliação inicial da dor de uma criança que relata ou apresenta sinais comportamentais de dor inclui a história detalhada da dor, o exame físico, o diagnóstico das causas e a medição da gravidade da dor utilizando um instrumento de medição da dor adequado à idade. A avaliação da dor implica na obtenção de informações sobre a localização, a duração e as suas características, bem como sobre o impacto da dor persistente em vários aspectos da vida da criança, como o sono, o estado emocional, as relações, o desenvolvimento e a função física.⁸⁰

O prestador de cuidados de saúde deve tentar investigar a associação da dor com quaisquer fatores desencadeantes, perguntando sobre os fatores conhecidos de

agravamento e alívio. A utilização de escalas para avaliação da dor em pediatria (FLACC, Numérica, Escala das Faces, entre outros) ajudam na quantificação do fenômeno que é subjetivo, o que ajuda na implementação da terapêutica e também na avaliação do sucesso da mesma.⁸⁰

Após esta avaliação, pode ser formulado e implementado um plano pormenorizado de tratamento da dor, incluindo intervenções farmacológicas e não farmacológicas, em conjunto com o prestador de cuidados primários da criança. A medição da dor deve ser efetuada em intervalos regulares durante a implementação do plano de tratamento da dor. Isto permite medir as alterações na gravidade da dor ao longo do tempo e avaliar a adequação e a eficácia do tratamento escolhido, permitindo fazer ajustes, se necessário. O processo deve incluir uma avaliação do nível de desenvolvimento cognitivo da criança e informações sobre o comportamento habitual da criança quando não está a sentir dor.⁸⁰

7. Impacto psicossocial, econômico e ambiental

A acondroplasia, como outras displasias esqueléticas, tem múltiplas e profundas repercussões psicossociais, econômicas e ambientais.^{4,24,82-84} Além dos problemas decorrentes da baixa estatura, a condição é associada a uma série de complicações médicas, que tornam necessário um acompanhamento multidisciplinar cuidadoso ao longo da vida. As complicações neurológicas, ortopédicas, cardiopulmonares, otorrinolaringológicas e dentárias exigem muitas vezes múltiplas consultas médicas, hospitalizações e cirurgias, com grande impacto econômico e emocional sobre as famílias e os serviços de saúde.^{24,83}

As características físicas dos indivíduos com acondroplasia exigem que o ambiente seja adaptado às suas necessidades específicas. É importante que os espaços públicos sejam preparados para acessibilidade universal, com a remoção de barreiras, e a utilização de móveis e objetos adequados, principalmente nas escolas.⁸²

Indivíduos com acondroplasia podem apresentar redução da qualidade de vida, menor funcionalidade, isolamento social, baixa autoestima, depressão, ansiedade, problemas educacionais, e menos oportunidades de empregos. O impacto psicossocial se estende às famílias.⁸³

Idealmente, a preocupação com a dimensão psicossocial deve estar presente desde o diagnóstico. Pais

que recebem a notícia, durante a gravidez ou após o nascimento, sofrem um abalo emocional decorrente da frustração das expectativas idealizadas em relação ao filho. É importante oferecer apoio psicológico para enfrentar os desafios de aceitar a condição, e de realizar as mudanças necessárias na rotina (cuidados específicos à criança, adaptações físicas do ambiente domiciliar, consultas médicas, cirurgias, hospitalizações, etc.).^{4,24,83,84}

Pais devidamente apoiados em suas angústias, que puderam elaborar psicologicamente a aceitação da acondroplasia e suas decorrências práticas, são capazes de criar condições propícias para o bom desenvolvimento emocional da criança. Com isso, poderão auxiliar o filho na edificação de uma autoestima saudável, possibilitando uma vida realizada e plena, e encarando as dificuldades que se apresentarão ao longo da vida como desafios a serem enfrentados e vencidos. Além do apoio psicológico individual, grupos de pais de pessoas com acondroplasia podem oferecer um ambiente de acolhimento e diálogo, em que se pode encontrar apoio, compartilhar angústias e buscar soluções para problemas do cotidiano.^{4,82}

De modo geral, crianças com acondroplasia que recebem afeto e cuidados adequados da família e têm bom acompanhamento de saúde podem se desenvolver sem maiores problemas emocionais. As maiores complicações muitas vezes ocorrem no ambiente escolar. Deve-se qualificar os professores e os demais membros da equipe da escola com o conhecimento específico das características da acondroplasia e do auxílio que as crianças devem receber para um processo de aprendizado sem maiores dificuldades. Adaptações do ambiente e dos objetos são imprescindíveis para promover a autonomia. Os outros alunos devem receber informações sobre a condição, para que possam adotar uma atitude solidária e compreensiva.^{24,83,84}

O enfrentamento do estigma social é essencial dentro das escolas e na sociedade em geral. A apresentação na mídia de pessoas com nanismo de forma jocosa e preconceituosa é ainda, infelizmente, comum. A sociedade deve se manifestar, por meio de campanhas de conscientização e do relato de abusos às autoridades. Nas escolas, os professores devem promover a diversidade e sensibilizar os alunos para a importância do acolhimento às diferenças.⁸²

É fundamental a identificação e a prevenção de situações de *bullying*, que podem vitimar crianças e adolescentes com acondroplasia, com graves consequências para a saúde mental (ansiedade, depressão, tentativas de suicídio, baixa autoestima etc.). Além do trabalho preventivo de conscientização dos alunos, é vital a identificação de situações concretas e sua imediata interrup-

ção. Vítimas e perpetradores de *bullying* devem receber apoio de profissionais de saúde mental.⁸²

Adolescentes com acondroplasia podem apresentar problemas na autoestima, na aceitação do próprio corpo e na socialização. O acompanhamento psicológico pode auxiliar o indivíduo a enfrentar os desafios do período.^{24,83,84}

Apesar de todos os desafios decorrentes da acondroplasia, é possível construir uma vida produtiva, com o enfrentamento das dificuldades e do apoio da família, dos amigos, dos profissionais de saúde e da sociedade. O acompanhamento cuidadoso e eficiente dos profissionais de saúde é fundamental para pavimentar o caminho de um desenvolvimento saudável. Indivíduos com baixa autoestima, ansiedade ou depressão devem ser encaminhados a profissionais de saúde mental. Situações de violência, preconceito e *bullying* devem ser identificadas e enfrentadas.

Complementando os cuidados físicos indispensáveis, os profissionais de saúde devem ter em mente os desafios psicológicos, sociais, econômicos e ambientais que enfrentam os indivíduos com acondroplasia e suas famílias. É necessário reconhecer os problemas nessas áreas e auxiliar a encontrar soluções. Também é necessário um esforço de toda a sociedade para que esses indivíduos sejam respeitados no seu direito de edificar uma vida plena, feliz e realizada.

8. Diagnóstico

8.1. Pré-natal

Durante muito tempo o diagnóstico diferencial entre as displasias ósseas foi confuso. No entanto, houve um progresso substancial na identificação dos defeitos moleculares responsáveis por osteocondrodisplasias, tornando possível o diagnóstico molecular dos achados ultrassonográficos sugestivos detectados o período pré-natal.⁸⁵

O esqueleto fetal se desenvolve relativamente cedo no período fetal e, assim, o diagnóstico pré-natal desses distúrbios é possível. É importante observar que a acurácia do diagnóstico pré-natal das displasias esqueléticas por ultrassonografia de rotina chega a 40%.⁸⁵

O diagnóstico da acondroplasia pode ser realizado ainda no período pré-natal por avaliação ultrassonográfica.⁸⁵⁻⁸⁷ Com ela, pode-se obter as medidas anatômicas fetais em cada semana de gestação e, então notar se há redução do tamanho do feto e encurtamento ósseo.

O diagnóstico pré-natal pode ser confirmado por testes moleculares usando procedimentos invasivos como a amniocentese e biópsia de vilos coriais.⁸⁶

A medição do fêmur e úmero fetais é considerada parte de qualquer avaliação ultrassonográfica básica do segundo trimestre, quando essa medida apresenta valor menor que o percentil 5 ou -2 DP da média no segundo trimestre e especialmente se a circunferência da cabeça for maior que o percentil 75 esta gestante deverá ser encaminhada para uma avaliação mais especializada. Os seguintes parâmetros ultrassonográficos fetais devem ser visualizados: crânio fetal (diâmetro biparietal, diâmetro occipital-frontal e circunferência da cabeça), circunferência abdominal, mandíbula, clavícula, escápula, circunferência torácica e todos os ossos longos.⁸⁵⁻⁸⁷

Quando a acondroplasia é suspeitada pela ultrassonografia, o DNA fetal coletado por amniocentese ou biópsia de vilos coriais pode ser testado para a investigação da presença de variantes patogênicas no gene *FGFR3*. Além disso, o teste molecular tem uma aplicação direta no caso de gestações em que algum dos pais seja afetado.⁸⁶

8.2. Pós-natal

8.2.1. Clínico

Na acondroplasia, a desproporção corporal está presente desde o nascimento e caracteriza-se por encurtamento dos membros em relação ao tronco, principalmente devido ao crescimento reduzido da região proximal (rizomelia).⁸⁸

A monitorização do crescimento de crianças com acondroplasia deve considerar as particularidades do crescimento longitudinal e dos segmentos corporais dessa população. Recomenda-se empregar curvas específicas para pessoas com acondroplasia, utilizar medidas de segmentos corporais e a relação entre esses segmentos, para acompanhar o desenvolvimento espontâneo e possíveis mudanças decorrentes de intervenções terapêuticas.⁸⁸

Curvas de referência obtidas de diferentes populações estão disponíveis. São derivadas da combinação de dados longitudinais, transversais, retrospectivos e/ou prospectivos e com número variável de participantes.^{80,89-92}

Na população de estatura média, a velocidade de crescimento é rápida nos primeiros anos de vida, e sofre desaceleração e estabilização antes do estirão de crescimento que ocorre durante a puberdade. Pessoas com acondroplasia apresentam padrão semelhante de

crescimento, porém a magnitude do crescimento é menor em todas as idades. O comprimento ao nascer das crianças com acondroplasia é menor que o daquelas de estatura média, e o déficit de estatura medido em escore Z aumenta com a idade.^{60,89}

O crescimento pós-natal é pouco acometido nos primeiros meses de vida, desacelera abruptamente, com redução do escore Z de estatura para aproximadamente -4 desvios-padrão (DP) antes de 1 ano de idade e de -5DP aos 2 anos de idade, quando se utiliza curvas de crescimento de indivíduos de estatura média. Quando comparados à população geral, crianças com acondroplasia deixam de ganhar cerca de 15cm de estatura durante os primeiros 2 anos de vida e quase 23cm até os 5 anos de idade. Para meninos, significa que 33% do déficit total de estatura da vida adulta ocorre nos primeiros 2 anos de idade e que 51%, acontece antes dos 5 anos. Para meninas, o déficit é de 37% e 50% respectivamente. Durante a infância, meninos são cerca de 1,5cm maiores que as meninas, mas não se observa diferença entre os 10 e 14 anos. Ao contrário da população geral, as meninas nunca se tornam mais altas que os meninos.⁹⁰ A avaliação longitudinal de indivíduos com acondroplasia mostra a ocorrência de estirão puberal, mas de menor intensidade.^{89,90}

A estatura dos pais de indivíduos com acondroplasia de ocorrência esporádica é normal. Os resultados da associação entre estatura alvo e estatura final de pessoas com acondroplasia são contraditórios.^{90,92,93} Apesar das diferenças de estatura final entre as populações, existe homogeneidade entre as estaturas adultas de indivíduos com acondroplasia nos diferentes estudos.^{89,91,93} A estatura média adulta de homens com acondroplasia é cerca de 130cm (120 a 145cm), e em mulheres é de 125cm (115 a 137cm), equivalente a -6DP a -7DP abaixo da média de indivíduos sem acondroplasia.⁹⁴

Crianças com acondroplasia possuem desproporção entre o segmento superior e o inferior. Em meninos e meninas, a média da relação entre o segmento superior e o inferior é maior em crianças até 1 ano de idade, reduz para aproximadamente 2 aos 4 anos de idade e continua diminuindo, mas nunca normaliza.⁶⁰ A altura sentada é levemente acometida nas crianças e adolescentes com acondroplasia, pode ser positivamente influenciada pelo tamanho da cabeça e, negativamente pela anatomia dos corpos vertebrais e presença de lordose. Por isso a posição sentada oferece uma vantagem psicossocial para esses indivíduos.⁹⁵ Cerca de 72% do estirão de crescimento ocorre pelo aumento da altura sentada, e em adultos com acondroplasia a altura sentada equivale a cerca de -1DP abaixo da média da população geral.^{94,95}

O crescimento de ossos longos de membros inferiores e superiores é acometido de forma severa. O comprimento dos membros inferiores de adultos com acondroplasia corresponde a -8DP a -9DP abaixo da média da população sem acondroplasia.^{90,94}

A envergadura é cerca de 14 cm menor aos 2 anos de vida e quase dobra aos 5 anos, em comparação à população geral. Em adultos, essa diferença é de cerca de 65 cm, o que causa uma redução de 35 a 37% da faixa de movimento para pessoas com acondroplasia.⁹⁴

8.2.2. Exames de Imagem

Ainda que o diagnóstico seja predominantemente clínico, exames de imagem podem ser úteis para auxiliar na confirmação e na avaliação mais detalhada dos achados da acondroplasia.

Avaliação pré-natal

A ultrassonografia (USG) fetal pode dar indícios da condição mediante os principais achados ultrassonográficos, que são:

Membros, mãos e dedos curtos (Figuras 8 e 9); cabeça maior com bossa frontal e ponte nasal deprimida (Figuras 10 e 11).

É importante salientar que o encurtamento dos membros e as características faciais típicas da acondroplasia podem tornar-se aparentes a partir da 22ª semana de gestação, sendo difícil diagnosticar características acondroplásicas até o terceiro trimestre.

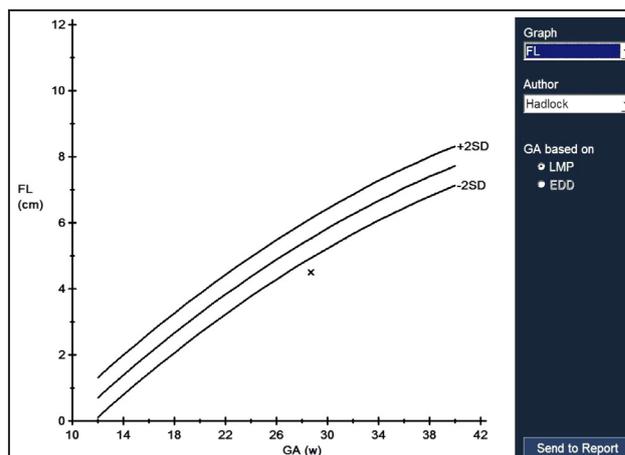


Figura 9. Gráfico demonstrando o comprimento do fêmur abaixo do esperado para a idade gestacional (28 semanas e 5 dias).



Figura 10. Imagem médio sagital da cabeça com bossa frontal e ponte nasal deprimida (28 semanas e 5 dias).



Figura 8. Imagem dos dedos curtos (mão em tridente) às 28 semanas e 5 dias de gestação.



Figura 11. Imagem da face fetal em imagem 3D demonstrando a bossa frontal e ponte nasal deprimida (28 semanas e 5 dias).

Avaliação pós-natal

A radiografia é o principal exame de imagem utilizado. Ela pode revelar alterações típicas, como encurtamento dos ossos longos, mais evidente nas extremidades ósseas, especialmente dos ossos longos dos braços e pernas, assim como alterações na forma dos ossos, como cabeças femorais achatadas e tronco curto. Além disso, o exame pode identificar o espaçamento aumentado entre as vértebras da coluna cervical, conhecido como espaço interlaminar aumentado.⁹⁵⁻⁹⁸

Principais alterações radiográficas

Crânio

- Crânio ampliado, fronte ampla e proeminente e ponte nasal baixa (Figura 12);
- Hipoplasia da face média com ajuntamento/agrupamento dentário e prognatismo (Figura 12);
- Base craniana pequena com estreitamento do forame magno, cuja medida normal é de 3,5 cm +/- 0,5;
- Invaginação basilar



Figura 12. Radiografia do crânio em perfil evidencia frente ampla, ponte nasal deprimida, prognatismo e agrupamento dentário.

Coluna vertebral

- Redução da distância interpedicular das vértebras lombares no sentido craniocaudal, resultando em estenose do canal vertebral (Figura 13);
- Os corpos vertebrais são mais curtos e planos, com perda da altura. Podem apresentar o aspecto de projétil nas crianças menores. Espaços discais ampliados;

- Indentação posterior de corpos vertebrais (scalloping posterior) e pedículos curtos (Figura 14);
- Cifoescoliose dorsolumbar e acentuação da lordose lombar, com ângulo sacral agudo (Figura 14); e
- Instabilidade da coluna cervical



Figura 13. Radiografia da coluna frontal evidencia a redução da distância interpedicular das vértebras lombares no sentido craniocaudal.



Figura 14. Radiografia da coluna lombar em perfil evidencia corpos vertebrais curtos, com aspecto em projétil, indentação posterior (scalloping posterior) e pedículos curtos (primeiras vértebras lombares).

Tórax

- Tórax pequeno e estreito (Figura 15);
- Arcos costais curtos e esterno com aspecto em taça das extremidades anteriores

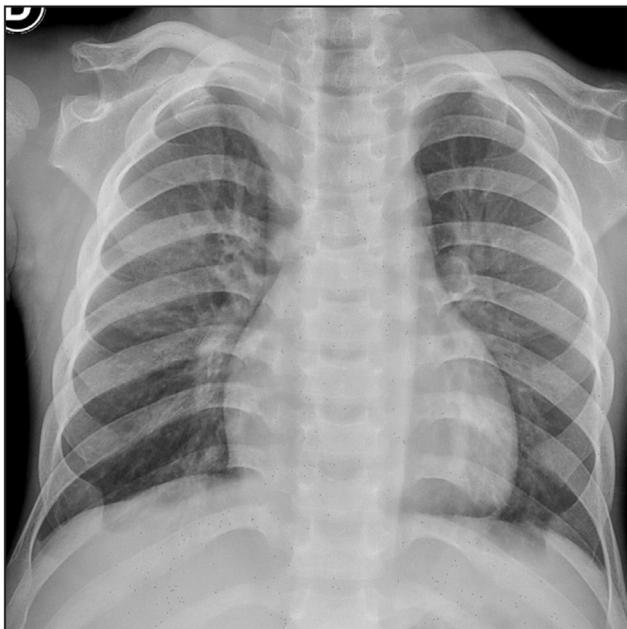


Figura 15. Radiografia frontal de tórax: tórax pequeno e curto

Bacia / Pelve

- Bacia com íliacos curtos e mais largos (quadrangulares), acetábulos horizontalizados e rasos, configurando internamente uma taça de “champanhe” (Figura 16);
- Acetábulos retificados, com aspecto em tridente. Colos femorais curtos (Figura 16);
- Chanfradura sacroilíaca pequena



Figura 16. Radiografia da bacia evidenciando ossos íliacos curtos e mais largos (quadrangulares), acetábulos horizontalizados e rasos, retificados, com aspecto em tridente. Colos femorais curtos.

Ossos longos

- Encurtamento proximal dos membros (rizomelia) (Figura 17);
- Alargamento metafisário com epífise cônica, mais evidente em fêmur distal (Figura 17);
- Pernas encurvadas, genu varo, radiolusclência da região proximal do fêmur (Figura 17);
- Fíbula com maior comprimento que a tíbia (Figura 17);
- Mão em tridente: três componentes, polegar, segundo e terceiro dígitos e quarto e quinto dígitos com maior espaçamento entre o terceiro e quarto dígitos.



Figura 17. Radiografia dos membros inferiores evidenciando: encurtamento proximal dos membros (rizomelia), alargamento metafisário com epífise cônica, mais evidente em fêmur distal, radiolusclência da região proximal do fêmur, fíbula com maior comprimento que a tíbia.

Ultrassonografia no período neonatal

A ultrassonografia (USG) pode ser usada para avaliar as estruturas cranianas e quadris em recém-nascidos com acondroplasia. A USG transfontanela é um método bem estabelecido para o diagnóstico de hemorragia cerebral e encefalopatias hipóxica-isquêmicas em pacientes com algum evento clínico adverso no período neonatal. A USG também é útil, como exame inicial de rastreamento, em casos de suspeita de craniossinostose,

uma condição rara que pode estar associada a acondroplasia,⁹⁹ (Figura 18), antes de indicar-se a tomografia computadorizada, que utiliza radiação ionizante.

Em crianças maiores, quando ainda houver abertura da fontanela anterior, a USG transfontanela também poderá ser utilizada na investigação de hidrocefalia, uma complicação que pode acometer essas crianças.

Outra indicação da USG no período neonatal é o rastreamento de displasia de quadril em casos suspeitos.

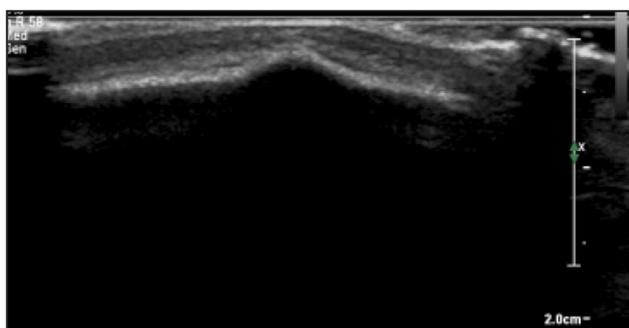


Figura 18. USG das suturas evidencia fusão precoce da sutura sagital, com elevação óssea no local da fusão.

Ressonância Magnética

A ressonância magnética (RM) pode ser realizada em casos selecionados para avaliar características e complicações da acondroplasia, devido à sua boa resolução espacial e de contraste, principalmente de partes moles. As informações mais importantes advindas da RM dizem respeito às manifestações da acondroplasia no sistema nervoso central e na coluna vertebral.⁹⁸

As alterações da coluna vertebral são vistas em toda a sua extensão, sendo mais prevalente e proeminente o envolvimento da transição craniocervical e da coluna lombar. O prejuízo da ossificação endocondral na doença afeta o arcabouço ósseo da base do crânio, que se apresenta de dimensões reduzidas, sobretudo no clivo, nos ossos da face e nas estruturas que delimitam o forame magno. Conseqüentemente, na RM, observa-se estreitamento do forame magno e risco de compressão bulbomedular (Figura 19), mielopatia e atrofia medular. Também é possível reconhecer no exame a repercussão intracraniana da estenose do forame magno incluindo o remodelamento do tronco encefálico e da cisterna supratentorial e a hidrocefalia.¹⁰⁰

Também por estenose, os segmentos torácico e lombar podem causar sintomas compressivos decorrentes das modificações relacionadas à redução do tamanho dos pedículos, das distâncias interpediculares e alteração morfológica dos corpos vertebrais. A RM se faz importante na identificação das estenoses e na pesquisa de mielopatia ou de compressão radicular (Figuras 20 e 21), com papel destacado na avaliação pré- e pós-operatória dos casos selecionados para descompressão.

Outras manifestações da acondroplasia que podem ser avaliadas nos exames de RM incluem as alterações fisárias e metafisárias dos membros inferiores, as repercussões condrais e nas medulares ósseas das deformidades nos quadris e nos joelhos, a avaliação de meniscos laterais discoides, assim como fraturas, alterações degenerativas ou por sobrecarga mecânica e alterações nos planos miotendíneos potencialmente associadas aos danos ósseos e articulares.

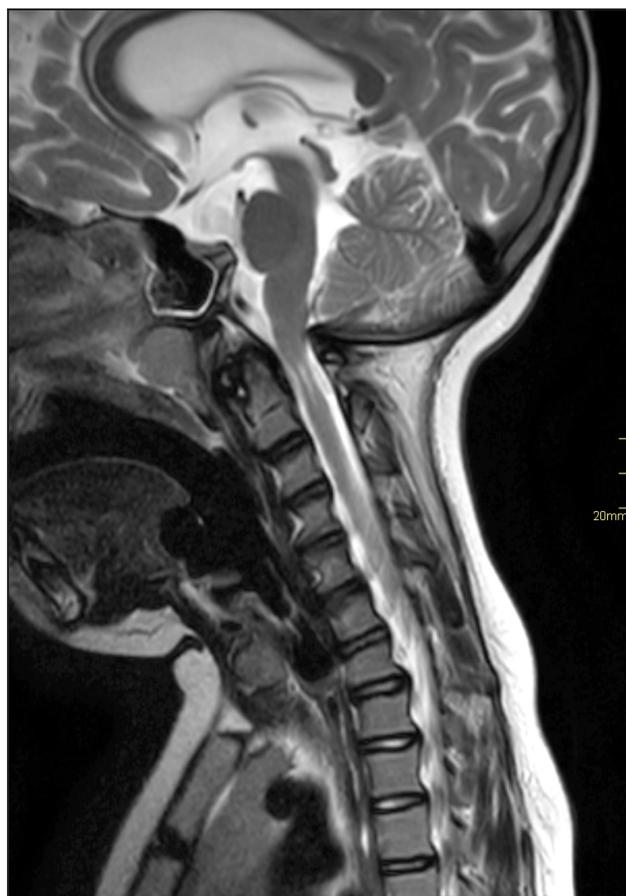


Figura 19. RM da coluna cervical no plano sagital em T2 evidenciando estreitamento do forame magno e compressão bulbomedular.



Figura 20. RM da coluna lombar, plano sagital em T2 evidencia redução dos pedículos e dos forames de conjugação.



Figura 21. RM da coluna lombar no plano sagital em T2 evidencia estenose do canal medular com sinais de compressão radicular.

Em conclusão, a imagem tem papel importante na avaliação de casos suspeitos de acondroplasia, no período pré-natal pela detecção precoce com a USG ou no período pós-natal, no auxílio diagnóstico principalmente com a radiografia e de suas complicações tardias com a RM.

8.2.3. Genético

O diagnóstico de acondroplasia pode ser estabelecido apenas com base nas características clínicas e radiográficas. Aqueles com achados típicos geralmente não precisam realizar teste genético para confirmação molecular do diagnóstico, embora isso possa ser exigido para ter acesso a novos tratamentos e para propiciar um diagnóstico prenatal e preimplantacional preciso em futuras gestações. Pacientes com apresentação atípica de acondroplasia podem ter uma outra condição genética, e nestes casos o teste genético pode ter utilidade ainda maior.

O teste genético molecular para confirmação diagnóstica de acondroplasia é tecnicamente dos mais simples, visto que variações genéticas em um único códon de um único gene são responsáveis por cerca de 99% dos casos de acondroplasia, ou seja, o códon 380 do gene *FGFR3*, em 4p16.3, gene este que codifica para o receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos. Duas substituições diferentes no mesmo nucleótido 1138 resultam ambas na alteração do aminoácido 380 da proteína FGFR3 (Tabela 2).

Tabela 2. Variantes genéticas principais no gene *FGFR3* que levam a acondroplasia¹⁰¹

Variante nucleotídica	Variante de aminoácido
c.1138G>A (98%)	p.Gly380Arg
c.1138G>C (1%)	p.Gly380Arg
Outras (1%)	Outros códons

Existem na prática três alternativas para o teste genético:

- 1) Testar apenas a sequência genética do códon 380 do gene *FGFR3*;
- 2) Fazer o sequenciamento completo do gene *FGFR3*;
- 3) Testar um painel com múltiplos genes relacionados a displasias esqueléticas.

Se há forte evidência clínica de acondroplasia, o teste genético direcionado para análise do códon 380 do gene *FGFR3* é suficiente, confirmando o diagnóstico em 99% dos casos. Já quando há forte evidência clínica de que o diagnóstico é de acondroplasia, porém o teste direto para o códon 380 do gene *FGFR3* foi realizado e o resultado foi normal, pode-se em seguida solicitar o sequenciamento do gene *FGFR3* completo, visto que existem raros casos de acondroplasia com variantes provavelmente patogênicas em outros códons do gene.¹⁰²

Além disto, variantes em outros códons deste mesmo gene *FGFR3* podem determinar outras displasias esqueléticas que causam baixa estatura, como por exemplo a hipocondroplasia e a displasia tanatofórica. Um paciente com hipocondroplasia tem características clínicas muito semelhantes àqueles com acondroplasia, mas de maneira geral mais branda. A terapia com hormônio de crescimento pode ser considerada uma opção de tratamento para aqueles com hipocondroplasia, mas não se mostrou eficaz em pacientes com acondroplasia, e sendo assim, não apenas para informação prognóstica de estatura final esperada, mas para próprio manejo clínico, a diferenciação é importante.

A displasia tanatofórica geralmente pode ser distinguida da acondroplasia e da hipocondroplasia porque na displasia tanatofórica ocorre hipoplasia pulmonar e torácica grave sendo causa de letalidade, já no período pré ou pós-natal inicial. Muito raramente um paciente com displasia tanatofórica sobrevive, e apenas com medidas agressivas de ressuscitação no parto e suporte respiratório significativo posteriormente.³¹

Em caso de dúvidas quanto ao diagnóstico de acondroplasia ou de outra displasia esquelética causada por variantes em genes diferentes de *FGFR3*, pode-se solicitar um painel para análise de vários genes que quando mutados desencadeiam displasias esqueléticas. Esta estratégia pode ser particularmente útil no diagnóstico prenatal de uma displasia esquelética, com material biológico coletado de espécimes prenatais (vilosidades coriônicas com 13 semanas de gestação ou amniocentese após 15 semanas de gestação), pela dificuldade maior de estabelecer um diagnóstico clínico no período prenatal.³²

9. Diagnóstico diferencial da acondroplasia

O professor Juergen Spranger, com muita propriedade, cunhou o termo “família da acondroplasia”, que por semelhanças clínico-radiológicas e histológicas (em graus variáveis, num *continuum*) permitiram inserir, além da acondroplasia, a hipocondroplasia e a displasia tanatofórica, antes de sua caracterização molecular. Posteriormente a acondroplasia grave com atraso no desenvolvimento e acantose *nigricans* (acrônimo SADDAN do inglês *severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans*) também foi incluída. Todas essas condições são decorrentes de variantes patogênicas do gene *FGFR3*. São assim, condições alélicas e as diferenças fenotípicas entre elas são decorrentes dos graus variáveis de ativação independente de ligação a partir das variantes patogênicas com ganho de função dominante

com efeito negativo no amadurecimento do condrócito levando à ossificação anormal das estruturas ósseas.¹⁰³

A hipocondroplasia e a displasia de SADDAN são os principais diagnósticos diferenciais por não serem letais em sua extensa maioria, apresentarem manifestações clínicas precoces e evoluírem com importante comprometimento estatural desproporcional, passíveis assim, de identificação pelo pediatra e o endocrinologista nos seus primeiros meses de vida.

A pseudocondroplasia, condição decorrente de variantes patogênicas no gene *COMP* (*cartilage oligomeric matrix protein*) por ser uma displasia esquelética que se manifesta habitualmente após o primeiro ano de vida e que pode ser diagnosticada erroneamente como acondroplasia ou raquitismo, é um outro diagnóstico diferencial.^{101,103}

Hipocondroplasia

A hipocondroplasia (OMIM#146000) é uma condição autossômica dominante caracterizada por baixa estatura, micromelia e lordose lombar. As características fenotípicas são similares às da acondroplasia, porém mais leves, não há comprometimento intelectual e o atraso motor quando presente é leve. Muitos pacientes são encaminhados aos endocrinologistas para avaliação de baixa estatura onde a macrocefalia é menos acentuada, o encurtamento de membros é sem rizomelia e não há proeminência frontal nem raiz nasal aplainada. A braquidactilia também é frequente, mas não se observa o aspecto em tridente dos dedos das mãos. Em termos radiológicos, a distância interpedicular de corpos vertebrais mostra-se normal ou estreitada, a fíbula é maior que a tíbia e o osso íliaco normal. Apesar de não se observar a mesma homogeneidade alélica mutacional da acondroplasia, visto que mais de 20 variantes patogênicas são descritas, a maioria dos pacientes apresenta a variante patogênica Asn540Lys no gene *FGFR3*. Nos casos em que tal variante não é detectada, sugere-se o sequenciamento completo do gene ou a realização de um painel de genes associados a displasias esqueléticas mediante o aconselhamento genético.^{101,103}

Displasia SADDAN

A displasia de SADDAN (OMIM# 616482) foi originalmente descrita como displasia SSB devido ao comprometimento predominantemente esquelético (*skeletal*), cutâneo (*skin*) e cerebral (*brain*). Caracteriza-se por baixa estatura grave, varismo tibial severo, quirodáctilos curtos e largos, grave atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e acantose *nigricans* na região cervical

e áreas flexoras, não associada a hiperinsulinismo, de início precoce. O atraso global no desenvolvimento neuropsicomotor pode vir acompanhado de convulsões e hidrocefalia. Tais pacientes quando sobrevivem à infância, apresentam deficiência intelectual, necessitando de acompanhamento multidisciplinar e terapias estimulatórias. A variante Lys650Met no gene *FGFR3* é encontrada na maioria desses pacientes, e alguns deles mostram-se com a forma clínica da displasia tanatofórica tipo 1, considerada letal.^{101,103,104}

Pseudocondroplasia

A pseudocondroplasia (OMIM#177170) é uma osteocondrodysplasia, de herança autossômica dominante, caracterizada por baixa estatura desproporcionada, sem comprometimento estatural ao nascimento e face atípica. Evolui com flacidez ligamentar importante, e ao final do primeiro ano de vida, quando se inicia marcha, são observados, de maneira progressiva, nos segundo e terceiros anos de vida, marcha anserina, queda nos índices do crescimento estatural, dores articulares, deformidades de membros (principalmente os inferiores) com sinais de doença articular degenerativa progressiva. As alterações em coluna são estabilizadas, mas o comprometimento do quadril nos pacientes pode demandar cirurgias em até 50% deles após a adolescência e idade adulta.

Em termos radiológicos são observados atraso da ossificação epifisária com irregularidade das epífises e metáfises dos ossos longos, pelve pequena com modelagem pequena dos acetábulos, braquidactilia, ossos do carpo curto e irregulares, dentre outros. O diagnóstico, na maioria dos casos, é feito pelos achados clínicos e radiológicos. A confirmação da suspeita deve ser feita pelo sequenciamento do gene *COMP*, isoladamente ou na pesquisa por painéis genéticos de displasia óssea.¹⁰⁵

O Quadro 1 mostra o resumo comparativo dessas condições em relação à acondroplasia.

O diagnóstico clínico-genético preciso é importante para a individualização de cuidados preventivos em seus diversos níveis, mediante guias específicas, e para a provisão do aconselhamento genético, procedimento informativo no qual se incluem orientações reprodutivas. Devido à heterogeneidade clínica e sobreposição de fenótipos em casos não clássicos, salientamos a importância da avaliação dos progenitores frente a possibilidade de uniões entre pessoas com displasias ósseas com manifestações variáveis, e a necessidade de sequenciamento de múltiplos genes associados a displasias esqueléticas, nos casos em que a pesquisa das variantes patogênicas/genes mais comumente associados não tenham sido identificadas.

Quadro 1. Comparativo entre as principais características fenotípicas e variantes patogênicas da displasia SADDAN, acondroplasia, hipocondroplasia e pseudoacondroplasia.

Displasia SADDAN	Acondroplasia	Hipocondroplasia	Pseudoacondroplasia
Expectativa média de vida reduzida	Expectativa média de vida um pouco reduzida	Expectativa média de vida normal	Expectativa média de vida normal a reduzida
Sinais clínicos evidentes ao nascimento	Sinais clínicos evidentes ao nascimento	Sinais clínicos pouco evidentes ao nascimento.	Sem sinais clínicos ao nascimento
Baixa estatura desproporcional grave, macrocefalia, fronte ampla, hipoplasia do terço médio de face, ponte nasal achatada, cifose/lordose varismo acentuado de membros inferiores e acantose nigricans	Baixa estatura desproporcional grave, encurtamento rizomérico de membros, braquidactilia, macrocefalia com fronte proeminente, hipoplasia do terço médio de face, cifose/lordose, deformidades em varo/valgo	Baixa estatura desproporcional com comprometimento leve dos membros, aumento do perímetro cefálico, dismorfias faciais muito leves ou ausentes	Baixa estatura desproporcional com comprometimento a partir dos 2 anos de idade, osteoartrite progressiva, marcha anserina, flacidez ligamentar, braquidactilia
Sinais radiológicos evidentes	Sinais radiológicos evidentes	Sinais radiológicos leves	Sinais radiológicos graves meta-epifisários múltiplos
Atraso no desenvolvimento, deficiência intelectual, convulsões	Sem comprometimento cognitivo	Sem comprometimento cognitivo	Sem comprometimento cognitivo ou dismorfias faciais
Gene <i>FGFR3</i> - Variante mais comum Lys650Met	Gene <i>FGFR3</i> ; Variante mais comum G380R	Gene <i>FGFR3</i> – variante mais comum N540K	Gene <i>COMP</i> – diversas variantes patogênicas

Legenda: *FGFR3* – fibroblast growth factor receptor 3; *COMP*- cartilage oligomeric matrix protein

10. Tratamento

10.1. Baixa estatura

Vosoritida

Variantes patogênicas com ganho de função do gene *FGFR3* estão associadas a alterações de proliferação e diferenciação dos condrócitos na placa de crescimento, o que acarreta redução do crescimento longitudinal do osso.¹⁰⁶ Apesar do grande avanço no conhecimento dos mecanismos moleculares da acondroplasia, somente após três décadas de sua descoberta houve a primeira aprovação de medicamento específico, voltado para a fisiopatologia da doença.¹⁰⁶

A vosoritida foi aprovada pela *European Medicines Agency* (EMA) em agosto de 2021 para crianças maiores de dois anos de idade até adolescentes com a placa de crescimento ainda aberta, e aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) em novembro de 2021 para crianças maiores de cinco anos até o fechamento da cartilagem de crescimento.¹⁰⁶ No Brasil, a medicação foi aprovada em novembro de 2021 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para crianças maiores de dois anos.¹¹

A vosoritida (nome comercial Voxzogo®) é um análogo de 4,1 kDa do peptídeo natriurético humano tipo C (PNC), que mimetiza a ligação e a ativação do receptor do peptídeo natriurético tipo 2 (NPR-B), resultando na estimulação da produção de guanosina monofosfato

cíclica (cGMP) intracelular e inibição da via do FGFR3, portanto, restabelecendo a condrogênese.¹⁰⁷

O peptídeo natriurético tipo C natural tem meia vida curta (de 2,6 minutos) em humanos, devido à sua rápida degradação. A vosoritida apresenta modificações estruturais que conferem maior estabilidade e meia vida estendida de 28 minutos.

A avaliação clínica da vosoritida em estudo de fase 2, com 35 crianças e adolescentes de 5 a 14 anos com acondroplasia, mostrou aumento da velocidade de crescimento anualizada, dose dependente até a dose de 15 µg/kg de peso, subcutânea, uma vez ao dia.¹⁰⁸

Estudo de fase 3, randomizado, duplo cego, multicêntrico, com crianças e adolescentes de 5 a 18 anos, avaliou a resposta à vosoritida em 60 pacientes em comparação ao grupo placebo (61 pacientes), por período de 52 semanas. Nesse estudo, foi observado que o uso diário de injeções subcutâneas de vosoritida na dose de 15 µg/kg esteve associado a aumento da velocidade de crescimento anualizada de 1,57cm/ano em relação ao grupo placebo.⁵ Concentrações séricas de colágeno tipo X, que é marcador da ossificação endocondral, ficaram elevadas durante as 52 semanas de tratamento com vosoritida em relação ao placebo. Não houve diferença na progressão da idade óssea em ambos os grupos. Nesse estudo, foram observados apenas efeitos adversos leves e transitórios, sendo a maioria no local da injeção (dor, edema, hiperemia) ou hipotensão transitória oligo ou assintomática. Não houve relato de anafilaxia ou reação de hipersensibilidade grave.¹⁰

O estudo de extensão da fase 3 mostrou manutenção do ganho da velocidade de crescimento anualizada em dois anos de tratamento. Em crianças que receberam vosoritida, a velocidade de crescimento aumentou de 4,26 cm/ano no basal, para 5,39 cm/ano após 52 semanas e 5,52 cm/ano após 104 semanas. Em crianças que iniciaram com placebo e depois passaram a receber vosoritida na extensão do estudo, a velocidade de crescimento passou de 3,81 cm/ano após 52 semanas para 5,43 cm/ano após 104 semanas. Não houve detecção de novos efeitos adversos nesse período de extensão.¹⁰⁹

Ainda não existem estudos de longo prazo sobre interação medicamentosa com vosoritida, mas acredita-se que não haja interações, devido ao seu mecanismo de ação.

Portanto, a vosoritida mostrou-se eficaz e segura no tratamento da baixa estatura dos pacientes com acondroplasia, sobretudo entre os com início precoce de tra-

tamento¹¹⁰. Ainda há necessidade de estudos maiores, evolutivos com início precoce de tratamento com vosoritida para se ter certeza da melhora de outros parâmetros, como a desproporção de membros e a estenose de forame magno.

Tratamento cirúrgico com alongamento de extremidades

A baixa estatura é característica marcante na acondroplasia. Porém, a tomada de decisão em proporcionar o aumento da estatura nestes indivíduos é difícil e controversa. Trata-se de procedimento demorado, complexo e acompanhado de inúmeras complicações.^{2,24,46,111} O alongamento dos membros inferiores em indivíduos com de acondroplasia, com o intuito de aumentar a altura, tem como objetivos: melhorar a proporção corporal, função, autoestima e qualidade de vida.^{2,24}

O *Little People of America*, grupo de apoio de pacientes e famílias com displasias ósseas, não é concordante em utilizar o alongamento cirúrgico, porém este procedimento é realizado em muitos centros médicos.⁴⁷

Geralmente, estas intervenções são realizadas na adolescência, onde o comprimento alcançado pelo alongamento cirúrgico pode atingir de 7cm a 15cm, em média, embora valores maiores já tenham sido observados. Um acréscimo de até 35% sobre o tamanho inicial do osso acometido pode ser alcançado com segurança de acordo com os defensores de tais procedimentos.³ No entanto, o aumento em comprimento não determina que o resultado do alongamento propicie que a altura do indivíduo com acondroplasia alcance os padrões normais. Um acréscimo na estatura pode ser alcançado pela realização de alongamentos de ambas as tíbias e fêmures.^{46,47}

A realização da cirurgia de alongamento bilateral simultâneo do fêmur ou da tíbia é realizado em alguns centros.⁴⁶ A estratégia de alongar-se concomitantemente o fêmur ipsilateral e a tíbia contralateral podem ser bem tolerados. O alongamento femoral e tibial do mesmo lado é contraindicado. A não aceitação do método irá determinar a remoção do aparelho de fixação externa e irá impedir a realização do procedimento do lado oposto. Tal fato ocasionará uma discrepância no comprimento entre os membros inferiores do paciente acondroplásico. Portanto, defende-se que um suporte psicológico seja necessário para o paciente e sua família antes de iniciar-se o ato operatório.^{43,47}

O alongamento também pode ser efetuado em dois tempos, sendo o primeiro realizado aos 7 anos de ida-

de e o segundo na pré-adolescência onde o período total entre a cirurgia e a reabilitação pós-operatória poderia alcançar até 3 anos. A coluna lombossacral pode beneficiar-se do alongamento femoral, especialmente nas corticotomias bifocais que ocasionam uma melhora da inclinação sacral por provocar um retensionamento do músculo glúteo máximo e dos músculos isquiotibiais.^{24,43,47}

O alongamento dos úmeros deve ser realizado em conjunto com o procedimento dos membros inferiores. Tal procedimento pode melhorar a independência e o desempenho pessoal em realizar atividades cotidianas como a higiene e os cuidados pessoais. A contratura em flexão do cotovelo é comum em indivíduos com acondroplasia e pode ser corrigida simultaneamente.^{1,3} Porém, as taxas de complicações decorrentes dessas intervenções se mostram altas.^{47,111}

Apesar das estruturas musculares, tendinosas e ligamentares tolerarem bem o alongamento, vimos que as complicações como infecção, rigidez articular, fratura, falha na consolidação, consolidação prematura, má união e mal alinhamento são potenciais e ocorrem em, aproximadamente, 39% dos casos operados.⁵ Há maior risco de ocorrer a paralisia do nervo fibular durante o alongamento tibial, onde o pé caído é observado em até um terço dos pacientes operados. Por outro lado, o alongamento do úmero pode ter como complicação a paralisia do nervo radial. Há indícios na literatura que indicam haver aumento dos sintomas da estenose espinal lombar quando associado ao alongamento dos membros inferiores.^{43,47}

Utilizando o banco de dados do *Little People of America* foi realizado um estudo aplicando o questionário SF-36 em 437 indivíduos com acondroplasia (média de idade = 38 anos) para avaliar a sua qualidade de vida. Embora os resultados comparativos dos componentes mentais do questionário tenham sido idênticos aos da população de indivíduos não acondroplásicos, os indivíduos com acondroplasia pontuaram significativamente menos considerando os componentes físicos ajustados para idade e gênero. A partir da quarta década de vida, as pontuações foram significativamente mais baixas e estiveram relacionadas aos problemas ortopédicos.⁴⁷

Após essas considerações, é possível concluir que o aumento na altura do indivíduo com acondroplasia pode aproximar sua aparência com a de pessoas com estatura média. Portanto, ao abordar as preocupações sobre a adequação social, o incremento na altura pode trazer benefícios psicológicos e diminuir o estigma e a discriminação na acondroplasia.^{43,47,111}

10.2. Terapêutica da dor

A analgesia multimodal é a abordagem atualmente recomendada para tratar a dor em crianças. A farmacologia que inclui a analgesia básica, opioides e analgesia adjuvante por si só pode não ser suficiente para tratar crianças com dor aguda. A adição e a integração de modalidades como a anestesia regional, fisioterapia, órteses, reabilitação, intervenções psicossociais efetivas, espiritualidade e modalidades integrativas (“não-farmacológicas”) atua em sinergia para um controle da dor pediátrica de forma mais eficaz (poupando opioides), com menos efeitos secundários do que um único analgésico ou modalidade.^{80,112,113}

Analgesia básica

A analgesia básica (ou “simples”) inclui geralmente acetaminofeno (paracetamol) e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Se os AINEs forem contraindicados devido ao seu perfil de efeitos secundários (que inclui risco de hemorragia e sintomas gastrointestinais), pode considerar-se um inibidor da COX-2 (por exemplo, Celecoxib). O perfil de toxicidade renal pode ser um pouco melhor.^{80,112}

Opioides

Os opioides são frequentemente indicados para a dor aguda média a grave decorrente de lesão tecidual. Normativa da Organização Mundial de Saúde (OMS) em seu passo 2 sugere a utilização de opiáceos em crianças com dor persistente grave devido a doença médica, para além da analgesia básica.

Os opioides “fracos”, com um efeito analgésico de teto, incluem a codeína, que já não pode ser recomendada devido à ocorrência de mortes em pediatria, especialmente em metabolizadores ultrarrápidos do citocromo P450 2D6.

O tramadol, um analgésico com múltiplos mecanismos de ação, parece continuar a desempenhar um papel fundamental não só para o tratamento ambulatorial da dor como para a do paciente internado. No Brasil é liberado a partir de 1 ano de vida, devendo-se ressaltar a contraindicação de administração em crianças com obesidade mórbida, apneia de origem central e em pós-operatório de cirurgia de adenoide.

A morfina continua a ser o “padrão de ouro”, mas outros opioides “fortes”, como o fentanil, e a metadona são igualmente eficazes nos seus efeitos analgésicos respectivos.¹¹²

Adjuvantes

Os analgésicos adjuvantes podem melhorar o controle da dor, quer como complemento da analgesia de base e/ou com opioides, quer como analgésicos primários, especialmente no tratamento da dor neuropática e visceral.

Este grupo heterogêneo inclui os gabapentinóides (como a gabapentina e a pregabalina), os agonistas alfa-2-adrenérgicos (como a clonidina ou a dexmedetomidina), antidepressivos tricíclicos em dose baixa (como amitriptilina ou nortriptilina), bloqueadores dos canais N-metil-Daspartato (NMDA) (como cetamina em dose baixa) e bloqueadores dos canais de sódio (como lidocaína).^{80,112,113}

Em conclusão, o acesso ao tratamento da dor é um direito humano fundamental e é uma violação dos direitos humanos não tratar a dor. No entanto, a prevenção e o tratamento da dor em doentes pediátricos, em comparação à medicina de adultos, são muitas vezes não só inadequados, mas também menos frequentemente implementada quanto mais jovens são esses pacientes. A analgesia multimodal, opção indicada para o adequado tratamento da dor, alia o tratamento medicamentoso com o não medicamentoso, o que leva a atuação em sinergia para um controle mais eficaz da dor pediátrica com menos efeitos secundários do que um único analgésico ou modalidade.

10.3. Cuidados anestésicos no paciente com acondroplasia

Apesar de ser uma doença rara, é provável que o anestesiolista encontre pacientes com acondroplasia durante a sua carreira.¹¹⁴ As alterações no desenvolvimento ósseo e cartilaginoso, promovem deformidades que podem influenciar de maneira substancial a condução da anestesia desses pacientes.

Os maiores desafios para o anestesiolista estão relacionados à abordagem da via aérea, acesso à coluna vertebral para anestesia regional, e risco de lesões durante o posicionamento do paciente anestesiado.^{114,115} Esses desafios podem ser aumentados pela presença de obesidade e alterações no sistema cardiorrespiratório, em decorrência das deformidades torácicas e da coluna vertebral.¹¹⁴

Avaliação pré-operatória

Anormalidades das vias aéreas são muito frequentes em indivíduos com acondroplasia, como por exemplo:

hipoplasia maxilar, macroglossia, hipotonia da musculatura orofacial, pequena distância tireoentoniana, limitação da extensão cervical, estenose craniocervical.¹¹⁴ Essas características podem conferir um risco potencial para abordagem da via aérea, devendo ser bem avaliadas e descritas no momento da consulta pré-anestésica.

Alterações na coluna espinhal também podem ser desafiadoras caso seja necessário realizar anestesia no neuroeixo. Cifoescoliose torácica, hiperlordose lombar, diminuição da distância entre os pedículos vertebrais e estenose de canal espinhal são algumas das alterações mais frequentes.¹¹⁶

Um menor tamanho da caixa torácica, hipoplasia de costelas, *pectus excavatum*, traqueomalácia e broncomalácia, bem como cifoescoliose torácica, podem desencadear problemas respiratórios nos indivíduos com acondroplasia (hipertensão pulmonar, doença pulmonar obstrutiva e/ou restritiva, apneia obstrutiva do sono, infecções de repetição).¹¹⁵ Em procedimentos eletivos, deve ser considerada avaliação com pneumologista para diagnosticar e otimizar eventuais alterações pulmonares.

Na idade adulta, estima-se que o risco cardiovascular seja até dez vezes maior que na população geral, de maneira que esses pacientes devem ser avaliados por um cardiologista sempre que possível.¹¹⁵

Déficits neurológicos podem estar presentes em 20% a 50% dos pacientes com acondroplasia. O estreitamento da junção crânio-cervical pode causar compressão no tronco cerebral, bem como sintomas neurológicos predominantemente nos membros superiores. Esses pacientes também têm risco aumentado de hidrocefalia.¹¹⁶ As anormalidades músculo-esqueléticas resultam frequentemente em contraturas nas articulações, tornando o posicionamento cirúrgico do paciente anestesiado desafiador.¹¹⁵

Procedimentos anestésico-cirúrgicos mais frequentes

Os procedimentos cirúrgicos mais comuns em indivíduos com acondroplasia são otorrinolaringológicos (adenotomomia e timpanoplastia), neurocirúrgicos (derivação ventrículo-peritoneal e descompressão suboccipital) e ortopédicos (cirurgias de coluna, correção de genu varo e alongamento de membros).¹¹⁵ Em mulheres com acondroplasia, também são realizadas abordagens obstétricas.^{117,118}

Condução da anestesia

Não há consenso sobre o melhor tipo de anestesia para ser realizada no paciente com acondroplasia. Devido à raridade da doença, torna-se difícil realizar estudos comparativos. Tanto a anestesia geral como regional sob a coluna podem ser desafiadoras nesses pacientes.

A utilização de medicação pré-anestésica pode ser útil para diminuir ansiedade, especialmente na população pediátrica.¹¹⁵ No entanto, é preciso estar atento ao risco de depressão respiratória e apneia obstrutiva, de forma que alguns autores desencorajam o uso de medicações sedativas antes da anestesia.¹¹⁴

É descrito que os indivíduos com acondroplasia são de difícil acesso vascular, e em alguns casos pode ser necessária indução da anestesia por via inalatória para facilitar a busca por um acesso venoso, bem como o uso de ultrassonografia para guiar a punção vascular.¹¹⁴ A monitorização durante a anestesia habitualmente é a mesma utilizada de rotina para os demais pacientes, podendo haver dificuldade na escolha do manguito adequado para medir pressão arterial não invasiva.¹¹⁵

De maneira geral, não existe interferência dessa doença sobre os anestésicos habitualmente utilizados, nem alterações fisiológicas que limitem o uso de alguma classe específica de medicamentos. Apenas nos indivíduos com idade mais avançada, uma possível disfunção cardiorrespiratória pode determinar a escolha de fármacos que causem menos alterações nesses sistemas.¹¹⁵

Nas situações em que a anestesia geral seja indicada, a abordagem das vias aéreas é o maior desafio. Nos indivíduos com muitos preditores de via aérea difícil para intubar e/ou ventilar sob máscara, a técnica de intubação acordada com fibroscopia óptica pode ser a melhor escolha, de maneira que a patência das vias aéreas e a capacidade de respirar espontaneamente sejam mantidas.¹¹⁴ No entanto, existem situações em que a intubação acordada pode não ser factível, notadamente em pacientes que não colaboram (crianças e indivíduos com alteração neurológica). Quando se decide pela indução da anestesia geral antes da intubação (seja por contraindicação à intubação acordada, ou por discricção do médico anestesiológico), um planejamento para abordar a via aérea deve ser organizado, com a utilização de videolaringoscópios, disponibilidade de dispositivos supra-glóticos para resgate, e até mesmo preparação de material para via aérea cirúrgica de emergência.¹¹⁴

Há um risco acentuado de compressão medular cervical durante a manipulação da cabeça e do pescoço, e a

extensão cervical no momento da intubação deve ser evitada.^{114,115} Todo serviço de anestesiologia deve ter um protocolo para abordagem de via aérea difícil em situações eletivas e de emergência, assim como devem acontecer treinamentos periódicos da equipe.

Apesar das alterações do sistema respiratório e vias aéreas, a anestesia geral é frequentemente relatada como método de escolha, devido às alterações anatômicas que dificultam a punção e a maior incidência de hidrocefalia e hipertensão intracraniana, podendo contraindicar a anestesia em neuroeixo.¹¹⁵

Ainda assim, respeitando as possíveis contraindicações e dificuldade de execução, as técnicas de anestesia regional neuroaxial (raquianestesia e anestesia peridural) podem e devem ser realizadas quando necessário. Apesar de existirem relatos de raquianestesia bem-sucedida,¹¹⁶ não é claro o ajuste de dose que deve ser feito pelo tamanho do paciente, sendo difícil controlar a dispersão do anestésico local no líquido, com risco de atingir níveis de bloqueios muito altos e suas complicações (hipotensão, bradicardia, dificuldade respiratória).¹¹⁷ Por esse motivo, é preferível a anestesia peridural, já que nessa técnica é possível a titulação da dose de anestésico e extensão da anestesia por um cateter inserido no espaço peridural.¹¹⁷

O uso da ultrassonografia pode ajudar na identificação dos espaços intervertebrais e determinar a distância da pele ao ligamento amarelo.^{117,118} Quando bem-sucedida, a anestesia regional pode eliminar a necessidade de intubação e reduzir o risco de complicações respiratórias.

Anestesia obstétrica

Devido à desproporção entre a cabeça do feto e a pelve da mãe com acondroplasia, habitualmente a indicação do parto é pela via cirúrgica abdominal. Para a cesariana, também existe o dilema entre a potencial complicação respiratória na anestesia geral e a dificuldade técnica para realizar anestesia regional. As alterações do sistema respiratório na paciente com acondroplasia se tornam ainda mais proeminentes durante a gestação. Ainda assim, a anestesia geral é preferida em alguns centros.^{115,117}

Não há recomendação definitiva quanto ao tipo de anestesia para o parto nessas pacientes, devendo ser levado em consideração as peculiaridades de cada caso. Muitos estudos relatam a utilização bem-sucedida de anestesia em neuroeixo (preferencialmente peridural) para o parto cesáreo em pacientes com acondroplasia, inclusive com a utilização de ultrassonografia para guiar a punção.^{117,118}

Em conclusão, pacientes com acondroplasia podem apresentar alterações anatômicas e fisiológicas que dificultam a abordagem anestésica. Não há consenso sobre qual o melhor tipo de anestesia a ser realizado em indivíduos com acondroplasia, e a decisão deve ser individualizada para cada paciente e experiência do anestesiológico.

10.4. Cuidados obstétricos

Conforme discutido no capítulo de diagnóstico pré-natal de acondroplasia, suspeita-se dessa condição durante a gestação frente a alterações ultrassonográficas indicativas de restrição de crescimento fetal, alteração da medida de ossos longos e/ou macrocefalia. Tais alterações indicam avaliação genética invasiva ou não-invasiva.

Frente à suspeita diagnóstica de acondroplasia, é importante, no pré-natal:

- Excluir as displasias esqueléticas letais¹¹⁷ – estas costumam apresentar-se com alterações morfológicas mais precoces e graves à ultrassonografia. No caso de diagnóstico de displasia esquelética letal, é desaconselhada a indicação de cesariana, visto o acréscimo de morbidade materna sem aumento da sobrevivência fetal;
- Oferecer aconselhamento genético ao casal, bem como informação referente às complicações comuns em crianças com acondroplasia e os cuidados e terapias necessários após o nascimento;¹¹⁸
- Fazer avaliações seriadas da vitalidade fetal a partir do período de viabilidade (cerca de 26 semanas nos principais serviços brasileiros), visando ao diagnóstico precoce de insuficiência placentária;¹¹⁸
- Se possível, aguardar o termo para a interrupção da gestação. Em fetos filhos de mães que não tenham displasia óssea, e com boa vitalidade fetal, pode-se aguardar até a 39ª semana gestacional para interrupção;¹¹⁹
- Optar pela cesariana eletiva como via de parto, preferencialmente. São gestações que habitualmente cursam com desproporção cefalopélvica, dada a macrocefalia característica desses fetos. A via de parto vaginal aumenta, portanto, a morbimortalidade materno-fetal.¹²⁰
- No caso de gestante com acondroplasia, é ainda mais importante afastar as displasias esqueléticas letais no feto, especialmente se ambos os genitores tiverem acondroplasia.¹²¹

Há pouca evidência sobre cuidados específicos com essas gestantes, mas os riscos aumentados de parto prematuro, displasia óssea fetal e parto cesáreo são conhe-

cidos. Além disso, essas pacientes têm maior incidência de doenças cardíacas congênitas, cardiomiopatias, doença arterial coronariana e hipertensão pulmonar.¹¹⁷

Também é comum nessas gestações a presença de complicações relacionadas à morfologia torácica da paciente, como infecções respiratórias recorrentes, obstrução de via aérea superior, escoliose, deformidade de costelas e doenças pulmonares restritivas.¹¹⁷

Assim, essas gestantes podem cursar com dispnéia importante a partir do início do terceiro trimestre, quando do aumento do volume abdominal e compressão diafragmática. Portanto, recomenda-se fazer avaliação de função pulmonar (espirometria) e ecocardiograma transtorácico no primeiro trimestre.

Com relação à via de parto, a desproporção cefalopélvica é condição esperada, uma vez que essas pacientes apresentam dimensões reduzidas de pelve óssea. Além disso, se o feto também tem acondroplasia, a macrocefalia contribui para a desproporção. Portanto, a via de parto em gestantes com acondroplasia é sempre a cesariana eletiva. Com relação à idade gestacional para o parto, múltiplos fatores devem ser avaliados, como: problemas respiratórios maternos, vitalidade fetal, presença de polidrâmnio importante e riscos de prematuridade. Em gestantes oligo ou assintomáticas com fetos sem alteração de vitalidade, pode-se aguardar o termo (37 a 39 semanas).¹¹⁷

A anestesia costuma ser desafiadora nessas pacientes, uma vez que as alterações orofaciais e esqueléticas podem implicar em complicações tanto no bloqueio locorregional quanto na anestesia geral. Dessa forma, é importante fazer avaliação pré-anestésica completa.

Os cuidados pós-parto incluem controle do sangramento, de infecções, de dor e de risco de evento tromboembólico. O aleitamento materno deve ser estimulado, bem como a participação ativa da rede de apoio da paciente.

10.5. Obesidade

Os princípios do tratamento da obesidade em crianças e adolescentes com acondroplasia seguem os mesmos preceitos para a população pediátrica em geral. Envolvem mudança de estilo de vida para a família e abrangem multicomponentes – orientação nutricional, redução do sedentarismo, aumento da atividade física, apoio emocional e promoção de sono adequado. O estigma da obesidade associado ao da acondroplasia podem comprometer profundamente a autoestima e a qualidade de vida do indivíduo e de sua família.¹²² (Quadro 2)

A orientação nutricional visa, de forma geral, reduzir a ingestão energética total e melhorar a qualidade dos alimentos consumidos para que se obtenha um ganho de peso adequado ao longo dos meses e anos.

Os Guias Alimentares para a população em geral são úteis para o grupo de crianças e adolescentes com acondroplasia também.^{123,124} Além disso, devido às características metabólicas desse grupo – predomínio de obesidade visceral e preferência por oxidação de lipídios em comparação aos carboidratos – orienta-se a redução na quantidade e melhora da qualidade dos carboidratos na dieta (remoção ou redução dos simples e substituição para complexos) e consumo preferencial de gorduras mono e poli-insaturadas (efeito cardioprotetor) no lugar das saturadas e trans ou hidrogenadas.

A reabilitação regular (fisioterapia, terapia ocupacional, psicoterapia), medidas para a redução das deformidades ósseas e de promoção do crescimento podem melhorar as limitações de movimentos, dor, aumentar a autonomia, mobilidade, e a possibilidade da prática de atividade física regular, o que impacta positivamente

no ganho de peso, risco cardiovascular e saúde mental dessas crianças.¹²⁴

A investigação de componentes da síndrome metabólica devem fazer parte do acompanhamento da obesidade, nesse sentido, durante as consultas – bimestrais ou trimestrais - é fundamental a verificação da pressão arterial, estadiamento puberal e a solicitação de exames subsidiários para avaliação do perfil lipídico (colesterol total e frações, triglicerídeos), glicídico (glicemia de jejum, hemoglobina glicada, teste de tolerância oral à glicose) e doença hepática não alcoólica (ultrassonografia hepática, enzimas hepáticas). Além disso, durante as consultas, deve-se perguntar sobre sinais de apneia-hipopnéia que prejudicam o sono e comportamentos depressivos ou ansiosos.

Não há estudos disponíveis sobre a eficácia e segurança de medicamentos para controle da obesidade em crianças e adolescentes com acondroplasia, e a cirurgia bariátrica está contraindicada. A mudança de estilo de vida é a forma mais segura para o tratamento da obesidade.

Quadro 2. Componentes no tratamento da obesidade em crianças e adolescentes com acondroplasia.^{59,125}

	Pontos importantes
1. Participação familiar	Família deve estar envolvida para mudança do estilo de vida de todos
2. Promoção saúde mental	Mitigar o estigma e a culpabilização relacionada à obesidade Atenção a sintomas de depressão e ansiedade Inclusão na escola e nos espaços fora do domicílio
3. Orientação nutricional	Utilizar os recordatórios alimentares para investigar detalhadamente a ingestão dietética e propor mudanças baseadas no hábito do indivíduo e da família Redução da ingestão energética total às custas da melhora da qualidade da dieta Redução significativa de carboidratos simples Priorizar o consumo de gorduras mono e poliinsaturadas Ingestão adequada de micronutrientes (oligoelementos e vitaminas)
4. Redução do sedentarismo	Reabilitação e melhora das deformidades associam-se a aumento do gasto energético pela melhor mobilidade e possibilidade da prática atividade física
5. Morbidades associadas	Investigar os componentes da síndrome metabólica: hipertensão arterial, dislipidemia, metabolismo da glicose e doença hepática não alcoólica
6. Acompanhamento	Retornos: bimestral ou trimestral Pontos importantes de melhora: mudança de atitude e estilo de vida Indicadores antropométricos: medidas de proporcionalidade como IMC, peso/altura e velocidade de crescimento. Circunferência abdominal e relação cintura/altura: marcadores de adiposidade central

10.6. Orientação para Esportes

Os esportes são ferramenta poderosa de inclusão da pessoa com deficiência física na sociedade, pois estimulam a independência nas atividades diárias, aumentam o senso de estratégia, desenvolvem as funções cognitivas, criam vínculos afetivos, melhoram a condição cardiovascular e configuram a inserção social, com ênfase na autoconfiança e autoestima dos pacientes com nanismo.^{126,127}

A participação de atletas com nanismo em modalidades paralímpicas é recente (Jogos Paralímpicos Toronto - 1976) e diversos atletas brasileiros com nanismo já conseguiram medalhas como Jonathan Santos (no atletismo; Londres, 2012) e Bruno Carra (no halterofilismo; Rio, 2016).

Estudos realizados nos *World Dwarf Games* em 2013, nos Estados Unidos, demonstraram que os atletas com displasia esquelética participaram com segurança do evento, pois foram relatadas apenas 24 lesões entre os 409 participantes. As lesões mais comuns foram os estiramentos musculares (42%), que não impediram os atletas de continuar participando dos jogos, sendo o futebol responsável pela maioria das lesões.¹²⁸

Anamnese

A anamnese é o padrão ouro para liberação de atividades físicas para qualquer criança ou adolescente, principalmente para aqueles que tenham alguma limitação física como a acondroplasia.

Com relação à anamnese básica para pediatras, pode-se resumi-la em cinco questões que dizem respeito à saúde familiar e história de lesões.¹²⁹⁻¹³¹

- a) Algum familiar já sofreu infarto do miocárdio ou faleceu por problemas cardíacos antes dos 50 anos (ou teve morte súbita não explicada)?;
- b) Você já teve que interromper algum exercício de baixa intensidade por dispneia, palpitação, desconforto torácico, dor torácica, tosse? (A tosse pode ser um indicador de asma induzida pelo exercício);
- c) Já perdeu a consciência ou teve “sensação de desmaio” enquanto praticava esportes? (síncope, palpitação, astenia)? A perda de consciência pode ser um indicador de gravidade e deve ser sempre avaliada pelo cardiologista;
- d) Você usa algum remédio regularmente? (diabetes, asma); e
- e) Já teve alguma doença ou lesão que o impedisse de praticar esportes, que o tivesse levado ao hospital ou requisitasse cirurgia?

Na anamnese, é importante investigar se o indivíduo é esportista, ou seja, que pratica atividades físicas e esportivas de maneira regular, de moderada a alta intensidade, competindo eventualmente, porém sem vínculo profissional com o esporte; ou se é atleta, isto é, pratica atividades físicas e esportivas de maneira regular e profissional, competindo sistematicamente, com vínculo profissional com o esporte por meio de clubes e/ou patrocinadores de qualquer natureza, com altíssima carga de treino.

Crianças e adolescentes praticam atividades físicas e esportivas de maneira muito variável, participando de esportes recreativos que eventualmente podem atingir níveis de intensidade leve a moderada. Assim, é importante que os pediatras utilizem somente a anamnese e o exame físico para liberar a participação em esportes recreativos.

Embora haja controvérsias na literatura mundial referente a qual deve ser a melhor estratégia para realização do exame pré-participação (EPP), nos casos de acondroplasia recomenda-se combinar anamnese, exame físico e ECG de repouso de 12 derivações, como requisitos mínimos para liberar atividades esportivas para esses pacientes.¹²⁹

No Brasil, em 2013, a Sociedade Brasileira de Cardiologia em conjunto com a Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte publicou a Diretriz em Cardiologia do Esporte e do Exercício que preconiza uma avaliação médica sistemática e uniforme em todos os atletas e esportistas antes do início da prática de exercícios físicos e que deve ser repetida periodicamente, com o objetivo de monitorar o desenvolvimento de doenças do aparelho cardiovascular e prevenção de morte súbita.

Os pacientes com acondroplasia devem sempre ser avaliados pelo ortopedista e/ou neurocirurgião, visando avaliar estenose do forame magno, cifose toracolombar, hiperlordose lombar, genu varo e compressão medular na junção crânio-cervical. A solicitação de exames de imagem como tomografia computadorizada e ressonância magnética deve sempre ficar a cargo do especialista.

Exame físico

O exame físico inclui a avaliação das acuidades visual e auditiva, ausculta cardiopulmonar minuciosa, aferição da pressão arterial, palpitação abdominal, classificação do grau de maturidade de Tanner (nos adolescentes) e exame dos aparelhos músculo-esquelético e genituri-nário.^{130,131}

Indicações de esportes

Nadar, pedalar e Pilates são atividades recomendadas para pessoas com displasias esqueléticas, principalmente porque estas atividades exercem pequena pressão na coluna, evitando compressões na junção crânio-cervical.

Corridas de longa distância e esportes de contato podem ser perigosos devido ao potencial significativo de impacto repetido na coluna.

A Associação Atlética de Nanismo da América, diversas outras organizações internacionais e o Comitê Paralímpico Brasileiro organizam competições em atividades como halterofilismo, corrida, futebol, vôlei, basquete, tênis de mesa, *badminton* e *parabadminton* entre outros. Assim, as opções de esportes competitivos para pacientes com nanismo são bem amplas, devendo sempre haver acompanhamento médico especializado para uma atividade saudável.

– Notas importantes:

- a. Futebol: evitar ao máximo cabecear bolas;
- b. Basquete e futebol: cuidados de prevenção das lesões de contato físico;
- c. Piscina: não pular de “cabeça”/ não pular de trampolim; e
- d. Não “plantar bananeira”/ não realizar exercícios com inversão do corpo.

Pacientes com nanismo/acondroplasia podem praticar atividades físicas da recreação a competição desde que sigam os diversos protocolos para uma prática saudável, visando diminuir o risco de lesões, de acordo com o esporte escolhido. Outras estratégias incluem encaminhamento aos especialistas nas diversas fases do desenvolvimento, incluindo acompanhamento nutricional e antropométrico.³⁴

A atividade física é considerada um marco de qualidade de vida dos pacientes com nanismo, portanto, avaliações médicas periódicas e um laudo médico que leve em conta as condições de desenvolvimento de cada um podem proporcionar diversas opções de esportes tanto recreativos quanto competitivos.³⁴

A EPP para atividades recreativas ou competitivas dos pacientes com nanismo é de extrema importância. Uma anamnese detalhada com ênfase em antecedentes pessoais e familiares e um exame físico minucioso, com atenção especial aos sistemas cardiorrespiratório, ósseo e muscular, é o padrão ouro da EPP. O ECG-12 de repouso deverá fazer parte desta avaliação, sendo que a avaliação ortopédica é mandatória nesses pacientes.

10.7. Educação inclusiva e socialização

A intervenção precoce é importante componente com objetivo de garantir qualidade de vida diante dessa condição rara e desafiante. Há de se esperar e refletir sobre padrões pré-estabelecidos ideais toda vez que nos deparamos e comparamos indivíduos que têm diferenças para que não se fortaleçam atitudes de exclusão que interferem no seu desempenho. A Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (UNESCO) tem atuado consistentemente para disseminação de práticas que ajudam a promover o direito universal.

Em decorrência da acondroplasia há alterações que os indivíduos manifestam e que lhes dificultam ter ações plenas: a saúde física com dor e desconforto, saúde mental com imagem corporal, sentimentos opostos, autoestima, pensamento, aprendizado, memória e concentração, o nível de independência com mobilidade, atividade diária, a dependência de medicamentos e acesso a auxílio médico. Além daquelas, a capacidade de trabalho, os relacionamentos sociais, o ambiente com recursos, segurança física, ambiente doméstico, as oportunidades para qualificação, recreação e lazer, o transporte, os valores pessoais e crenças também estão envolvidos.⁴⁹

Deve-se ter a preocupação de garantir atendimento especializado para as principais demandas desde cedo, nos termos de políticas públicas inclusivas voltadas a uma perspectiva futura de inserção o mais próximo possível ao setor educacional e de trabalho. Tal suporte envolve acompanhamento cuidadoso com o pediatra e especialistas em ortopedia, neurologia, endocrinologia, otorrinolaringologia, psicologia e odontologia, que inclua também a família que permanece como importante elo afetivo e funcional além da escola.³⁴

As limitações funcionais e complicações podem ocorrer pelas características físicas da displasia, sendo que as crianças terão perfil de desenvolvimento diferente em comparação às crianças não acometidas e que pode resultar em dificuldades de relacionamento e risco de *bullying*.

O acompanhamento multidisciplinar visa prevenir e gerenciar as complicações, melhorar a qualidade de vida e favorecer a independência e inclusão social. Os responsáveis devem buscar o direito de acesso à educação de qualidade na escola regular e de atendimento especializado complementar, com adaptações necessárias de cadeiras, bebedouros e equipamentos de banheiros no ambiente escolar.

Todo estudante pode evoluir, sejam quais forem as particularidades intelectuais, sensoriais e físicas, a partir

da premissa de que todos têm potencial de aprender. O processo de aprendizagem é singular e a educação inclusiva se baseia nas necessidades educacionais e no desenvolvimento de cada estudante. O convívio no ambiente escolar beneficia todos, e a experiência de interação entre pessoas diferentes é fundamental para o pleno desenvolvimento psicossocial.³⁴

A educação inclusiva diz respeito a todos, uma vez que a diversidade é uma característica inerente a qualquer ser humano. No Brasil, essa política foi definida pela Lei de Inclusão da Pessoa com Deficiência, número 13146 de 6 de julho de 2016. Um comportamento coletivo e regular, supõe empatia e generosidade para com outro, para si mesmo, para com a natureza, buscando redes de ensino inclusivas para um país humano, civilizado e igualitário.

10.8. Cuidados neonatais

A acondroplasia acomete um recém-nascido (RN) em cada dez a trinta mil nascimentos.¹⁵ Entretanto, as características clínicas no período neonatal podem eventualmente passar despercebidas dos pais e pediatras, uma vez que o RN tem membros curtos, o que mascara a desproporção tronco-membros. Por outro lado, o tronco compensa a diminuição do tamanho das pernas, e o comprimento total do RN é próximo do normal.³¹

Atualmente, com o avanço dos exames durante o pré-natal, muitas vezes pode se suspeitar ou diagnosticar que o feto tenha acondroplasia. Nessas situações, o pediatra, durante a consulta pré-natal, pode ajudar a orientar os pais, para rever essas informações e auxiliar a família na tomada de decisões.

O diagnóstico de acondroplasia no feto é suspeitado quando um ou ambos os pais biológicos têm essa condição. Nessa circunstância, os pais geralmente (mas nem sempre) têm conhecimento sobre o transtorno, a herança e o prognóstico da prole.³¹ No entanto, na maioria das vezes, o cenário se apresenta quando o diagnóstico de acondroplasia é suspeitado no final da gestação com base no encurtamento de ossos longos descoberto incidentalmente por ultrassonografia no feto de um casal de estatura média.

É raro que as características ultrassonográficas da acondroplasia sejam perceptíveis antes de 26 semanas de gestação.³¹ Portanto, o acolhimento e as informações para essa família são ainda mais importantes, orientando sobre os cuidados específicos no momento do nascimento e no acompanhamento pós-natal. Informar a família que o RN com suspeita de displasia esquelética deverá nascer em hospital terciário, para gerenciar possíveis complicações médicas no parto ou logo após o parto.

A suspeita ou confirmação da acondroplasia antes do nascimento é de grande importância, pois permite estabelecer um plano de parto, incluindo o local e o momento correto do parto, para gerenciar quaisquer complicações potenciais em curto prazo no RN. O cuidado coordenado deve ser prestado por uma equipe multidisciplinar, incluindo um obstetra e anestesista com experiência em acondroplasia, um neonatologista, um pediatra e um geneticista.³

Em relação ao parto, a cesariana eletiva é geralmente recomendada devido à desproporção cefalopélvica, a macrocefalia fetal e ao risco de compressão espinhal durante a passagem pelo canal de parto devido a um forame magno relativamente pequeno.⁴⁶

Nos casos em que não há dados do pré-natal, a suspeita no momento do nascimento, será baseada nas características clínicas e radiológicas da acondroplasia. Aproximadamente 20% dos indivíduos afetados não são identificados ao nascimento⁴⁹, podendo retardar a abordagem da criança e da família.

Os RN com acondroplasia apresentam características clínicas típicas, como baixa estatura, macrocrania, com proeminência frontal, hipoplasia facial, depressão da ponte nasal (nariz em sela), macrognatia, membros curtos com predomínio do segmento proximal e limitação da extensão dos cotovelos, dedos das mãos dispostos em forma de tridente, com separação entre o terceiro e o quarto dedos.³¹ No tronco, as dimensões longitudinais são normais, embora em algumas ocasiões ocorra diminuição do diâmetro anteroposterior, o que pode provocar dificuldades respiratórias e circulatórias. As medidas antropométricas devem ser realizadas ao nascimento, com medidas do comprimento, peso e da circunferência occipito-frontal, plotando em gráficos de crescimento específicos para acondroplasia.³¹

É necessário também avaliar a sucção e a deglutição durante a mamada, para investigar engasgo com a alimentação, observar apneia prolongada durante o sono, cianose dos lábios ou da boca com a alimentação ou o sono, simetria dos movimentos dos membros e tônus axial e apendicular.³¹

A morte súbita do lactente ocorre em 2% a 5% dos lactentes com acondroplasia,⁴⁹ e eventos com risco de vida ocorrem em 3,8% dos lactentes no primeiro ano de vida.⁴⁹ Esse risco aumentado parece ser devido à compressão crônica do tronco encefálico e da medula espinhal por constrição no forame magno.³ Há também maior risco de apneia do sono de origem central, embora a apneia do sono de origem obstrutiva seja mais frequente.⁴⁶

Alguns autores propõem avaliar o risco neurológico com a polissonografia, recomendando sua realização o mais precocemente possível, preferencialmente ainda no período neonatal.⁴⁶ O exame neurológico completo é essencial para antecipar potenciais complicações, além de exames de neuroimagem se sintomas neurológicos estiverem presentes, juntamente com o monitoramento exaustivo de quaisquer sintomas até os 2 anos de idade, pois essas complicações são menos frequentes em idades mais avançadas.^{46,49}

O diagnóstico preciso e oportuno da acondroplasia permite o aconselhamento efetivo de especialistas na condição, que podem fornecer informações claras e abrangentes, permitindo que uma família tome deci-

sões informadas. O diagnóstico preciso também facilita o encaminhamento a um médico experiente para permitir orientação antecipatória, expectativas da história natural da condição, opções de tratamento⁴⁹ e a abordagem oportuna das complicações.⁴ O encaminhamento para organizações de pacientes e psicólogos no momento do diagnóstico também pode ser benéfico.⁴⁹

11. Seguimento

No Quadro 3 são apresentados os cuidados que devem ser tomados na supervisão e seguimento de um indivíduo com acondroplasia, nas diferentes épocas da vida.³³

Quadro 3. Supervisão de saúde de pessoas com acondroplasia³³

	Pré-concepção e pais com baixa estatura	Prenatal e pais com baixa ou estatura média	Nascimento a 1 mês	1 mês a 1 ano	1 a 5 anos	5 a 13 anos	13 a 21 anos	Adulto
Diagnóstico								
Exame físico	X	X feto	X	X	-	-	-	-
Imagem	X Rx	X USfeto	X	-	-	-	-	-
Testes moleculares	X	X feto	X	-	-	-	-	-
Aconselhamento genético								
Revisão da história natural	X prole potencial	X	X	X	X	X	X	X
Risco de recorrência e genético	X	X	X	X	X	X	X	X
Tipo de parto e local	X	X	-	-	-	-	-	X
Grupos/família apoio	X	X	X	X	X	X	X	X
Gestação desejada?	-	X	X	-	-	-	-	X
Avaliação médica								
Crescimento*	-	X	X	X	X	X	X	X
Exame físico	-	-	X	X	X	X	X	X
Exame neurológico	-	-	X	X	X	X	X	X
Desenvolvimento	-	-	X	X	X	X	X	X
Neuroimagem	-	-	X	X se novo diagnóstico	X se indicado	X se indicado	X se indicado	X se indicado
Polissonografia	-	-	X	X se novo diagnóstico	X se indicado	X se indicado	X se indicado	X se indicado
Avaliação auditiva	-	-	X	X	X	X	X	X
Radiografia**	-	-	-	X	X se indicado	X se indicado	X se indicado	X se indicado

continua ...

... continuação

	Pré-concepção e pais com baixa estatura	Prenatal e pais com baixa ou estatura média	Nascimento a 1 mês	1 mês a 1 ano	1 a 5 anos	5 a 13 anos	13 a 21 anos	Adulto
Antecipação e orientação								
Sinais de alerta para complicações graves	-	-	X	X	X	X	X	X
Bancos de carros	-	X alta hospitalar	X	X	X	X	-	-
Desenvolvimento específico da acondroplasia	-	-	X	X	X	-	X	-
Alerta de deiscência do bulbo jugular	-	-	-	X	X	X	X	X
inclusão de renda de segurança suplementar	-	-	-	X	X	X	X	X
Acomodações	-	-	-	-	X	X	X	X
Obesidade, exercício, dieta	-	-	-	-	X	X	X	X
Dirigir	-	-	-	-	-	-	X	X
Universidade	-	-	-	-	-	-	X	X
Treinamento trabalho	-	-	-	-	-	-	X	X

Rx – radiografias; US – ultrassonografia; * - estatura ou altura, peso e circunferência occipitofrontal; ** - cifose, genu varo, curvamento

12. Aconselhamento genético prenatal e pós-natal

Segundo Epstein, aconselhamento genético (AG) é um processo de comunicação que lida com problemas humanos associados com a ocorrência, ou risco de ocorrência, de uma doença genética em uma família, envolvendo a participação de uma ou mais pessoas treinadas para ajudar o indivíduo ou sua família a:

- 1) Compreender os fatos médicos, incluindo o diagnóstico, provável curso da doença e as condutas disponíveis;
- 2) Apreçar o modo como a hereditariedade contribui para a doença e o risco de recorrência para parentes específicos;
- 3) Entender as alternativas para lidar com o risco de recorrência;
- 4) Escolher o curso de ação que pareça apropriado em virtude do seu risco, objetivos familiares, padrões éticos e religiosos, atuando de acordo com essa decisão;

- 5) Ajustar-se, da melhor maneira possível, à situação imposta pela ocorrência do distúrbio na família, bem como à perspectiva de recorrência do mesmo.¹³²

Sendo a acondroplasia uma condição genética e hereditária de herança tipicamente autossômica dominante, o AG se baseia nos princípios desta forma de herança. Porém para os indivíduos com acondroplasia e seus familiares existem peculiaridades para as quais é necessária muita atenção e cuidado, sob risco de informar riscos reprodutivos inadequadamente. O AG deve ser realizado sempre por um Geneticista Clínico.

Aconselhamento genético no período pré-concepcional

Para casais nos quais um tem acondroplasia, o momento ideal para a realização do AG é antes da gestação iniciar, ainda a tempo de ser planejada, pois permite ao casal uma gama mais ampla de opções reprodutivas, entre elas a adoção, a reprodução assistida, o diagnóstico genético pré-implantação, e correr o risco de forma informada. Deveria ser um objetivo não só de médicos, mas também de pacientes e familiares, propiciar o acesso ao AG antes do casal engravidar.

Os riscos de repetição de casos de acondroplasia na família variam muito se um parceiro ou ambos tiverem sido diagnosticados com acondroplasia ou outra displasia esquelética, em comparação à situação em que ambos não tiverem nenhuma displasia esquelética, porém já tiveram um ou mais filhos com acondroplasia ou outra displasia esquelética.

Para casais em que ambos não têm acondroplasia, porém tiveram um único filho com acondroplasia, é fundamental esclarecê-los que quase certamente a acondroplasia surgiu como uma variante Gly380Arg no gene *FGFR3* causadora da condição “de novo”, ou seja, sem que qualquer um dos pais seja afetado. Por causa disso, os mesmos parceiros reprodutivos (sem acondroplasia) têm um risco muito baixo de ter outro filho com a mesma condição. Nestas circunstâncias, está bem demonstrado que existe uma correlação positiva entre o risco de variantes patogênicas dominantes “de novo” associadas à idade paterna avançada. Todas as variantes patogênicas “de novo” são de origem paterna. Barbosa-Buck e colaboradores avaliaram sistematicamente a prevalência de displasias esqueléticas em mais de 1,5 milhão de nascimentos na América do Sul de 2000 a 2007, verificando uma idade paterna elevada ($34,9 \pm 7,8$ anos; $p=0,001$).¹³³

Não obstante o baixo risco de recorrência para casais sem acondroplasia que têm um filho com acondroplasia, existem raras situações relatadas em que casais sem acondroplasia, tiveram mais de um filho com acondroplasia. Nestes casos é importante explicar sobre o conceito de “mosaicismo germinal ou germinativo”, que consiste no fato de um dos genitores ter células germinativas (óvulo ou espermatozoide) contendo variante patogênica no gene *FGFR3*, porém ausência desta mesma variante genética nas células somáticas. Nesta situação, que na rotina médica é praticamente impossível de prever e que acaba sendo revelada pela repetição de casos “de novo”, o risco de repetição em futuras gestações é de fato também imprevisível, podendo atingir o risco de 50%. Pela existência documentada de mosaicismo germinal em acondroplasia, não se deve atribuir a futuras gestações um “risco zero” de recorrência em casais sem acondroplasia que têm um único filho(a) com acondroplasia.¹³⁴ Por outro lado, deve-se tranquilizar os pais visto que os relatos de mosaicismo germinal em acondroplasia são muito raros.

Risco de recorrência bem mais elevado ocorre para casais nos quais um ou ambos têm acondroplasia, independentemente de se já tiveram ou não filhos com acondroplasia. Se apenas um dos pais for afetado, há um risco de recorrência de 50% em cada gestação, risco que não diminui nem aumenta com o número de

gestações, independente de virem a ter filhos afetados ou não. Não é infrequente que uma pessoa com acondroplasia tenha como parceiro(a) alguém com acondroplasia. Aqui cabe ressaltar a importância de investigação etiológica da baixa estatura em ambos os pais, especialmente quando apenas a mãe está presente para a consulta clínica e pode não informar espontaneamente e corretamente que seu parceiro também tem baixa estatura. Se ambos realmente têm acondroplasia, o risco da prole ter a mesma condição também é de 50%, porém apenas de 25% de ter estatura média, e risco de 25% do filho(a) vir a ter acondroplasia por variantes patogênicas em homozigose, ou seja, herdar variantes patogênicas do gene *FGFR3* tanto do pai quanto da mãe com acondroplasia. Este último cenário leva a uma condição muito mais grave do que o quadro dos pais, quase sempre letal devido à estenose torácica. Além disso, não é incomum que pessoas com acondroplasia tenham parceiros com outras displasias esqueléticas, que as vezes são confundidas com acondroplasia, tanto pelo casal quanto por médicos.

Assim, o AG pode ser útil para discutir os riscos gerais de recorrência, não apenas para dois pais com acondroplasia, mas também para dois pais com diferentes displasias esqueléticas. Se uma pessoa do casal tiver acondroplasia porém seu parceiro reprodutivo for afetado por uma displasia esquelética diferente, o aconselhamento genético torna-se mais complicado devido ao risco de filho(a) herdar variantes genéticas causadoras de duas displasias esqueléticas.¹⁰⁴

Aconselhamento genético prenatal

Visto que o diagnóstico prenatal de displasias esqueléticas pode ser desafiador devido à variabilidade de expressão clínica, no período prenatal, quando ocorre, geralmente é em torno de 24 a 25 semanas de gestação. De fato, a precisão do ultrassom prenatal na detecção de uma displasia esquelética específica foi relatada como 40% a 60%. Ceroni e colaboradores relataram a história natural de 39 pacientes com acondroplasia acompanhados em um centro de referência no Brasil. Esses autores mostraram que 67% dos pacientes foram diagnosticados no prenatal ou ao nascimento, enquanto 33% receberam o diagnóstico no primeiro ano de vida. Esses dados apontaram a importância da conscientização da doença por ginecologista, obstetra e pediatra.³⁴

Na prática médica, o diagnóstico prenatal de acondroplasia no feto é feito na maioria das vezes com segurança apenas quando um ou ambos os pais biológicos têm essa condição. Nessa circunstância, os pais geral-

mente (mas nem sempre) têm conhecimento sobre o distúrbio, a herança e o prognóstico da prole. Mesmo assim, a investigação específica sobre a presença de um diagnóstico de baixa estatura em ambos os pais é recomendada quando apenas a mãe está presente para a consulta clínica e esta pode não oferecer espontaneamente a informação que seu parceiro também tem baixa estatura.¹³⁵

Mesmo que não haja como interferir no desfecho de um feto com acondroplasia, o diagnóstico prenatal é importante, pois além de propiciar informações médicas para o casal, existem considerações para o parto de uma criança com acondroplasia, como evitar instrumentação devido ao risco aumentado de complicações intracranianas e da coluna cervical, e o fato de que o recém-nascido pode exigir tratamento médico imediato. O procedimento anestésico e o parto são essenciais para garantir a segurança da mãe e da criança. Para gestantes sem acondroplasia, o acompanhamento psicológico e o aconselhamento genético são fundamentais, bem como a avaliação do feto quanto à macrocefalia, dificultando o parto vaginal. Independentemente de a prole ser afetada ou não, mulheres grávidas com acondroplasia devem ter parto por cesariana por causa de desproporção de tamanho da pelve para a cabeça no feto. No entanto, com base nas circunstâncias clínicas, o consenso internacional propôs recentemente que o parto vaginal pode ser adequado quando sob os cuidados de um obstetra experiente.³³

Pela somatória dos motivos acima expostos, confirmado o diagnóstico prenatal de acondroplasia, a gestante deve ser encaminhada a um centro onde haja unidade materno-fetal de alto risco.

Se a variante patogênica em *FGFR3* foi identificada no(s) genitor(es) afetado(s), o teste prenatal para uma gravidez com risco aumentado para acondroplasia é possível. Outro papel importante do AG em acondroplasia é esclarecer a necessidade de teste genético por análise molecular e necrópsia em casos de aborto espontâneo, natimorto ou aborto espontâneo. Além disso, a declaração de consenso internacional sobre o diagnóstico, manejo multidisciplinar e cuidados ao longo da vida para indivíduos com acondroplasia sugere que o aconselhamento deve incluir uma discussão sobre o manejo e prognóstico pós-natal.¹³⁶

Por fim, importante enfatizar que a proposta do AG é usar os conhecimentos de genética e de psicologia para ajudar o paciente e seus familiares a lidar e compreender os fatos médicos, incluindo o curso provável da doença e a conduta disponível, avaliar se há hereditariedade e qual o modo pelo qual ela ocorre naquele caso específico, compreender as alternativas para lidar com o

risco de surgimento de outros casos na família, ajudar (mas não decidir) as pessoas por informações precisas e imparciais a escolher a opção mais apropriada para ter outros filhos, sempre respeitando princípios éticos, o direito à autonomia do paciente, e a pluralidade dos princípios morais, religiosos, filosóficos, assim como os aspectos culturais e socioeconômicos de cada pessoa. Só é feito de forma voluntária, nunca de modo coercitivo ou direcionado. A Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica disponibiliza em seu sítio eletrônico uma lista com informações sobre como entrar em contato com Médicos Geneticistas certificados.¹³⁷

13. Perspectivas futuras de tratamento

A compreensão dos processos moleculares da acondroplasia, direciona para várias sugestões de terapia farmacológica molecular.⁴⁷ As opções de futuros tratamentos referem-se não apenas aos medicamentos, mas também aos avanços nas outras áreas que cuidam das comorbidades da doença.

Atualmente, a mais avançada dessas possíveis opções terapêuticas são os análogos do peptídeo natriurético tipo C (CNP), que age inibindo os efeitos da ativação do *FGFR3* na cartilagem de crescimento do osso endocondral.

Além da vosorotida, já em uso, dois novos fármacos estão em fase de pesquisa:

- TransCon CNP, um pró-fármaco de CNP conjugado a uma molécula de polietileno glicol (PEG) que fornece níveis sustentados de CNP e permite a administração semanal (em comparação com o que é administrado diariamente).³⁰ Entre as vantagens desse novo fármaco destacam-se a meia-vida longa, cerca de 90 horas, resistência à endopeptidase natural, prevenção de efeitos adversos cardiovasculares, devido à forma de liberação prolongada.¹³⁸ Estudo de fase 1, em adultos saudáveis, publicado em 2022, mostrou a segurança e tolerabilidade do medicamento. Estudos de fase 2, em crianças, estão em andamento.¹³⁹
- ASB20123, um peptídeo quimérico de CNP e grelina. Estudos preliminares em ratos e camundongos, mostrou atividade agonista semelhante ao CNP natural com maior meia-vida plasmática maior retenção na cartilagem da placa de crescimento.¹⁴⁰

Além desses dois medicamentos, outros fármacos estão sendo pesquisados como potenciais terapias para a acondroplasia (Quadro 4).

Quadro 4. Fármacos em pesquisa para o tratamento da acondroplasia.¹³⁸

Alvo de ação	Medicamento
FGFR3	<ul style="list-style-type: none"> – Ligante do FGFR3 (Aptamer) – sFGFR3 (Recifercepte) – Inibidores de HMG-CoA (estatinas) – Inibidor de tirosina quinase (Infigratinibe) – Inibidor de FGFR 1–4 (ASP5878) – Anticorpo anti-FGFR3 (Vofatamabe)
NPR-B	– Pró-fármaco CNP de liberação sustentada (TransCon CNP)
via MAPK	– Meclizina
Núcleo de condrócitos	<ul style="list-style-type: none"> – RhGH – PTH/PTHrP

Legenda: CNP - peptídeo natriurético tipo C; FGFR - receptor do fator de crescimento de fibroblastos; HMG-CoA - 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase; NPR-B - receptor B do peptídeo natriurético; MAPK - proteína quinase ativada por mitógeno; PTH - hormônio da paratireoide; PTHrP - peptídeo relacionado ao hormônio da paratireoide; rhGH - hormônio de crescimento humano recombinante; sFGFR3 - receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos.

O tratamento de pacientes adultos com acondroplasia também é um objetivo das novas terapias para reduzir o impacto clínico de variantes patogênicas em *FGFR3* na estenose espinhal, doença do disco intervertebral, homeostase óssea e outras complicações não esqueléticas que podem afetar o tempo de vida (ou seja, cardiovasculares).¹⁴¹

A melhor compreensão das múltiplas vias de sinalização ativadas por variantes patogênicas que levam a ganho de função do *FGFR3* na acondroplasia com base em estudos pré-clínicos em animais e na história natural da doença, facilitará o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais precisas. À medida que aumenta a compreensão dos benefícios e malefícios dessas drogas, esses tratamentos podem ser mais adaptados, para fornecer a terapia certa, na hora e na dose certa, para alcançar o máximo de benefícios para cada indivíduo com acondroplasia.

A terapia combinada, ou o uso sequencial de diferentes terapias, também pode se tornar uma possibilidade fu-

tura, para primeiro promover e controlar a condrogênese e a osteogênese durante o início da infância e, em seguida, minimizar a progressão da condição na adolescência e além da maturidade esquelética.¹⁴¹

14. Considerações finais

A acondroplasia é a causa mais importante de baixa estatura desproporcionada. Pode ser diagnosticada por achados clínicos e radiográficos característicos, obtendo-se a confirmação, principalmente em casos duvidosos ou para aconselhamento, com a realização de testes moleculares. As morbidades associadas têm repercussão sistêmica ampla, requerendo o acompanhamento por múltiplas especialidades. A monitoração desses indivíduos requer abordagem que leve em consideração o tempo de surgimento das eventuais complicações para que intervenções precoces sejam implementadas. Cuidados anestésicos, obstétricos especiais e agravos com início ou piora na vida adulta devem ser observados. Embora consensos internacionais tenham sido publicados recentemente, *American Academy of Pediatrics* (2020)³³ e o *European Consensus* (2021),⁴⁹ não havia, até então, uma Diretriz brasileira que abordasse o cuidado do indivíduo com acondroplasia de forma ampla e levando em consideração as particularidades nacionais. Essa Diretriz da Sociedade Brasileira de Pediatria, redigida por especialistas brasileiros de várias áreas apresenta uma revisão atualizada e prática da etiologia, apresentação clínica e tratamento da acondroplasia.

15. Referências bibliográficas

- Hoover-Fong J, Cheung M, Fano V, Hagenas L, Hecht JT, Ireland P, et al. Lifetime impact of achlasia: current evidence and perspectives on the natural history. *Bone*. 2021;146: 115872. doi: 10.1016/j.bone.2021.115872
- Hoover-Fong JE, Alade AY, Hashmi SS, Hecht JT, Legare JM, Little ME, et al. Achondroplasia Natural History Study (CLARITY): a multicenter retrospective cohort study of achondroplasia in the United States Genetics in Medicine *Genet Med*. 2021;23:1498–1505. doi: 10.1038/s41436-021-01165-2.
- Maghnie M, Semler O, Guillen Navarro E, et al. Lifetime impact of ach lasia achondroplasia study in Europe (LIAISE): findings from a multinational observational study. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18:56. doi: 10.1186/s13023-023-02652-2

04. Savarirayan R, Ireland P, Irving M, Thompson D, Alves I, Baratela WAR, et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;18:173–189. doi: 10.1038/s41574-021-00595-x.
05. Pfeiffer KM, Brod M, Smith A, Gianettoni J, Viuff D, Ota S, et al. Assessing physical symptoms, daily functioning, and well-being in children with achondroplasia. *Am J Med Genet A.* 2021 Jan;185(1):33-45. doi: 10.1002/ajmg.a.61903.
06. Parrot J. Sur la malformation achondroplastique et le Diu Ptau. *Bull Soc Anthropol.* 1878;1(296).
07. Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Church DM, Fielder TJ, Bocian M, et al. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell.* 1994;78:335-42. doi: 10.1016/0092-8674(94)90302-6.
08. Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, Pelet A, Rozet JM, Maroteaux P, et al. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. *Nature.* 1994;371(6494):252-4. doi: 10.1159/000184768.
09. Wendt DJ, Dvorak-Ewell M, Bullens S, Lorget F, Bell SM, Peng J, et al. Neutral endopeptidase-resistant C-type natriuretic peptide variant represents a new therapeutic approach for treatment of fibroblast growth factor receptor 3-related dwarfism. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;353(1):132-49. doi: 10.1124/jpet.114.218560.
10. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;396(10252):684-692. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31541-5.
11. ANVISA. Voxzogo (vosoritida): novo registro. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/voxzogo-vosoritida-novo-registro>. Acessado em: 01/05/2023.
12. Grzesiak H. Dwarfism in ancient times: from worship to rejection. *Interdisciplinary Contexts of Special Pedagogy*, no. 31, Poznań 2020. Pp. 305–318. Adam Mickiewicz University Press. doi: <https://doi.org/10.14746/ikps.2020.31.14>.
13. Little People of America. Disponível em: <https://www.lpaonline.org/>. Acessado em: 01/05/2023.
14. Presidência da República. Lei No.13.472, de 31 de julho de 2017. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2017/lei/l13472.htm. Acessado em: 01/05/2023.
15. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet.* 2007;370(9582):162–172. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61090-3.
16. Leiva-Gea A, Martos Lirio MF, Barreda Bonis AC, Marín Del Barrio S, Heath KE, Marín Reina P, et al. Achondroplasia: Update on diagnosis, follow-up and treatment. *An Pediatr (Engl Ed).* 2022;97(6):423.e1-423.e11. doi: 10.1016/j.anpede.2022.10.004.
17. Foreman PK, van Kessel F, van Hoorn R, van den Bosch J, Shediak R, Landis S. Birth prevalence of achondroplasia: A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Med Genet A.* 2020;182(10):2297-2316. doi: 10.1002/ajmg.a.61787.
18. Baujat G, Legeai-Mallet L, Finidori G, Cormier-Daire V, Le Merrer M. 2008. Achondroplasia. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(1):3-18. doi: 10.1016/j.berh.2007.12.008.
19. Legeai-Mallet L, Benoist-Lasselín C, Munnich A, Bonaventure J. Overexpression of FGFR3, Stat1, Stat5 and p21Cip1 correlates with phenotypic severity and defective chondrocyte differentiation in FGFR3-related chondrodysplasias. *Bone.* 2004;34:26–36. doi: 10.1016/j.bone.2003.09.002.
20. Pannier S, Mugniery E, Jonquoy A, Benoist-Lasselín C, Odent T, Jais JP, et al. Delayed bone age due to a dual effect of FGFR3 mutation in achondroplasia. *Bone.* 2010;47:905–915. doi: 10.1016/j.bone.2010.07.020.
21. Ireland PJ, Ware RS, Donaghey S, McGill J, Zankl A, Pacey V, et al. The effect of height, weight and head circumference on gross motor development in achondroplasia. *J Paediatr Child Health.* 2013;49:E122–E129. doi: 10.1111/jpc.12078.
22. Tunkel D, Alade Y, Kerbavaz R, Smith B, Rose-Hardison D, Hoover-Fong J. Hearing loss in skeletal dysplasia patients. *Am J Med Genet A.* 2012;158A:1551–1555. doi: 10.1002/ajmg.a.35373.

23. Afsharpaiman S, Saburi A, Waters KA. Respiratory difficulties and breathing disorders in achondroplasia. *Paediatr Resp Rev.* 2011;14:250–255. doi: 10.1016/j.prrv.2013.02.009.
24. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):1. doi: 10.1186/s13023-018-0972-6.
25. Hashmi SS, Gamble C, Hoover-Fong J, Alade AY, Pauli RM, Modaff P, et al. Multicenter study of mortality in achondroplasia. *Am J Med Genet A.* 2018;176(11):2359-2364. doi: 10.1002/ajmg.a.40528.
26. Acondroplasia. Osteocondrodisplasias. In: Jones KL, Jones MC, Del Campo M. Padrões Reconhecíveis de Malformação Humana. 7ª ed. DiLivros ed, Rio de Janeiro. 2017. p.:454-61.
27. Ribeiro HPB, Mascaranhas PHF, Ribeiro EM. Acondroplasia In: Ribeiro EM (Ed) Síndromes genéticas: reconhecer para tratar. Ed Unichristus. Fortaleza, p.:246-8. 2021.
28. Riba FRG. Estudo molecular do gene FGFR3: rastreamento de mutações pela técnica de genotipagem por High Resolution Melt (HRM). Dissertação de mestrado, Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro 2019, 82 p.
29. Ossificação endochondral – Disponível em: <https://files.passeidireto.com/c66637a1-f3dd-4e06-8643-715c386df428/bg3.png> Acessado em abril de 2023.
30. Faflek B, Bosakova M, Krejci P. Expanding horizons of achondroplasia treatment: current options and future developments. *Osteoarthristis Cartilage.* 2022;30:535-44. doi: 10.1016/j.joca.2021.11.017.
31. Receptor de FGFR3. Disponível em: <https://www.geneticanapratica.ufscar.br/imagens/acondroplasia/condrocito.png/@@images/7924b06c-192b-4cdb-a92b-b73232d232af.png> Acessado em abril 2023.
32. Cormier-Daire V, AlSayed M, Alves I, Bengoa J, Ben-Omran T, Boero S, et al. Optimising the diagnosis and referral of achondroplasia in Europe: European Achondroplasia Forum best practice recommendations. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):293. doi: 10.1186/s13023-022-02442-2
33. Hoover-Fong J, Scott CI, Jones MC; COMMITTEE ON GENETICS. Health supervision for people with achondroplasia. *Pediatrics.* 2020;145(6):e20201010. doi: 10.1542/peds.2020-1010.
34. Llerena J Jr, Kim CA, Fano V, Rosselli P, Collett-Solberg PF, de Medeiros PFV, et al. Achondroplasia in Latin America: practical recommendations for the multidisciplinary care of pediatric patients. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):492. doi: 10.1186/s12887-022-03505-w.
35. Maia Filho JM, Medeiros LO, Freitas AP, Bringel AC, Rodrigues JM, Lima Filho MR, et al. Aspectos clínicos e epidemiológicos da acondroplasia: uma série de casos do Nordeste brasileiro. *Re Soc Dev.* 2022; 11 (6). doi: 10.33448/rsd-v11i6.28727.
36. Stender M, Pimenta JM, Cheung M, Irving M, Mukherjee S. Comprehensive literature review on the prevalence of comorbid conditions in patients with achondroplasia. *Bone.* 2022;162:116472. doi: 10.1016/j.bone.2022.116472.
37. Kashanian A, Stadler III JA, Danielpour M. Neurosurgical evaluation and management of children with achondroplasia. *Neurosurg Clin N Am.* 2022;33:17–23. doi: 10.1016/j.nec.2021.09.003.
38. Högler W, Ward LM. New developments in the management of achondroplasia. *Wien Med Wochenschr.* 2020;170:104–111. doi: 10.1007/s10354-020-00741-6.
39. Leiva-Gea A, Matos Lirio MF, Bonis ACB, Barrio SM, Heath KE, Reina PM, et al. Achondroplasia: Update on diagnosis, follow-up and treatment. *An Pediatr.* 2022;97:423.e1-423.e11. doi: 10.1016/j.anpede.2022.10.004.
40. Cheung MS, Irving M, Cocca A, Santos R, Shaunak M, Dougherty H, et al. Achondroplasia Foramen Magnum Score: screening infants for stenosis. *Arch Dis Child.* 2021;106(2):180-184. doi:10.1136/archdischild-2020-319625.
41. Victoria R Sanders VR, Sheldon SH, Charrow J. Cervical spinal cord compression in infants with achondroplasia: should neuroimaging be routine? *Genet Med.* 2019;21(2):459-463. doi: 10.1038/s41436-018-0070-0.
42. Kitoh H, Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Sawamura K. Disease-specific complications and multidisciplinary interventions in achondroplasia. *J Bone Min Metabol.* 2022;40:189–195. doi: 10.1007/s00774-021-01298-z.

43. Tunkel DE, Gough E, Bober MB. Otolaryngology utilization in patients with achondroplasia: Results from the CLARITY Study. *Laryngoscope*. 2022;132:1548–1554. doi: 10.1002/lary.29915.
44. Al-Saleem A, Al-Jobair A. Achondroplasia: Craniofacial manifestations and considerations in dental management. *Saudi Dent J*. 2010 Oct;22(4):195-9. doi: 10.1016/j.sdentj.2010.07.001.
45. Siegel L, Araslanova R, Stepniak C, Zimmerman K, Agrawal SK. Achondroplasia and severe sensorineural hearing loss: The role of active bone conduction implants, Cochlear Implants International, 2022; 23:5, 291-299. doi:10.1080/14670100.2022.2045073.
46. Leiva-Gea A, Lirio MFM, Bonis ACB, del Barrio SM, Heath KE, Reina PM, et al. Achondroplasia: Update on diagnosis, follow-up and treatment. *Anales de Pediatría*. 97 (2022) 423.E1-423.E11.
47. Herring JA. Tachdjian's Pediatric Orthopaedics: From the Texas Scottish Rite Hospital for Children: 6th ed. Elsevier, New York, 2022.
48. Weinstein SL, Flynn JM. Lovell and Winter's Pediatric Orthopaedics. 7th ed. Saint Paul, MN, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
49. Cormier-Daire V, Al Sayed M, Ben-Omran T, de Sousa SB, Boero S, Fredwall SO, et al. The first European consensus on principles of management for achondroplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2021; 16(1):333. doi: 10.1186/s13023-021-01971-6.
50. Azevedo AEBI, Reato LFN (Org). Manual de Adolescência. 1^a ed., Barueri, Manole, 2019, Seção I – Aspectos gerais e puericultura na adolescência, p.7-15.
51. Azevedo AEBI, Reato LFN (Org). Manual de Adolescência. 1^a ed., Barueri, Manole, 2019, Seção IV – Saúde sexual e reprodutiva, p. 384-92
52. Machado MLG, Schoen TH. Adolescentes com necessidades especiais. In Vitale MSS et al (Ed). *Medicina do Adolescente: fundamentos e prática*. 1.ed - Rio de Janeiro: Atheneu, 2019. p:471-76.
53. Wagner D, Fragal R. Pessoas com nanismo acondroplasia: um estudo acerca dos aspectos psicossociais e as contribuições da atividade física na sua inclusão social. *Ciência em Movimento Educação e Direitos Humanos*. 2018;20(40):17-29. doi: 10.15602/1983-9480/cm.v20n40p17-29
54. Faria ANM, Mariani R, Lima NRW. Cartilha pedagógica para a inclusão social de pessoas com nanismo: para que serve? *Rev Eletr Cient Ensino Interdisc Mossoró*. 2020;6:18. doi: 10.21920/recei72020618580596
55. Pizzignacco TMP, Lima RAG. Socialization of children and adolescents with cystic fibrosis: support for nursing care. *Rev Latino-am Enf*. 2006;14(4):569-77 doi: 10.1590/S0104-11692006000400015
56. Lima MP. Compreensão psicossocial da vida de trabalho para pessoas com nanismo: entre a estigmatização e o reconhecimento. Tese (Doutorado de Pós-Graduação em Psicologia Social) – Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, SP, 2019.
57. Bloemeke J, Sommer R, Witt S, Dabs M, Badia FJ, Bullinger M, et al. Piloting and psychometric properties of a patient-reported outcome instrument for young people with achondroplasia based on the International Classification of Functioning Disability and Health: the Achondroplasia Personal Life Experience Scale (APLES). *Disabil Rehabil*. 2019;41(15):1815-1825. doi: 10.1080/09638288.2018.1447028.
58. Saint-Laurent C, Garde-Etayo L, Gouze E. Obesity in achondroplasia patients: from evidence to medical monitoring. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):253. doi: 10.1186/s13023-019-1247-6.
59. Saint-Laurent C, Garcia S, Sarrazy V, Dumas K, Authier F, Sore S, et al. Early postnatal soluble FGFR3 therapy prevents the atypical development of obesity in achondroplasia. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195876.
60. Hoover-Fong J, McGready J, Schulze K, Alade AY, Scott CI. A height-for-age growth reference for children with achondroplasia: expanded applications and comparison with original reference data. *Am J Med Genet A*. 2017;173(5):1226–30.
61. Del Pino M, Ramos Mejia R, Fano V. Leg length, sitting height, and body proportions references for achondroplasia: new tools for monitoring growth. *Am J Med Genet A*. 2018;176(4):896–906.
62. Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK, Garg V, Lacro RV, McGuire AL, et al. Genetic Basis for Congenital Heart Disease: Revisited. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138:e653–e711. doi: 10.1161/CIR.0000000000000606)
63. Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hetch JT. Mortality in Achondroplasia Study: A 42-Year Follow-Up. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(21):2502-11. doi: 10.1002/ajmg.a.31919.

64. Fredwall SO, Linge J, Leinhard OD, Kjøningsten L, Eggesbø HB, Weedon-Fekjær H, et al. Cardiovascular risk factors and body composition in adults with achondroplasia. *Genet Med*. 2021;23(4):732-739. doi: 10.1038/s41436-020-01024-6.
65. Rohilla S, Kaushik A, Vinod VC, Tanwar R, Kumar M. Orofacial manifestations of achondroplasia. *EXCLI J*. 2012;11:538-42.eCollection 2012.
66. Swathi KV, Maragathavalli G. Achondroplasia: A form of disproportionate dwarfism - A case report. *Indian J Dent Res*. 2020;31(5):794-798. doi: 10.4103/ijdr.IJDR_303_19.
67. Sforza E, Margiotta G, Giorgio V, Limongelli D, Proli F, Kuczynska EM, et al. What to Expect of Feeding Abilities and Nutritional Aspects in Achondroplasia Patients: A Narrative Review. *Genes (Basel)*. 2023;14(1):199. doi: 10.3390/genes14010199.
68. Mori H, Matsumoto K, Kawai N, Izawa T, Horiuchi S, Tanaka E. Long-term follow-up of a patient with achondroplasia treated with an orthodontic approach. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2017;151(4):793-803. doi: 10.1016/j.ajodo.2016.03.034.
69. Pineau M, Farrow E, Nicot R, Ferri J. Achondroplasia: Orocraniofacial Features and Orthodontic-Surgical Management Guidelines Proposal. *J Craniofac Surg*. 2018;29(8):2186-2191. doi: 10.1097/SCS.00000000000004819.
70. Kale L, Khambete N, Sodhi S, Kumar R. Achondroplasia with oligodontia: Report of a rare case. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2013;17(3):451-4. doi: 10.4103/0973-029X.125219.
71. Frank C, Shariff S, Pavani M, Karthika B, Thathekalva S. Achondroplasia with Polydactyly: A Case Report. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(3):ZD14-ZD15. doi: 10.7860/JCDR/2017/24678.9477.
72. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2012;130(3):e714-55. doi: 10.1542/peds.2012-1672.
73. McLaren AT, Bin-Hasan S, Narang I. Diagnosis, management and pathophysiology of central sleep apnea in children. *Paediatr Respir Rev*. 2019;30:49-57. doi: 10.1016/j.prrv.2018.07.005.
74. Afsharpaiman S, Saburi A, Waters KA. Respiratory difficulties and breathing disorders in achondroplasia. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14(4):250-5. doi: 10.1016/j.prrv.2013.02.009.
75. Felix O, Amaddeo A, Olmo Arroyo J, Zerah M, Puget S, Cormier-Daire V, Baujat G, Pinto G, Fernandez-Bolanos M, Fauroux B. Central sleep apnea in children: experience at a single center. *Sleep Med*. 2016;25:24-28. doi: 10.1016/j.sleep.2016.07.016.
76. Booth KL, Levy DA, White DR, Meier JD, Pecha PP. Management of obstructive sleep apnea in children with achondroplasia: Outcomes of surgical interventions *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;138:110332. doi:10.1016/j.ijporl.2020.110332.
77. Pfeiffer KM, Brod M, Smith A, Gianettoni J, Viuff D, Ota S, et al. Assessing physical symptoms, daily functioning, and well-being in children with achondroplasia. *Am J Med Genet A*. 2021;185(1):33-45. doi: 10.1002/ajmg.a.61903.
78. Friedrichsdorf SJ, Goubert L. Pediatric pain treatment and prevention for hospitalized children. *Pain Rep*. 2019;5(1):e804. doi:10.1097/PR9.0000000000000804.
79. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-1982. doi:10.1097/j.pain.0000000000001939.
80. Palermo TM. Assessment of chronic pain in children: current status and emerging topics. *Pain Res Manag*. 2009;14:21-26.
81. Tucker-Bartley A, Lemme J, Gomez-Morad A, Shah N, Velju M, Birklein F, et al. Pain Phenotypes in Rare Musculoskeletal and Neuromuscular Diseases. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;124:267-290. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.02.009.
82. Consensus Declaration for an EU that takes care of Achondroplasia and others Skeletal Dysplasias with Dwarfism. Consensus of several organizations advocating for the integral needs of people with Achondroplasia and others Skeletal Dysplasias with Dwarfism across Europe. 2021. Disponível em: https://rpp-group.com/wp-content/uploads/2022/12/P80399251370-0621_ASDD_Brochure_Consensus-Declaration_Din_A4_11-10-21.pdf Acesso em maio de 2023.
83. Constantinides C, Landis SH, Jarrett J, Quinn J, Ireland PJ. Quality of life, physical functioning, and psychosocial function among patients with achondroplasia: a targeted literature review. *Disabil Rehabil*. 2022;44(21):6166-78. doi: 10.1080/09638288.2021.1963853.

84. Fano V, Kim CA, Rosselli P, Dib RE, Shediak R, Magalhães T, et al. Impact of achondroplasia on Latin American patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):4. doi: 10.1186/s13023-021-02142-3.
85. Krakow D, Lachman RS, Rimoin DL. Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias. *Genet Med.* 2009;11(2):127-33. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181971ccb.
86. Hatzaki A, Sifakis S, Apostolopoulou D, Bouzarelou D, Konstantinidou A, Kappou D, et al. FGFR3 related skeletal dysplasias diagnosed prenatally by ultrasonography and molecular analysis: presentation of 17 cases. *Am J Med Genet A.* 2011;155A(10):2426-35. doi: 10.1002/ajmg.a.34189.
87. Chitty LS, Mason S, Barrett AN, McKay F, Lench N, Daley R, et al. Non-invasive prenatal diagnosis of achondroplasia and thanatophoric dysplasia: next-generation sequencing allows for a safer, more accurate, and comprehensive approach. *Prenat Diagn.* 2015;35(7):656-62. doi: 10.1002/pd.4583.
88. Savarirayan R, Irving M, Harmatz P, Delgado B, Wilcox WR, Philips JH, et al. Growth parameters in children with achondroplasia: A 7-year, prospective, multinational, observational study. *Genet Med.* 2022;24(12):2444-2452. doi: 10.1016/j.gim.2022.08.015.
89. Horton WA, Rotter JI, Rimoin DL, Scott CI, Hall JG. Standard growth curves for achondroplasia. *J Pediatr.* 1978;93(3):435-8. doi:10.1016/s0022-3476(78)81152-4.
90. Merker A, Neumeyer L, Hertel NT, Grigelioniene G, Mäkitie O, Mohnike K, et al. Growth in achondroplasia: Development of height, weight, head circumference, and body mass index in a European cohort. *Am J Med Genet Part A.* 2018;176(8):1723-34. doi:10.1002/ajmg.a.38853.
91. Tofts L, Das S, Collins F, Burton KLO. Growth charts for Australian children with achondroplasia. *Am J Med Genet Part A.* 2017;173(8):2189-200. doi: 10.1002/ajmg.a.38312.
92. Hoover-Fong JE, Schulze KJ, Alade AY, Bober MB, Gough E, Hashmi SS, et al. 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. *Orph J Rare Dis.* 2021;16(1). doi:10.1186/s13023-021-02141-4.
93. del Pino M, Fano V, Adamo P. Height growth velocity during infancy and childhood in achondroplasia. *Am J Med Genet Part A.* 2019;179(6):1001-9. doi: 10.1002/ajmg.a.61120.
94. del Pino M, Fano V, Adamo P. Growth velocity and biological variables during puberty in achondroplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(4):421-8. doi: 10.1515/jpem-2017-0471.
95. Merker A, Neumeyer L, Hertel NT, Grigelioniene G, Mohnike K, Hagenäs L. Development of body proportions in achondroplasia: Sitting height, leg length, arm span, and foot length. *Am J Med Genet Part A.* 2018;176(9):1819-29. doi: 10.1002/ajmg.a.40356.
96. Kim CA, Albano LMJ, Bertola D, Barba MF. Doenças Genéticas em Pediatria. In: Barba MF, Scatigno Neto A, Oliveira LAN, Vaz FAC. Atlas de Imaginologia Pediátrica. São Paulo: Ed Atheneu; 2008. p.479-50.
97. Johnson K, Williams H, Foster K, Miller C. Paediatric Radiology. Oxford: Oxford University Press; 2009. 512p.
98. Gabra P, Jana M, Naranje P, Gupta N, Kabra M, Gupta AK, Yadav R. Spine radiograph in dysplasias: A pictorial essay. *Indian J Radiol Imaging.* 2020;30(4):436-447.
99. Khalid K, Saifuddin A. Pictorial review: imaging of the spinal manifestations of achondroplasia. *Br J Radiol.* 2021;94(1123):20210223.
100. Accogli A, Pacetti M, Fiaschi P, Pavanello M, Piatelli G, Nuzzi D, et al. Association of achondroplasia with sagittal synostosis and scaphocephaly in two patients, an underestimated condition? *Am J Med Genet A.* 2015;167A(3):646-52.
101. Legare JM. Achondroplasia. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al. (Ed). GeneReviews®. 1993-2023, Seattle, University of Washington. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1152> Acessado em maio 2023.
102. Chen S, Dong H, Luo Y, Zhang Y, Li P. Heterozygous variant in FGFR3 underlying severe phenotypes in the second trimester: a case report. *BMC Med Genomics.* 2023;16(1):80. doi:10.1186/s12920-023-01517-8.

103. Vajo Z, Francomano CA, Wilkin DJ. The Molecular and Genetic Basis of Fibroblast Growth Factor Receptor 3 Disorders: The Achondroplasia Family of Skeletal Dysplasias, Muenke Craniosynostosis, and Crouzon Syndrome with Acanthosis Nigricans. *Endoc Rev.* 2000;21(1):23–39. doi:10.1210/edrv.21.1.0387.
104. Francomano CA, Bellus GA, Szabo J, McIntosh I, Dorst J, Lee R, et al. A new skeletal dysplasia with severe tibial bowing, profound developmental delay and acanthosis nigricans is caused by a Lys 650 Met mutation in fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3). *Am J Hum Genet.* 1996;59:A25
105. Briggs MD, Wright MJ. Pseudoachondroplasia. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al. (Ed). *GeneReviews®*. 1993-2023. Seattle, University of Washington. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1487/> Acesso em maio de 2023.
106. Dardenne E, Ishiyama N, Lin T, Lucas MC. Current and emerging therapies for Achondroplasia: The dawn of precision medicine. *Bioorg Med Chem.* 2023; 87:117275. doi:10.1016/j.bmc.2023.117275.
107. Duggan S. Vosoritide: First Apprval. *Drugs.* 2021;81: 2057–2062. doi: 10.1007/s40265-021-01623-w.
108. Hoover-Fong J, Irving M, Bacino C. Vosoritide for children with achondroplasia: a 60-month update from an ongoing phase 2 clinical trial. *Mol Genet Metab.* 2021;132(Suppl 1):S101.
109. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox WR, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. *Genet Med.* 2021;23:2443–2447. doi:10.1038/s41436-021-01287-7.
110. Savarirayan R, Baratela W, Butt T, Cormier-Daire V, Irving M, Miller BS, et al. Literature review and expert opinion on the impact of achondroplasia on medical complications and health-related quality of life and expectations for long-term impact of vosoritide: a modified Delphi study. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):224. doi: 10.1186/s13023-022-02372-z.
111. Llerena Jr J, Kim CA, Fano V, Rosselli P, Collett-Solberg PF. Achondroplasia in Latin America: practical recommendations for the multidisciplinary care of pediatric patients. *BMC Pediatrics.* 2022;492:2-13.
112. WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses. Geneva: World Health Organization; 2012. PMID: 23720867.
113. Haanpää M, Treede F-D. Diagnosis and classification of neuropathic pain. *IASP Clin Updat.* 2010;18:1–6.
114. Dang SH, Samra A, Patel B V, Sanchez-Luege. Problematic Airway and Anesthetic Dilemmas for Achondroplastic Dwarfism in the Acute Care Setting: A Case Report. *Cureus.* 2022; 14(5):e25336. doi:10.7759/cureus.25336
115. O'Donoghue A, Isherwood J, McGrath B. Anaesthesia for Paediatric Patients With Achondroplastic Short Stature. *WFSA Anaesthesia Tutorial of The Week.* 2022. Disponível em: <https://resources.wfsahq.org/atotw/anaesthesia-for-paediatric-patients-with-achondroplastic-short-stature/> Acessado em maio de 2023
116. Kim J, Woodruff B C, Girshin M. Anesthetic Considerations in Patients With Achondroplasia. *Cureus.* 2021;13(6): e15832. doi:10.7759/cureus.15832
117. Melekoglu R, Celik E, Eraslan S. Successful obstetric and anaesthetic management of a pregnant woman with achondroplasia. *BMJ Case Rep.* 2017: bcr2017221238. doi:10.1136/bcr-2017-221238
118. Zugaib M. Zugaib obstetrícia. 5ª ed, Barueri, Manole, 2019.1456p
119. Cao X, Yang W, Mei W. Real-time ultrasound-guided epidural anesthesia for cesarean section in a parturient with achondroplasia. *J Int Med Res.* 2021;49(6):1-8. doi:10.1177/03000605211023701
120. Bacino CA. Achondroplasia. UpToDate 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/achondroplasia?search=Bacino%20CA> Acessado em maio de 2023.
121. Glanc P, Chitayat D. Approach to prenatal diagnosis of the lethal (life-limiting) skeletal dysplasias. UpToDate 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-prenatal-diagnosis-of-the-lethal-life-limiting-skeletal-dysplasias?search=Glanc%20P> Acessado em maio de 2023.
122. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para a população brasileira/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Depar-

- tamento de Atenção Básica. 2014. Disponível em: https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-vegetal/legislacao-de-produtos-origem-vegetal/biblioteca-de-normas-vinhos-e-bebidas/guia-alimentar-para-a-populacao-brasileira_2014.pdf/view Acessado em maio de 2023.
123. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Promoção da Saúde. Guia alimentar para crianças brasileiras menores de 2 anos / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Promoção da Saúde. 2021. Disponível em: <https://aps.saude.gov.br/biblioteca/visualizar/MTQ1NQ==> Acessado em maio de 2023.
 124. Sociedade Brasileira de Pediatria - Departamento de Nutrologia. Obesidade na infância e adolescência - Manual de Orientações. 2019. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/manual-de-orientacao-sobre-obesidade-na-infancia-e-adolescencia-esta-disponivel-para-os-associados-da-sbp/> Acessado em maio de 2023.
 125. del Pino M, Fano V, Lejarraga H. Growth references for height, weight, and head circumference for argentine children with achondroplasia. *Eur J Pediatr.* 2011;170(4):453–9.
 126. Rocha L, Wagner D. Pessoas com nanismo acondroplasia: um estudo acerca dos aspectos psicossociais e as contribuições da atividade física na sua inclusão social. *Ciência em Movimento/ Educação e Direitos Humanos.* 2018;20(40):17-29. doi: 10.15602/1983-9480/cm.v20n40p17-29
 127. Brasil. Ministério da Educação. Secretaria de Educação Especial, Experiências Educacionais Inclusivas, Programa de Educação Inclusiva: Direito à diversidade, 2008. Disponível em: <http://portal.mec.gov.br/expansao-da-rede-federal/194-secretarias-112877938/secad-educacao-continuada-223369541/17434-programa-educacao-inclusiva-direito-a-diversidade-novo> Acessado em maio de 2023.
 128. Saffarian MR, Swampillai MR, Andary MT, Sylvain JR, Halliday SE, Bratta B, et al. Incidence of injury and illness during the 2013 world dwarf games. In: *Inj Epidemiol.* 2019;6:13. doi:10.1186/s40621-019-0191-1,eCollection2019.
 129. Landi CA, Barros RR. Exercício físico na adolescência e avaliação pré-participação. In: Azevedo AEBI, Reato LFN (Eds). *Manual de Adolescência.* Manole, Barueri, 1ª edição, 2019. p: 91-100.
 130. Barros RR. Indicações e contraindicações de atividades físicas em crianças e adolescentes-guia prático. In: Sociedade Brasileira de Pediatria (Ed). *Tratado de Pediatria, 5.ed.* Barueri, Manole, 2022, p.1443-1446.
 131. Barros RR. Atividades físicas: como e quando indicar. In: Eliane Maria Garcez Oliveira da Fonseca EMGO, Palmeira TSS (ed) *Pediatria Ambulatorial.* 2ª ed, Barueri, 2021.p:155-163.
 132. Epstein CJ. Genetic counseling: statement of the American Society of Human Genetics ad hoc Committee on Genetic Counseling. *Am J Human Genet.* 1975; 27(2): 241-242.
 133. Barbosa-Buck CO, Orioli IM, da Graca DM, Lopez-Camelo J, Castilla EE, Cavalcanti DP. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(5): 1038–1045. doi: 10.1002/ajmg.a.35246.
 134. Natacci F, Baffico M, Cavallari U, Bedeschi MF, Mura I, Paffoni A, et al. Germline mosaicism in achondroplasia detected in sperm DNA of the father of three affected sibs. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(6):784-6. doi: 10.1002/ajmg.a.32228.
 135. Ceroni JRM, Soares DCQ, Testai LC, Kawahira RSH, Yamamoto GL, Sugayama SMM, et al. Natural history of 39 patients with Achondroplasia. *Clinics (São Paulo)* 2018;73:e324. doi: 10.6061/clinics/2018/e324.
 136. Savarirayan R, Rossiter JP, Hoover-Fong JE, Irving M, Bompadre V, Goldberg MJ, et al. Skeletal Dysplasia Management Consortium. Best practice guidelines regarding prenatal evaluation and delivery of patients with skeletal dysplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(6):545-562. doi: 10.1016/j.ajog.2018.07.017.
 137. Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica – relação de Médicos com Título de Especialistas em Genética Médica. Disponível em: <https://www.sbgm.org.br/clinica-medico.aspx?area=servico&pagina=medicos>. Acessado em maio de 2023.
 138. Wrobel W, Pach E, Ben-Skowronek I. Advantages and disadvantages of different treatment methods in achondroplasia: A review. *Int J Mol Sci.* 2021 25;22(11):5573. doi: 10.3390/ijms22115573.

139. Breinholt VM, Mygind PH, Christoffersen ED, Zhang Y, Ota S, Will Charlton R, Viuff D. Phase 1 safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics results of a long-acting C-type natriuretic peptide prodrug, TransCon CNP. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(11):4763-4772.
140. Morozumi N, Yotsumoto T, Yamaki A, Yoshikiyo K, Yoshida S, Nakamura R, et al. ASB20123: A novel C-type natriuretic peptide derivative for treatment of growth failure and dwarfism. *PLoS One.* 2019;14(2):e0212680. doi: 10.1371/journal.pone.0212680.
141. Legeai-Mallet L, Savarirayan R. Novel therapeutic approaches for the treatment of achondroplasia. *Bone.* 2020;141:115579. doi: 10.1016/j.bone.2020.115579.



Diretoria Plena

Triênio 2022/2024

PRESIDENTE:
Clóvis Francisco Constantino (SP)

1º VICE-PRESIDENTE:
Edson Ferreira Liberal (RJ)

2º VICE-PRESIDENTE:
Anamaria Cavalcante e Silva (CE)

SECRETÁRIO GERAL:
Mária Tereza Fonseca da Costa (RJ)

1º SECRETÁRIO:
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

2º SECRETÁRIO:
Rodrigo Aboudib Ferreira (ES)

3º SECRETÁRIO:
Claudio Hoineff (RJ)

DIRETORIA FINANCEIRA:
Sidnei Ferreira (RJ)

2ª DIRETORIA FINANCEIRA:
Mária Angelica Barcellos Svaiteir (RJ)

3ª DIRETORIA FINANCEIRA:
Donizetti Dimer Giambardino (PR)

DIRETORIA DE INTEGRAÇÃO REGIONAL
Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)

COORDENADORES REGIONAIS

NORTE:
Adelma Alves de Figueiredo (RR)

NORDESTE:
Marynea Silva do Vale (MA)

SUDESTE:
Marisa Lages Ribeiro (MG)

SUL:
Cristina Targa Ferreira (RS)

CENTRO-OESTE:
Renata Belem Pessoa de Melo Seixas (DF)

COMISSÃO DE SINDICÂNCIA

TITULARES:
Jose Hugo Lins Pessoa (SP)
Marisa Lages Ribeiro (MG)
Marynea Silva do Vale (MA)
Paulo de Jesus Hartmann Nader (RS)
Vilma Francisca Hutim Gondim de Souza (PA)

SUPLENTE:
Analiária Moraes Pimentel (PE)
Dolores Fernandez Fernandez (BA)
Rosana Alves (ES)
Sívio da Rocha Carvalho (RJ)
Sulim Abramovici (SP)

ASSESSORES DA PRESIDÊNCIA PARA POLÍTICAS PÚBLICAS:

COORDENAÇÃO:
Mária Tereza Fonseca da Costa (RJ)

DIRETORIA E COORDENAÇÕES

DIRETORIA DE QUALIFICAÇÃO E CERTIFICAÇÃO PROFISSIONAL
Edson Ferreira Liberal (RJ)
José Hugo de Lins Pessoa (SP)
Mária Angelica Barcellos Svaiteir (RJ)

COORDENAÇÃO DE ÁREA DE ATUAÇÃO
Sidnei Ferreira (RJ)

COORDENAÇÃO DO CEXTEP (COMISSÃO EXECUTIVA DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM PEDIATRIA)

COORDENAÇÃO:
Hélcio Villaza Simões (RJ)

COORDENAÇÃO ADJUNTA:
Ricardo do Rego Barros (RJ)

MEMBROS:
Clóvis Francisco Constantino (SP) - Licenciado
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)
Carla Príncipe Pires C. Vianna Braga (RJ)
Cristina Ortiz Sobrinho Valette (RJ)
Grant Wall Barbosa de Carvalho Filho (RJ)
Sidnei Ferreira (RJ)
Sívio Rocha Carvalho (RJ)

COMISSÃO EXECUTIVA DO EXAME PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM PEDIATRIA AVALIAÇÃO SÉRIADA

COORDENAÇÃO:
Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)
Luciana Cordeiro Souza (PE)

MEMBROS:
João Carlos Batista Santana (RS)
Victor Horácio de Souza Costa Junior (PR)
Ricardo Mendes Pereira (SP)
Mara Morelo Rocha Felix (RJ)
Vera Hermina Kalika Koch (SP)

DIRETORIA DE RELAÇÕES INTERNACIONAIS
Nelson Augusto Rosário Filho (PR)
Sérgio Augusto Cabral (RJ)

REPRESENTANTE NA AMÉRICA LATINA
Ricardo do Rego Barros (RJ)

INTERCÂMBIO COM OS PAÍSES DA LÍNGUA PORTUGUESA
Marcela Damasio Ribeiro de Castro (MG)

DIRETORIA DE DEFESA PROFISSIONAL

DIRETOR:
Fabio Augusto de Castro Guerra (MG)

DIRETORIA ADJUNTA:
Sidnei Ferreira (RJ)
Edson Ferreira Liberal (RJ)

MEMBROS:
Gilberto Pascolat (PR)
Paulo Tadeu Falanghe (SP)
Cláudio Orestes Brito Filho (PB)
Ricardo Maria Nobre Othon Sidou (CE)
Anerisia Coelho de Andrade (PI)
Isabel Rey Madeira (RJ)
Donizetti Dimer Giambardino Filho (PR)
Jocileide Sales Campos (CE)
Carlando de Souza Machado e Silva Filho (RJ)
Corina Maria Nina Viana Batista (AM)

DIRETORIA CIENTÍFICA

DIRETOR:
Dirceu Solé (SP)

DIRETORIA CIENTÍFICA - ADJUNTA
Luciana Rodrigues Silva (BA)

DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS:
Dirceu Solé (SP)
Luciana Rodrigues Silva (BA)

GRUPOS DE TRABALHO
Dirceu Solé (SP)
Luciana Rodrigues Silva (BA)

MÍDIAS EDUCACIONAIS
Luciana Rodrigues Silva (BA)
Edson Ferreira Liberal (RJ)
Rosana Alves (ES)
Ana Alice Ibiapina Amaral Parente (ES)

PROGRAMAS NACIONAIS DE ATUALIZAÇÃO

PEDIATRIA - PRONAP
Fernanda Luisa Ceragioli Oliveira (SP)
Tulio Konstantyner (SP)
Claudia Bezerra Almeida (SP)

NEONATOLOGIA - PRORIN
Renato Soibelmann Procianny (RS)
Clea Rodrigues Leone (SP)

TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA - PROTIPED
Werther Bronow de Carvalho (SP)

TERAPÉUTICA PEDIÁTRICA - PROPEP
Claudio Leone (SP)
Sérgio Augusto Cabral (RJ)

EMERGÊNCIA PEDIÁTRICA - PROEMPEP
Hany Simon Júnior (SP)
Gilberto Pascolat (PR)

DOCUMENTOS CIENTÍFICOS
Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho (PE)
Dirceu Solé (SP)
Luciana Rodrigues Silva (BA)

PUBLICAÇÕES

TRATADO DE PEDIATRIA
Fábio Ancona Lopes (SP)
Luciana Rodrigues Silva (BA)
Dirceu Solé (SP)

Clóvis Artur Almeida da Silva (SP)
Clóvis Francisco Constantino (SP)
Edson Ferreira Liberal (RJ)
Anamaria Cavalcante e Silva (CE)

OUTROS LIVROS
Fábio Ancona Lopes (SP)
Dirceu Solé (SP)
Clóvis Francisco Constantino (SP)

DIRETORIA DE CURSOS, EVENTOS E PROMOÇÕES

DIRETORA:
Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck (SP)

MEMBROS:
Ricardo Queiroz Gurgel (SE)
Paulo César Guimarães (RJ)
Cléa Rodrigues Leone (SP)
Paulo Tadeu de Mattos Prereira Poggiali (MG)

COORDENAÇÃO DO PROGRAMA DE REANIMAÇÃO NEONATAL
Mária Fernanda Branco de Almeida (SP)
Ruth Guinsburg (SP)

COORDENAÇÃO DO CURSO DE APRIMORAMENTO EM NUTROLOGIA PEDIÁTRICA (CANP)
Virginia Resende Silva Weffort (MG)

PEDIATRIA PARA FAMÍLIAS

COORDENAÇÃO GERAL:
Edson Ferreira Liberal (RJ)

COORDENAÇÃO OPERACIONAL:
Nílza Maria Medeiros Perin (SC)
Renata Dejtiar Waksman (SP)

MEMBROS:
Adelma Alves de Figueiredo (RR)
Márcia de Freitas (SP)
Nelson Grissard (SC)
Normeide Pedreira dos Santos Franca (BA)

PORTAL SBP
Clóvis Francisco Constantino (SP)
Edson Ferreira Liberal (RJ)

Anamaria Cavalcante e Silva (CE)
Mária Tereza Fonseca da Costa (RJ)
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)
Rodrigo Aboudib Ferreira Pinto (ES)
Claudio Hoineff (RJ)
Sidnei Ferreira (RJ)
Mária Angelica Barcellos Svaiteir (RJ)
Donizetti Dimer Giambardino (PR)

PROGRAMA DE ATUALIZAÇÃO CONTINUADA À DISTÂNCIA
Luciana Rodrigues Silva (BA)
Edson Ferreira Liberal (RJ)

DIRETORIA DE PUBLICAÇÕES
Fábio Ancona Lopez (SP)

EDITORES DO JORNAL DE PEDIATRIA (JPED)

COORDENAÇÃO:
Renato Soibelmann Procianny (RS)

MEMBROS:
Crésio de Aragão Dantas Alves (BA)
Paulo Augusto Moreira Camargos (MG)
João Guilherme Bezerra Alves (PE)
Marco Aurelio Palazzi Safadi (SP)
Magda Lahorgue Nunes (RS)
Gisela Alves Pontes da Silva (PE)
Dirceu Solé (SP)
Antonio Jose Ledo Alves da Cunha (RJ)

EDITORES REVISTA Residência Pediátrica

EDITORES CIENTÍFICOS:
Clémex Couto Sant'Anna (RJ)
Marilene Augusta Rocha Crispino Santos (RJ)

EDITORA ADJUNTA:
Márcia Garcia Alves Galvão (RJ)

CONSELHO EDITORIAL EXECUTIVO:
Sidnei Ferreira (RJ)

EDITORES ASSOCIADOS:
Danilo Blank (RS)
Paulo Roberto Antonacci Carvalho (RJ)
Renata Dejtiar Waksman (SP)

DIRETORIA DE ENSINO E PESQUISA
Angelica Maria Bicudo (SP)

COORDENAÇÃO DE PESQUISA
Claudio Leone (SP)

COORDENAÇÃO DE GRADUAÇÃO

COORDENAÇÃO:
Rosana Fiorini Puccini (SP)

MEMBROS:
Rosana Alves (ES)
Suzy Santana Cavalcante (BA)
Ana Lucia Ferreira (RJ)
Silvia Wanick Sarinho (PE)
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

COORDENAÇÃO DE RESIDÊNCIA E ESTÁGIOS EM PEDIATRIA

COORDENAÇÃO:
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

MEMBROS:
Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)
Paulo de Jesus Hartmann Nader (RS)
Victor Horácio da Costa Junior (PR)
Sívio da Rocha Carvalho (RJ)
Tânia Denise Resener (RS)
Delia Maria de Moura Lima Herrmann (AL)
Helita Regina F. Cardoso de Azevedo (BA)
Jefferson Pedro Piva (RS)
Sérgio Luis Amantéa (RS)
Susana Maciel Guillaume (RJ)
Aurimery Gomes Chermont (PA)
Silvia Regina Marques (SP)
Claudio Barsanti (SP)
Marynea Silva do Vale (MA)
Liana de Paula Medeiros de A. Cavalcante (PE)

COORDENAÇÃO DAS LIGAS DOS ESTUDANTES

COORDENADOR:
Lelia Cardamone Gouveia (SP)

MUSEU DA PEDIATRIA (MEMORIAL DA PEDIATRIA BRASILEIRA)

COORDENAÇÃO:
Edson Ferreira Liberal (RJ)

MEMBROS:
Mario Santoro Junior (SP)
José Hugo de Lins Pessoa (SP)
Sidnei Ferreira (RJ)
Jefferson Pedro Piva (RS)

DIRETORIA DE PATRIMÔNIO

COORDENAÇÃO:
Claudio Barsanti (SP)
Edson Ferreira Liberal (RJ)
Mária Tereza Fonseca da Costa (RJ)
Paulo Tadeu Falanghe (SP)

AC - SOCIEDADE ACREANA DE PEDIATRIA
Ana Isabel Coelho Montero

AL - SOCIEDADE ALAGOANA DE PEDIATRIA
Marcos Reis Gonçalves

AM - SOCIEDADE AMAZONENSE DE PEDIATRIA
Adriana Távora de Albuquerque Taveira

AP - SOCIEDADE AMAPEENSE DE PEDIATRIA
Camila dos Santos Salomão

BA - SOCIEDADE BAIANA DE PEDIATRIA
Ana Luiza Velloso da Paz Matos

CE - SOCIEDADE CEARENSE DE PEDIATRIA
Anamaria Cavalcante e Silva

DF - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO DISTRITO FEDERAL
Renata Belém Pessoa de Melo Seixas

ES - SOCIEDADE ESPIRITOSANTENSE DE PEDIATRIA
Carolina Strauss Estevez Gadelha

GO - SOCIEDADE GOIANA DE PEDIATRIA
Valéria Granieri de Oliveira Araújo

MA - SOCIEDADE DE PUERICULTURA E PEDIATRIA DO MARANHÃO
Silvia Helena Cavalcante de S. Godoy

MG - SOCIEDADE MINEIRA DE PEDIATRIA
Márcia Gomes Penido Machado

MS - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO MATO GROSSO DO SUL
Carmen Lúcia de Almeida Santos

MT - SOCIEDADE MATOGROSSENSE DE PEDIATRIA
Paula Helena de Almeida Gattass Bumliar

PA - SOCIEDADE PARAENSE DE PEDIATRIA
Vilma Francisca Hutim Gondim de Souza

PB - SOCIEDADE PARAIBANA DE PEDIATRIA
Mária do Socorro Ferreira Martins

PE - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE PERNAMBUCO
Alexsandra Ferreira da Costa Coelho

PI - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO PIAUÍ
Ramon Nunes Santos

PR - SOCIEDADE PARANAENSE DE PEDIATRIA
Victor Horácio de Souza Costa Junior

RJ - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
Claudio Hoineff

RN - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO RIO GRANDE DO NORTE
Manoel Reginaldo Rocha de Holanda

RO - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE RONDÔNIA
Wilmerson Vieira da Silva

RR - SOCIEDADE RORAIMENSE DE PEDIATRIA
Érica Patrícia Cavalcante Barbalho

RS - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO RIO GRANDE DO SUL
Sérgio Luis Amantéa

SC - SOCIEDADE CATORINENSE DE PEDIATRIA
Nílza Maria Medeiros Perin

SE - SOCIEDADE SERGIPANA DE PEDIATRIA
Ana Jovina Barreto Bispo

SP - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO
Renata Dejtiar Waksman

TO - SOCIEDADE TOCANTINENSE DE PEDIATRIA
Ana Mackartney de Souza Marinho

DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS

- Aleitamento Materno
- Alergia
- Bioética
- Cardiologia
- Dermatologia
- Emergência
- Endocrinologia
- Gastroenterologia
- Genética Clínica
- Hematologia
- Hepatologia
- Imunologia
- Imunologia Clínica
- Infectologia
- Medicina da Dor e Cuidados Paliativos
- Medicina do Adolescente
- Medicina Intensiva Pediátrica
- Nefrologia
- Neonatologia
- Neurologia
- Nutrologia
- Oncologia
- Otorrinolaringologia
- Pediatria Ambulatorial
- Ped. Desenvolvimento e Comportamento
- Pneumologia
- Prevenção e Enfrentamento das Causas Externas na Infância e Adolescência
- Reumatologia
- Saúde Escolar
- Sono
- Suporte Nutricional
- Toxicologia e Saúde Ambiental

GRUPOS DE TRABALHO

- Atividade física
- Cirurgia pediátrica
- Criança, adolescente e natureza
- Doença inflamatória intestinal
- Doenças raras
- Drogas e violência na adolescência
- Educação é Saúde
- Imunobiológicos em pediatria
- Metodologia científica
- Oftalmologia pediátrica
- Ortopedia pediátrica
- Pediatria e humanidades
- Políticas públicas para neonatologia
- Saúde mental
- Saúde digital
- Saúde Oral