

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**Revisão literária narrativa sobre o impacto da acondroplasia sobre a qualidade  
de vida de pacientes**

**Beatriz Candido Castro**

Trabalho de Conclusão do Curso de  
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de  
Ciências Farmacêuticas da Universidade de  
São Paulo.

Orientadora:

Professora Doutora Sandra Farsky

**São Paulo**

**2022**

SUMÁRIO

	Pág
Lista de Abreviaturas .....	3
RESUMO.....	4
1. INTRODUÇÃO.....	5
2. OBJETIVOS.....	7
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	7
4. RESULTADOS.....	10
5. DISCUSSÃO.....	24
6. CONCLUSÃO.....	29
7. BIBLIOGRAFIA.....	30

## LISTA DE ABREVIATURAS

FGFR3	Gene do receptor do fator de crescimento de fibroblasto tipo 3
LILACS	Literatura Latinoamericana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica
IBECS	Índice Bibliográfico Espanhol em Ciências da Saúde
FGF	Fator de crescimento de fibroblastos
ACEM	<i>Achondroplasia Child Experience Measures</i>
WHOQOL-BREF	<i>Abbreviated World Health Organization Quality of Life Questionnaire</i>
HRQoL	<i>Health-related quality of life questionnaire</i>
SF-36	<i>Short Form 36 Health Survey Questionnaire</i>
PedsQL 4.0™	<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>
SF-8	<i>Short Form-8</i>
QoLISSY	<i>Quality of Life in Short Stature Youth</i>
IGF-I	<i>Insulin-like-Growth Factor-I</i>
MAPK	<i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
NPR-B	<i>Natriuretic Peptide Receptor B</i>
ERK	<i>Extracellular signal-regulated kinases</i>
RRPs	Receptor de reconhecimento de padrões

## RESUMO

CASTRO, B. C... **Revisão literária narrativa sobre o impacto da acondroplasia sobre a qualidade de vida de pacientes.** 2022. Nº 1. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Palavras-chave: acondroplasia, qualidade de vida.

**INTRODUÇÃO:** Com a prevalência de nascimentos estimada em cerca de 3,8 em 100.000 nascidos vivos no mundo, a acondroplasia é considerada uma das displasias esqueléticas mais comuns. É definida como uma doença rara, proveniente da mutação autossômica dominante do gene do receptor do fator de crescimento de fibroblasto tipo 3 (FGFR3). As manifestações físicas da doença são a baixa estatura, que pode variar entre 120 a 145 centímetros, a macrocefalia, o encurtamento rizomélico dos membros e a retrusão da face média. No entanto, o impacto da doença não pode ser mensurado apenas pelas comorbidades físicas, sendo necessário considerar os efeitos na qualidade de vida dos pacientes. A literatura indica que indivíduos acondroplásicos podem ter risco maior de desenvolvimento de baixa autoestima, e que um número significativo de pacientes apresenta depressão e ansiedade. De maneira geral, todos os aspectos relacionados à qualidade de vida, como a familiar, psicossocial e econômica podem ser afetados negativamente nos pacientes. Considerando todos estes aspectos nas subpopulações adulta e infantil portadoras da doença, se propõe uma revisão literária narrativa que explorará o impacto da acondroplasia na qualidade de vida dos pacientes. Serão analisados quais os aspectos mais relevantes que influenciam nos contextos social, econômico e emocional dos pacientes, chegando, assim, a uma conclusão mais fidedigna sobre o tema. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Analisar número significativo de publicações relevantes à acondroplasia e seu impacto na vida dos pacientes, assim como os aspectos psicossociais, fisiológicos e econômicos que afetam a qualidade de vida dos mesmos, por meio de artigos científicos relevantes já publicados e encontrados nas bases de dados Scielo, PubMed, Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE), Índice Bibliográfico Espanhol em Ciências da Saúde (IBECS) e Literatura Latinoamericana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Primeiramente, será realizado um levantamento das publicações relevantes ao tema

escolhido e, posteriormente, estas serão analisadas e interpretadas, expondo as ideias principais dos materiais obtidos. **RESULTADOS:** Foram encontradas 116 publicações com as palavras-chave escolhidas e foram analisados 13 artigos para essa monografia, como estudos transversais, retrospectivos, revisões literárias e um consenso de especialistas. A maioria dos artigos foca na qualidade de vida de pacientes e alguns trazem as abordagens para o tratamento da acondroplasia. **CONCLUSÃO:** A acondroplasia afeta negativamente a qualidade de vida dos pacientes em diferentes domínios, com diferentes intensidades, dependendo, principalmente, da idade e da altura dos indivíduos. Indivíduos mais velhos possuem pontuações inferiores no domínio físico, mas apresentam pontuações similares à população geral no domínio emocional. Pacientes mais altos apresentam pontuação superior no domínio físico. Portanto, sugere-se que os pacientes iniciem tratamentos durante a infância para alcançar altura final maior, a fim de obter uma melhor qualidade de vida. Adicionalmente, apesar dos tratamentos disponíveis ainda serem escassos, existem opções como a cirurgia de alongamento ósseo, terapia com hormônio de crescimento recombinante humano, e vosoritida, este último é a primeira terapia aprovada para a acondroplasia por se tratar de um análogo do peptídeo natriurético do tipo C e estimulador da ossificação endocondral.

## 1. INTRODUÇÃO

Mundialmente, a estimativa de prevalência ao nascimento agrupada para acondroplasia é de 3,8 casos entre 100 mil nascimentos, tornando a acondroplasia a mais comum de nanismo (FOREMAN *et al.* 2020). É uma doença genética rara caracterizada principalmente pelo encurtamento desproporcional dos membros, baixa estatura e macrocefalia. Além disso, inclui outras comorbidades frequentes, como otite média recorrentes, dores nas articulações e apneia do sono. Uma possível complicação da doença que ocorre na infância é a compressão do *foramen magnum*, resultante da estenose espinal, que pode ser fatal (HOOVER-FONG *et al.* 2021). O gene FGFR3, responsável por produzir a proteína que regula a ossificação endocondral nos ossos longos, está alterado em pacientes acondroplásicos. A ativação do receptor gera diferenciação inadequada da placa de crescimento da

cartilagem e desenvolvimento anormal de ossos longos. Portanto, a alteração deste gene causa inibição anormal ou excessiva do crescimento ósseo (PAULI, 2019).

Com base neste mecanismo da gênese da doença, algumas abordagens farmacológicas utilizam o receptor FGFR3 como alvo. Um exemplo é o peptídeo natriurético tipo C modificado, uma vez que a ligação do peptídeo ao receptor do peptídeo natriurético tipo B, antagoniza a sinalização intracelular da proteína FGFR3 e gera a proliferação e diferenciação de condrócitos em pacientes cujas epífises não estão fechadas (LEGEAI-MALLET *et al.* 2020). Outra opção medicamentosa é a utilização de hormônio de crescimento humano recombinante, terapia que ajuda a aumentar a velocidade de crescimento nos primeiros anos de tratamento, mas o efeito sobre a proporcionalidade corporal é desconhecido (MICOLLI *et al.* 2016).

A opção não farmacológica mais popular é a cirurgia de alongamento ósseo, tendo como objetivo aumentar em até 20% o segmento ósseo. É uma prática controversa, porque, além de ser uma intervenção invasiva, possui uma taxa de complicações muito alta, necessita de cirurgias repetidas, existe o risco de infecções e outras complicações relacionados a nervos e vasos sanguíneos (DONALDSON *et al.*, 2015).

Visto as alterações graves do fenótipo dos pacientes, é possível inferir que estas podem afetar as condições sociais e econômicas dos indivíduos acondroplásicos (PAULI, 2019). Crianças com acondroplasia necessitam de assistência para os cuidados pessoais por um período mais longo em comparação à população geral. No dia-a-dia, os indivíduos apresentam dificuldades para alcançar objetos em locais altos, para caminhar longas distâncias e para realizar a higiene pessoal. Adicionalmente, adultos acondroplásicos reportam dor crônica, sendo um número significativamente superior em relação à população geral (PFEIFFER *et al.* 2021).

No âmbito psicológico, alguns artigos mostram que a acondroplasia pode afetar o bem-estar emocional e social das crianças, como problemas de autoestima, sentimentos de isolamento e tristeza, além de dificuldades de integração social, conexões com outras crianças e *bullying* (PFEIFFER *et al.* 2021). Adultos acondroplásicos relatam bem-estar mental significativamente inferior e uma taxa 3

vezes maior de diagnósticos de doenças psiquiátricas quando comparado à população geral (YONKO *et al.* 2020).

Considerando o exposto acima, a análise dos trabalhos da literatura sobre a qualidade de vida de pacientes com acondroplasia contribuirá para compreender como os pacientes são afetados por essa displasia esquelética e, caso sejam impactados pela doença, como os diversos domínios da qualidade de vida são afetados, contribuindo, desta forma, para a definição de estratégias de assistências aos mesmos.

## **2. OBJETIVOS**

Analisar as publicações disponíveis e verificar se existe impacto na qualidade de vida de pacientes com acondroplasia, levando em consideração as subpopulações adulta e infantil, com o objetivo de definir quais os principais aspectos que afetam a vida dos pacientes e quais seriam as opções viáveis para a melhora da qualidade de vida.

## **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **3.1. Estratégias de pesquisa**

Esta revisão literária narrativa focou principalmente em produções científicas revisadas por pares e indexadas em bases de dados eletrônicas, como PubMed, LILACS, MEDLINE, IBECs e Scielo. Adicionalmente, esta revisão utilizou as palavras-chave: “*achondroplasia quality of life*” e “acondroplasia qualidade de vida”, possibilitando a identificação de artigos relevantes. Posteriormente, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão descritos abaixo, que foram elaborados de acordo com o objetivo estabelecido, a fim de verificar quais são os impactos da acondroplasia na vida dos pacientes.

### 3.2. Critérios de inclusão

Em ambas as pesquisas, foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: estudos de corte, transversais, qualitativos e outras revisões narrativas da literatura. Quanto ao escopo dos artigos, foi realizada uma triagem inicial, selecionando apenas artigos cujo foco da revisão ou investigação incluisse a qualidade de vida em pacientes com acondroplasia, incluindo avaliações psicológicas, socioeconômicas ou clínicas. A respeito do idioma, foram escolhidos apenas artigos em português e inglês. Não foi imposta uma limitação a respeito da faixa etária dos pacientes, tampouco o país de origem da publicação. Também não foi imposto um intervalo de tempo para as publicações.

### 3.3. Critérios de exclusão

Quanto aos critérios de exclusão, não foram incluídos artigos que focassem em outras formas de nanismo além de acondroplasia e que tivessem objetivos muito divergentes da avaliação da qualidade de vida nestes pacientes ou opções de tratamento para os mesmos, como estudos de intervenção clínica, cujo objetivo principal seria avaliar a eficácia da intervenção em si, e não avaliar o impacto da doença na vida dos indivíduos acondroplásicos.

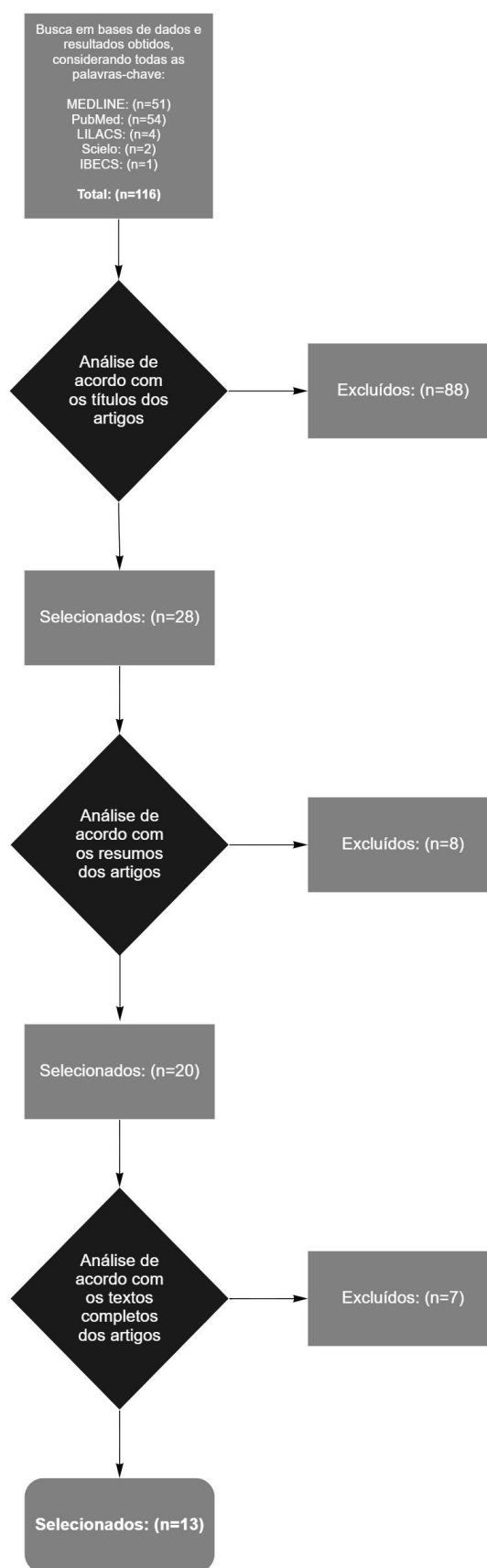
### 3.4. Coleta e análise dos dados

Utilizando as palavras-chave “*achondroplasia quality of life*”, foram encontradas 54 publicações na PubMed, 54 na MEDLINE, 2 na LILACS, uma na IBECs e também uma na Scielo, totalizando 112 publicações. Com as palavras-chave “acondroplasia qualidade de vida”, foram encontradas ao todo 4 publicações, sendo que 1 foi encontrada na MEDLINE, 2 na LILACS e apenas uma na Scielo.

Dentre todas as publicações encontradas com as palavras-chave, foram excluídas as publicações em quaisquer idiomas além de português e inglês. A segunda etapa foi realizar uma triagem a partir dos resumos dos artigos, selecionando apenas as publicações condizentes com os critérios de inclusão previamente estabelecidos. Finalmente, foi realizada uma leitura e avaliação integral dos artigos, verificando as metodologias aplicadas e os resultados encontrados.



Dos 116 artigos encontrados nas bases de dados, primeiramente foram selecionadas 28 publicações de acordo com o título. Na segunda etapa, foram escolhidas 20 publicações de acordo com os resumos. Posteriormente, na terceira etapa, foram analisados os textos completos, elegendo assim 13 artigos para esta revisão da literatura (Figura 1)

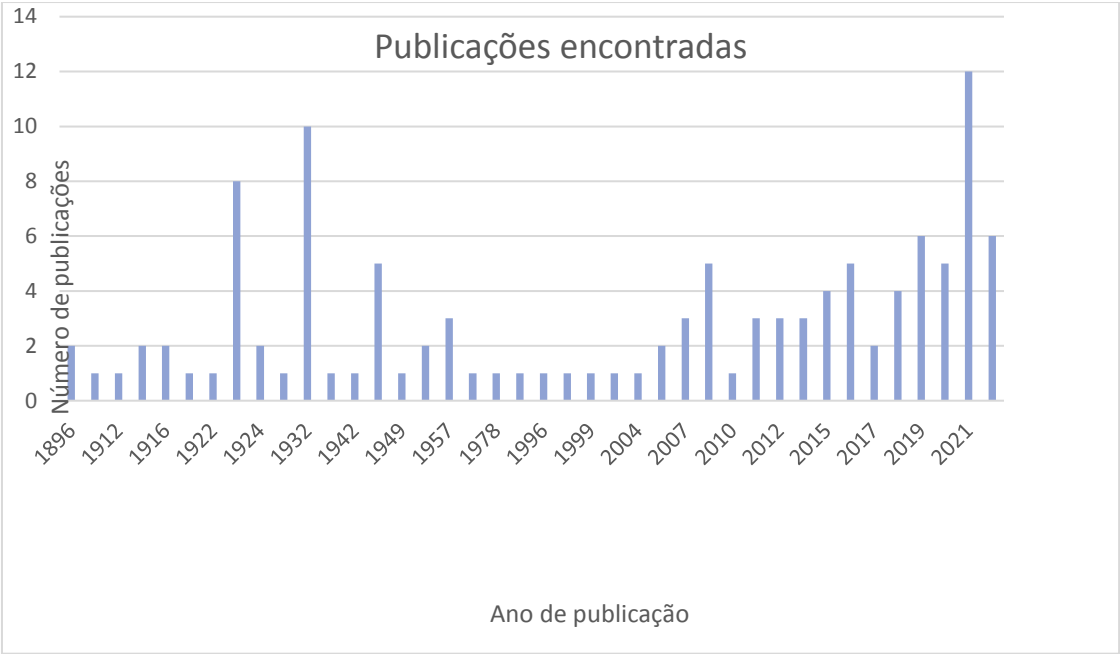


miro

**Figura 1:** fluxograma de busca em bases de dados.

#### 4. RESULTADOS

A partir da metodologia previamente discorrida, foi possível elaborar o seguinte gráfico, mostrando o ano de publicação de cada artigo encontrado na busca literária. Para este trabalho, apesar de não ter imposto um critério de ano de publicação, foram selecionados somente os artigos que refletissem o atual cenário da qualidade de vida para pacientes acondroplásicos. Também é válido mencionar que houve um número relativamente alto de publicações em 1923, 1932 e 1948. As publicações foram encontradas na base de dados MEDLINE, em 1923 foram encontrados livros como *“The osteopathic treatment of children's diseases”*, *“Endocrine diseases: including their diagnosis and treatment”* e *“Differential diagnosis of internal diseases”* que mencionam acondroplasia, mas não trazem dados relacionados à qualidade de vida. Dos livros de 1932 e 1948 foram encontrados principalmente vários volumes de *“Index-catalogue of the Library of the Surgeon-General's Office, United States Army. Authors and subjects”*, mas também não foram selecionados, pois os mesmos tinham poucos dados sobre acondroplasia e também não refletem a realidade atual.



**Gráfico 1:** foram encontradas no total 116 publicações de acordo com as palavras-chave de busca. O número e seus respectivos anos de publicações se encontram no gráfico acima.

A tabela abaixo (Tabela 1) apresenta detalhes sobre cada artigo selecionado. Não foi aplicado um critério em relação ao tipo de estudo. Foram selecionados estudos retrospectivos, transversais, longitudinais, revisões da literatura e consenso entre especialistas. Dentre os artigos focados em investigar a qualidade de vida dos pacientes, a maioria utilizou algum questionário próprio para esse tipo de avaliação, tais como o *Abbreviated World Health Organization Quality of Life Questionnaire* (WHOQOL-BREF), *Quality of Life in Short Stature Youth* (QoLISSY) e *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL 4.0™).

Autor e data	Tipo de estudo	País	N	Idade	Questionário aplicado
Pfeiffer K.; et al. 2020	Estudo transversal	Estados Unidos e Espanha	7 experts, 36 pais de crianças diagnosticadas com	As crianças cujos pais participar	Achondroplasia Child Experience Measures (ACEM)

			acondroplasia	am do estudo tinham entre 2 a 12 anos	
Pfeiffer K.; et al. 2021	Estudo transversal	Estados Unidos e Espanha	32 pacientes com acondroplasia	9 a 18 anos	Questionário baseado na busca em literatura e entrevistas com experts
Cervan, M.; et al. 2008	Estudo transversal	Brasil	21 pacientes	14 a 53 anos	Abbreviated World Health Organization Quality of Life questionnaire (WHOQOL-BREF)
Matsushita, M.; et al. 2019	Estudo transversal	Japão	184 pacientes	10 a 69	Health-related quality of life questionnaire (HRQoL)
Constantinides, C.; et al. 2021	Revisão direcionada da literatura	Índia, Turquia, Coreia, Espanha, Brasil, Estados Unidos, Austrália,	25 artigos	3 a 90	Artigos sobre pacientes acondroplásicos e também com outras displasias esqueléticas, obtidos através

		Porto Rico, Alemanha, Suíça e Noruega			s de bases de dados como PubMed, MEDLINE e Embase.
Yonko, E.; et al. 2020	Estudo retrospecti vo	Estados Unidos	25 pacientes	19 a 66	Short Form 36 Health Survey Questionnaire (SF-36)
Witt, S.; et al. 2019	Estudo transversal	Alemanha	73 pais de crianças diagnostica das com acondroplas ia	5 a 14 anos	Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0™) para as crianças e Short Form-8 (SF-8) para os pais
Witt, S.; et al. 2017	o primeiro foi qualitativo e quantitativ o, o segundo foi transversal e o último foi longitudina l	Alemanha	Estudos qualitativo e quantitativo: 55 pais e pacientes com acondroplas ia Estudo transversal: 152 pais e pacientes Estudo longitudinal:	Paciente s de 8 a 29 anos	KIDSCREEN, DISABKIDS e Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY)

			285 pais e pacientes		
Wrobel. W.; et al. 2021	Revisão literária	Polônia	-	-	-
Fafilek, B.; et al. 2021	Revisão literária	República Tcheca	-	-	-
Savarirayan, R.; et al. 2021	Consenso	Austrália, Inglaterra, Portugal, Brasil, Estados Unidos, Itália, Canadá, Alemanha, França, Argentina, Suécia, Espanha, Bélgica, Japão, Colômbia, Noruega	-	-	Painel de Delphi modificado, com uma revisão da literatura para elaborar as asserções iniciais, prossequindo para dois turnos de votações.
Kitoh, H.; et al. 2021	Revisão literária	-	-	-	-

Batıbay, S.; et al. 2020	Estudo retrospectivo	Turquia	49 pacientes	Pacientes de 3 a 13 anos	Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0™)
--------------------------	----------------------	---------	--------------	--------------------------	---

**Tabela 1:** informações sobre os artigos utilizados nessa monografia.

A grande maioria dos artigos evidencia como a qualidade de vida dos pacientes acondroplásicos é inferior quando comparada com a população geral da mesma idade e gênero (Pfeiffer et al., 2020; Pfeiffer et al., 2021; Matsushita et al., 2019; Constantinides et al., 2021; Yonko et al., 2020; Witt et al., 2019; Witt et al., 2017). Entretanto, ainda foi possível verificar algumas exceções, principalmente em relação ao gênero e idade dos pacientes (Cervan et al., 2008). Foi observado que diferentes domínios da qualidade de vida de pacientes acondroplásicas do gênero feminino foram inferiores em comparação com o grupo controle. O mesmo não foi observado em pacientes do gênero masculino em comparação ao grupo-controle; os homens acondroplásicos não apresentaram diferenças em relação aos resultados de qualidade de vida, em nenhum dos domínios. Os resultados do estudo qualitativo e quantitativo de Witt, et al. (2017) mostraram que a qualidade de vida relacionada à saúde (HrQoL, por sua sigla em inglês) aumentou de acordo com a idade dos pacientes acondroplásicos. Pacientes entre as idades de 18 a 28 anos apresentaram uma atitude mais positiva em relação à própria altura, indicando também um perfil psicológico melhor.

Matsushita et al. (2019) constataram que os domínios físicos de indivíduos com acondroplasia pioram de acordo com a idade. Todavia, não foi observada diferença no domínio mental em comparação à população geral. Pfeiffer et al. (2021) sugerem que crianças mais velhas com acondroplasia enfrentam uma série de desafios para executar funções diárias, além de ter maiores desafios sociais e emocionais.

Em relação ao domínio psicológico, alguns artigos mostram que esses pacientes apresentam pontuações inferiores. Yonko et al. (2020) verificaram que a população acondroplásica analisada reportou 3 vezes mais doenças psiquiátricas quando em comparação com a população geral, sendo ansiedade e depressão os transtornos mais reportados.



A tabela abaixo (Tabela 2) resume os principais resultados obtidos para cada publicação selecionada:

<b>Autor e data</b>	<b>Principais resultados</b>
Pfeiffer K.; et al. 2020	A acondroplasia afeta as crianças em diferentes âmbitos, como nas atividades diárias, na saúde física, na participação escolar e no bem-estar emocional e social.
Pfeiffer K. et al. 2021	Crianças acondroplásicas têm uma qualidade de vida inferior em comparação com o grupo-controle. A acondroplasia também afeta as crianças mais velhas em diferentes âmbitos, como nas atividades diárias, na saúde física, na participação escolar e no bem-estar emocional e social.

Cervan, M.; et al. 2008	Pacientes do sexo feminino com acondroplasia apresentaram resultados de qualidade de vida (nos âmbitos físico, psicológico, social e ambiental) inferiores quando comparados aos resultados do grupo-controle.
Matsushita, M.; et al. 2019	A qualidade de vida foi afetada negativamente em decorrência da acondroplasia, principalmente no domínio físico e nas populações mais velhas. pacientes cuja altura era igual ou superior a 140 cm mostraram um escore relacionado à qualidade de vida física superior.
Constantinides, C.; et al. 2021	Pacientes acondroplásicos têm desfechos piores em comparação com a população não-acondroplásica.
Yonko, E.; et al. 2020	Pacientes adultos com acondroplasia têm pontuações nos domínios físico e mental inferiores em comparação com o grupo-controle. Pacientes acondroplásicos têm mais doenças psiquiátricas em comparação ao grupo-controle.
Witt, S.; et al. 2019	Crianças com acondroplasia obtiveram resultados de qualidade de vida inferiores em comparação com a população geral para todos os domínios, exceto para o domínio emocional
Witt, S.; et al. 2017	A população acondroplásica apresentou qualidade de vida inferior em comparação com a da população geral. A qualidade de vida relacionada à saúde aumentou de acordo com a idade.

Wrobel. W.; et al. 2021	Vosoritida e hormônio de crescimento recombinante humano (HCrh) já estão em fases mais avançadas dos estudos e podem ser potenciais tratamentos para acondroplasia.
Fafilek, B.; et al. 2021	Apenas vosoritida se encontra como tratamento aprovado para acondroplasia e ainda não se sabe se haveria desenvolvimento de resistência ao se utilizar o CNP a longo prazo
Savarirayan, R.; et al. 2021	Não havia um consenso na literatura para cirurgias de alongamento ósseo, de quando deveria ser praticada. Recomendaram que houvesse um acompanhamento psicológico com profissionais da saúde especializados, juntamente com o apoio de colegas, amigos e associações de pacientes para ajudar com as questões do estigma social e impacto emocional negativo.
Kitoh, H.; et al. 2021	A baixa estatura deveria ser tratada para que houvesse uma melhora no domínio físico de pacientes com acondroplasia.
Batibay, S.; et al. 2020	A cirurgia de alongamento ósseo e as complicações cirúrgicas concomitantes têm um impacto mínimo na qualidade de vida de pacientes com acondroplasia a médio prazo.

**Tabela 2:** Tabela informando as principais conclusões de cada publicação.

Em relação ao tratamento, foram selecionados artigos que analisam algumas medidas farmacológicas (Fafilek et al., 2021; Wrobel et al., 2021; Kitoh et al., 2021; Savarirayan et al., 2021). Alguns artigos apontam que a maioria das moléculas ainda estão em fases muito iniciais de estudos clínicos, portanto existem poucos dados

sobre a aplicação em humanos. Todavia, já existe uma molécula aprovada para o tratamento da acondroplasia, que é o caso do vosoritida, mencionado por Fafilek et al. (2021).

Alguns autores, como Wrobel et al. (2021) e Matsushita et al. (2019) mencionam que a Somatropina (hormônio de crescimento recombinante humano) poderia ter uma aplicação potencial para tratamento da acondroplasia, principalmente para o ganho de altura e em associação com a cirurgia de alongamento ósseo. Savarirayan et al. (2021) mostram que os efeitos da terapia com hormônio de crescimento sobre a velocidade de crescimento dos pacientes são mais visíveis nos primeiros 24 meses de tratamento, mas ressaltam que os efeitos sobre a desproporcionalidade ainda não estão muito bem esclarecidos.

Sobre as medidas cirúrgicas, Savarirayan et al. (2021) ainda informam que não existe um consenso se a cirurgia de alongamento ósseo deve ser realizada, mas que os pacientes devem ser avaliados por uma equipe multidisciplinar antes de realizarem a cirurgia. Outro ponto abordado foi que, caso o paciente recorra a este tipo de medida, a cirurgia deve ser realizada em um centro de excelência para pacientes com acondroplasia. Batibay et al. (2020) descrevem que a qualidade de vida é melhorada com a cirurgia de alongamento do úmero em pacientes com acondroplasia em comparação com pacientes que não realizaram a cirurgia.

A partir das publicações focadas nas medidas farmacológicas para acondroplasia, foi elaborada a tabela abaixo (Tabela 3) considerando os princípios ativos aprovados para tratamento da acondroplasia e os potenciais candidatos para tratamento:

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Periodicidade de aplicação	Status de aprovação
-----------------	-------------------	----------------------	----------------------------	---------------------

Somatropina	Promove proliferação de condrócitos por meio da <i>Insulin-like-Growth Factor-I</i> (IGF-I)	Aplicação subcutânea	Aplicação diária	Aprovado, mas não para acondroplasia
Vosoritida	Suprime a via de sinalização <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i> (MAPK) através do <i>Natriuretic Peptide Receptor B</i> (NPR-B)	Aplicação subcutânea	Aplicação diária	Aprovado para acondroplasia
TransCon CNP	Suprime a via de sinalização MAPK através do NPR-B	Aplicação subcutânea	Aplicação semanal	Comercialização aprovada na Europa para deficiência de hormônio de crescimento / Fase II em andamento

Infigratinib	Inibe os receptores do fator de crescimento de fibroblastos 1 a 3 (FGFR 1-3)	Ingestão oral	1 cápsula por dia durante 21 dias para adultos diagnosticados com colangiocarcinoma	Aprovado para colangiocarcinoma metastático / Fase II em andamento
Recifercept	Regula negativamente a sinalização do FGFR3 por neutralização dos ligantes FGF	Aplicação subcutânea	Sem informações	Fase II em andamento
Vofatamab	Se liga ao domínio externo do FGFR3 e impede o acoplamento de ligantes à família de fatores de crescimento de fibroblastos (FGF)	Infusão intravenosa	Sem informações	Fase I/II em andamento para carcinoma de células uroteliais
Meclizine	Suprime a via de sinalização de <i>extracellular signal-regulated kinases</i> (ERK)	Ingestão oral	Sem informações	Fase I completa

Estatinas	Antagonizam a sinalização do FGFR3 e podem melhorar a proliferação e diferenciação de condrócitos	Ingestão oral	Sem informações	Foram realizados apenas estudos in vitro para acondroplasia
ASP5878	Inibe os receptores do fator de crescimento de fibroblastos 1 a 4 (FGFR 1-4)	Ingestão oral	Sem informações	Fase I completa para carcinoma urotelial e carcinoma hepatocelular
Hormônio da paratireoide	Atua na placa de crescimento através de um receptor de reconhecimento de padrões comum (RRPs) e leva à proliferação e diferenciação de condrócitos	Aplicação subcutânea	Diária para pacientes adultos com hipoparatiroidismo crônico	Aprovado apenas pacientes adultos com hipoparatiroidismo crônico

RBM-007	Se liga especificamente ao FGF2, impedindo sua ligação ao receptor FGFR3	Aplicação subcutânea	Sem informações	Fase I em andamento
---------	--	----------------------	-----------------	---------------------

**Tabela 3:** princípios ativos aprovados e potenciais candidatos para tratamento da acondroplasia.

Também foi elaborada uma tabela (Tabela 4) resumindo os benefícios e desvantagens de cada princípio ativo para o tratamento da acondroplasia. Note que vários candidatos ainda não têm informações suficientes sobre os prós e contras da aplicação em humanos.

<b>Princípio ativo</b>	<b>Benefícios</b>	<b>Desvantagens</b>
Somatropina	Pode promover crescimento em crianças. É indicado em conjunto com a cirurgia de alongamento ósseo	Possível estreitamento do foramen magnum e compressão cervical
Vosoritida	Promove crescimento proporcional e com maior velocidade de crescimento	diminuições transitórias da pressão arterial
TransCon CNP	Evita efeitos adversos cardíacos e requer menor frequência de aplicação por conta da meia-vida aumentada	Ainda sem dados
Infgratinib	Possível alongamento dos membros superiores e inferiores e possíveis benefícios nos discos	Em modelos animais, verificou-se o aumento do foramen magnum e



	intervertebrais. Ambos os benefícios foram verificados em modelos animais	aparentemente não melhora os defeitos nos ossos longos
Reciferecept	Em modelo animal, pode reduzir a mortalidade, restaura o crescimento ósseo esquelético, diminui as deformidades da coluna e do crânio e pode ajudar com obesidade atípica	Não foram detectados efeitos no osso trabecular em modelo animal
Vofatamab	Sem informações	Foi citado apenas como suposição, mas pode ser que o Vofatamab seja muito grande para penetrar na placa de crescimento, cuja matriz extracelular é densa
Meclizine	Em estudos pré-clínicos, a meclizina aumentou o comprimento do corpo, dos ossos do crânio, membros anteriores e posteriores	Não foi observado o aumento do foramen magnum ou melhora da estenose lombar espinhal
Estatinas	Um estudo in vitro realizado em 2015 sugeriu que as estatinas poderiam induzir a degradação proteossomal do FGFR3 mutante. Observaram melhora da formação de tecido cartilaginoso e aumento da proliferação de cartilagem de ossos longos	Em 2018 verificaram que as estatinas não teriam efeito sobre a sinalização do FGFR em condrócitos

ASP5878	Em modelo animal, pode aumentar o crescimento dos ossos longos e pode alongar o comprimento da base do crânio	O descolamento da retina e diarreia são efeitos adversos comuns em humanos
Hormônio da paratireoide	Leva ao desenvolvimento do tecido cartilaginoso e aumenta a proliferação e diferenciação de condrócitos	Sem informações
RBM-007	Em modelo animal, RBM-007 ajudou no crescimento esquelético defeituoso	Sem informações

**Tabela 4:** benefícios e desvantagens dos princípios ativos aprovados para acondroplasia e para os potenciais candidatos de tratamento.

## 5. DISCUSSÃO

Os resultados dos artigos analisados apontam que a acondroplasia impacta negativamente na qualidade de vida dos pacientes em diferentes domínios, como o físico, mental, social e do dia a dia, e que esses impactos podem ser relativos, de acordo com a idade e gênero dos pacientes. Existem algumas medidas farmacológicas e outras medidas cirúrgicas para o tratamento da acondroplasia que têm o potencial de melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Entretanto, esses tratamentos ainda são limitados e não existem muitas evidências de que efetivamente podem melhorar a qualidade de vida.

Através do questionário *Achondroplasia Child Experience Measures* (ACEMs) respondido por *experts* e pais de crianças com acondroplasia, Pfeiffer et al. (2020) conseguiram identificar e quantificar os principais impactos decorrentes da doença nessas crianças dos Estados Unidos e Espanha. A análise dos resultados obtidos identificou impactos em domínios distintos, como o físico, de atividades de rotina, bem-estar emocional e bem-estar social. No domínio físico, complicações como dor, infecções auditivas de repetição e cansaço foram constatadas como as mais

frequentes entre os entrevistados. Em relação às atividades de rotina, verificaram que alcançar objetos altos e higiene pessoal foram as atividades mais difíceis. Considerando o bem-estar emocional e social, observaram que se sentir diferente e participação em atividades esportivas foram as queixas mais frequentes. Em relação ao impacto nas atividades escolares, foi observado que dias letivos perdidos e a participação em educação física foram os aspectos mais citados. Por fim, identificaram que as crianças também necessitavam de auxílio para completar as atividades do dia a dia e algumas também precisavam de aparelhos adaptativos para completar as atividades corriqueiras.

Em um estudo subsequente, Pfeiffer et al. (2021) entrevistaram crianças acondroplásicas mais velhas, entre 9 e 18 anos de idade e dos mesmos países, EUA e Espanha. Também focaram nos domínios físico, de atividades rotineiras e de bem-estar. Os resultados obtidos corroboram os resultados do estudo prévio de 2020: dor e fadiga ainda são considerados como sintomas físicos principais, assim como a necessidade de utilizar aparelhos adaptativos, dificuldade para realizar a higiene pessoal e dificuldade de alcançar objetos altos continuam sendo as principais queixas no âmbito de atividades corriqueiras. O mesmo pode ser dito para os domínios de bem-estar emocional e social: o sentimento de se sentir diferente e dificuldade de participar em atividades esportivas são os principais impactos relatados. No âmbito escolar, a necessidade de aparelhos adaptativos foi a maior queixa.

Os resultados do estudo qualitativo e quantitativo Witt et al. (2017) mostraram que as crianças e adolescentes focaram principalmente na parte social e emocional do questionário de qualidade de vida, discutiram sobre a importância do apoio de amigos, assim como o estigma e *bullying* que enfrentam. Além disso, os resultados também mostraram que a qualidade de vida relacionada à saúde é significativamente mais alta em pacientes mais velhos, indicando que esses indivíduos desenvolveram estratégias de manejo da doença e que essas estratégias podem ajudar a elevar a pontuação de HrQoL. No estudo transversal, verificaram que a população acondroplásica apresentou HrQoL inferior em comparação com a população geral. Entretanto, pacientes adultos apresentaram uma atitude mais positiva em relação à própria altura, indicando também um perfil psicológico melhor, e esse resultado corrobora o que foi apresentado no primeiro estudo. No estudo longitudinal, observaram os resultados pré e pós-intervenção modulada de acordo com as necessidades, e verificaram que as pontuações de HrQoL dos participantes após a

intervenção foram maiores quando comparadas aos resultados do baseline. Desta forma, mostrou como intervenções modulares em grupo podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Em um estudo subsequente, Witt et al. (2019) mensuraram a qualidade de vida de crianças com acondroplasia e seus pais, a fim de investigar as associações entre a qualidade de vida dos pais e de seus filhos. Este estudo mostrou que as crianças com acondroplasia obtiveram resultados de qualidade de vida inferiores em comparação com a população geral para todos os domínios, exceto para o domínio emocional. Nesse domínio, as crianças apresentaram escores de qualidade de vida comparáveis aos encontrados na população de estatura mediana. Quanto aos resultados de qualidade de vida dos pais, apesar de se observar pontuações inferiores para o domínio mental, o mesmo não ocorreu para o domínio físico, que não apresentou diferença em comparação com o grupo-controle.

Cervan et al. (2008) por sua vez analisaram a qualidade de vida em adolescentes e adultos acondroplásicos e compararam os dados obtidos com a população geral de mesma idade e gênero. O estudo identificou que as mulheres com acondroplasia apresentaram resultados de qualidade de vida do domínio físico estatisticamente inferiores quando comparados aos resultados de mulheres de estatura mediana da mesma idade. As queixas mais frequentes estavam relacionadas a dores musculoesqueléticas e dores na lombar. Outro resultado relevante foi a diferença entre homens e mulheres acondroplásicas no domínio psicológico. Os autores sugerem que talvez haja uma maior dificuldade de autoaceitação e uma menor autoestima no gênero feminino. Os homens acondroplásicos obtiveram escores de qualidade de vida estatisticamente semelhantes aos encontrados na população de estatura mediana em todos os domínios.

Com o intuito de provar que os domínios mental e físico da qualidade de vida de indivíduos com acondroplasia eram inferiores quando em comparação com a população geral, Yonko et al. (2020) aplicaram o *Short Form 36 Health Survey Questionnaire* (SF-36) em 25 adolescentes e adultos diagnosticados com acondroplasia nos Estados Unidos e constataram que os pacientes adultos com acondroplasia têm pontuações nos domínios físico e mental inferiores em comparação com a população não-acondroplásica. Verificaram também que havia diferença entre os escores dos homens e mulheres; as pacientes do gênero feminino apresentaram escores de desempenho físico inferiores em comparação com os

homens acondroplásicos, resultado que corrobora o encontrado em Cervan et al. (2008). Essa diferença de pontuação pode ser devido à altura, uma vez que os pacientes do sexo masculino são mais altos do que as pacientes do sexo feminino. Ainda, sobre as diferenças encontradas entre os gêneros, verificaram que as mulheres tinham uma pontuação superior em relação à dos homens no domínio de limitações devido à saúde emocional. Supõe-se que essa diferença de pontuações se dê em razão à busca por apoio emocional, uma vez que as mulheres, no geral, tendem a ser mais expressivas com suas emoções e mais propensas a procurar este tipo de suporte. Agora, considerando o domínio psicológico e sem fazer distinção entre os gêneros, observaram que os pacientes adultos com acondroplasia apresentaram uma prevalência de distúrbios psiquiátricos muito mais elevada quando em comparação com a população geral dos Estados Unidos, cerca de 3 vezes maior na coorte analisada e, sendo a ansiedade e depressão os distúrbios mais relatados. Levando em conta o domínio físico, observaram que houve um maior declínio dessa pontuação nos indivíduos acondroplásicos mais velhos.

O declínio da pontuação no domínio físico em populações mais velhas também é observado no estudo de Matsushita et al. (2019) que aplicou o questionário de *HRQoL* em 184 pacientes do Japão. Constataram que a acondroplasia tem um impacto negativo nos domínios físico e social. Na população mais velha, não só o domínio físico é comprometido, mas também o domínio social. O mesmo não é observado na população mais jovem, talvez porque atualmente exista uma maior aceitação social e apoio da comunidade. Outro resultado relevante foi que pacientes com altura igual ou superior a 140 cm obtiveram pontuações superiores no domínio físico. Com esse resultado, os autores sugerem uma combinação de tratamentos durante a infância para que as crianças obtenham 140 cm ou mais de altura, que consiste em aplicação de hormônio de crescimento juntamente com a cirurgia de alongamento ósseo. Essa associação de tratamentos se deve às limitações da terapia com hormônio de crescimento, que apresenta efeitos terapêuticos inadequados no crescimento longitudinal dos ossos, gera um aumento da altura espinal e leva a um agravamento da desproporcionalidade. Além disso, a terapia com hormônio de crescimento está aprovada apenas em alguns países, portanto deve ser considerado um problema do acesso a esse tratamento.

Em um estudo subsequente, Kitoh et al. (2021) encontraram resultados similares, observando que pacientes que obtiveram altura igual ou superior a 140 cm

tiveram pontuações superiores no domínio físico, e que pacientes mais velhos tiveram pontuações inferiores no mesmo domínio. Adicionalmente, demonstraram que indivíduos acondroplásicos com um histórico de cirurgias espinais também tiveram baixas pontuações no domínio físico e mental. A dor crônica relacionada a desordens espinais pode estar associada à diminuição da saúde física e mental de indivíduos com acondroplasia.

Constantinides et al. (2021) realizaram uma revisão direcionada da literatura de 25 artigos observacionais de diferentes países, focando majoritariamente em pacientes com acondroplasia e com uma faixa etária abrangente, desde crianças até a população idosa. Constataram o que já havia sido mencionado previamente, que pacientes acondroplásicos têm desfechos piores em comparação com a população não-acondroplásica. Entretanto, não esclareceu qual seria o impacto dos tratamentos e das intervenções cirúrgicas, como alongamento ósseo, nas funções física e psicossocial desses indivíduos.

O consenso internacional de Savarirayan et al. (2021) reconheceu que pacientes acondroplásicos têm concentrações séricas normais de hormônio de crescimento e que os efeitos da terapia com o hormônio podem ser observados nos primeiros 24 meses de tratamento, além dos efeitos sobre a desproporcionalidade ainda não serem claros. Em relação à cirurgia de alongamento ósseo, não houve um consenso se deve ser realizada ou não, mas verificaram que existe um aumento da qualidade de vida dos pacientes que realizaram cirurgia de alongamento dos membros inferiores, já que aumenta a altura das pernas e pode corrigir a desproporcionalidade entre o tronco e os membros inferiores. Em relação ao alongamento umeral, também pode ajudar a tornar os membros superiores mais proporcionais e possibilitariam uma maior independência para o autocuidado.

Batibay et al. (2020) corroboraram com a conclusão de Savarirayan et al. (2021) em relação à cirurgia de alongamento umeral, de que pode ter um impacto positivo sobre a qualidade de vida de pacientes com acondroplasia. Adicionalmente, as complicações transitórias decorrentes da cirurgia não são tão impactantes sobre a qualidade de vida dos pacientes a médio prazo.

Em relação aos tratamentos farmacológicos para acondroplasia, a revisão literária de Wrobel et al. (2021) identificou que a maioria das moléculas ainda estão em fases muito iniciais de estudos clínicos, portanto existem poucos dados sobre a aplicação em humanos. Os autores descrevem o princípio ativo ideal para o

tratamento da acondroplasia, sendo uma molécula pequena, que consiga permear a placa de crescimento e que também consiga inibir a via de sinalização do FGFR3. O artigo conseguiu identificar que já haviam moléculas com mais dados em estudo clínicos, como o hormônio de crescimento e vosoritida. Apesar de serem promissores, não vão curar a acondroplasia, apenas mitigarão alguns dos seus sintomas, aumentando por exemplo o comprimento dos ossos, mas ainda é necessário comprovar os efeitos dessas moléculas sobre o foramen magnum e a desproporcionalidade entre os membros.

Em uma publicação posterior, Faflek et al. (2021) descrevem que até o momento, o vosoritida é o único princípio ativo registrado para tratamento da acondroplasia, inibindo o FGFR3 indiretamente, através da via do peptídeo natriurético tipo C. Ainda não está claro se pode haver alguma forma de resistência ao peptídeo natriurético tipo C, sendo necessário acompanhar os pacientes a longo prazo a fim de esclarecer esse tópico. Ainda, o artigo menciona que tanto o vosoritida quanto outros inibidores do FGFR3 poderiam ser candidatos ao tratamento de baixas estaturas idiopáticas, uma vez que o FGFR3 e PNC são reguladores fisiológicos.

## **6. CONCLUSÃO**

Com essa revisão literária foi possível verificar que a acondroplasia tem um impacto relevante sobre a qualidade de vida dos pacientes em diferentes domínios e em diferentes intensidades, principalmente de acordo com a idade e altura dos indivíduos. Por exemplo, pacientes mais velhos tiveram pontuações inferiores no domínio físico, ao passo que outros estudos mostram como esses pacientes não tiveram escores inferiores no domínio emocional em comparação com a população geral. Ainda não ficou muito bem elucidado se o gênero poderia impactar a qualidade de vida desses pacientes, apenas um artigo brasileiro mostrou que apenas mulheres acondroplásicas tinham uma pontuação inferior no domínio físico e psicológico, com queixas sobre dores musculoesqueléticas e dificuldade de autoaceitação. Seria interessante que outros estudos focassem nessa questão, a fim de entender com mais profundidade se realmente essa diferença de qualidade de vida entre homens e mulheres acondroplásicos existe em outros países e quais são as principais dificuldades que cada gênero enfrenta. Em relação à altura, pacientes japoneses com altura igual ou superior a 140 cm obtiveram uma pontuação no domínio físico de

qualidade de vida superior em comparação com demais pacientes acondroplásicos. Alguns autores também propõem que, para atingir uma melhora na qualidade de vida, os pacientes podem tentar algumas opções de tratamento para alcançar essa altura, como cirurgia de alongamento ósseo e aplicação do hormônio de crescimento recombinante humano. Esse dado é interessante, mas novos estudos deveriam ser coordenados em outros países, a fim de entender se a mesma altura transmitiria numa pontuação superior no domínio físico da qualidade de vida. Existe evidência de que a cirurgia de alongamento umeral pode melhorar a qualidade de vida dos pacientes, trazendo mais proporcionalidade e independência para o autocuidado. Quanto à terapia com hormônio de crescimento, apesar de ser uma das poucas opções para tratamento, ainda não apresentaram evidências de que essa terapia pode funcionar a longo prazo e que pode efetivamente auxiliar na proporcionalidade entre os membros. Além da cirurgia de alongamento ósseo e terapia com GH, vosoritida, a primeira terapia para tratamento da acondroplasia foi aprovada em 2021. Vosoritida, um análogo do peptídeo natriurético tipo C, com os dados que se têm até o momento, é uma molécula bem tolerada e com efeitos adversos brandos, também apresentou um aumento consistente na velocidade de crescimento até 52 semanas de tratamento. Todavia, ainda é necessário investigar essa terapia a longo prazo, para verificar se é possível desenvolver resistência ao peptídeo natriurético tipo C.

## 7. REFERÊNCIAS

FOREMAN, Pamela K.; VAN KESSEL, Femke; VAN HOORN, Rosa; VAN DEN BOSCH, Judith; SHEDIAC, Renée; LANDIS, Sarah. Birth prevalence of achondroplasia: A systematic literature review and meta-analysis. **American Journal of Medical Genetics**, [s. l.], v. 182, ed. 10, p. 2297 – 2316, 17 ago. 2020. DOI <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61787>. Disponível em: 17 de agosto de 2020. Acesso em: 20 mar. 2022.

HOOVER-FONG, Julie E.; ALADE, Adekemi Y.; HASHMI, S. Shahrukh; HECHT, Jacqueline T.; LEGARE, Janet M.; LITTLE, Mary Ellen; LIU, Chengxin; MCGREADY, John; MODAFF, Peggy; PAULI, Richard M.; RODRIGUEZ-BURITICA, David F.; SCHULZE, Kerry J.; SERNA, Maria Elena; SMID, Cory J.; BOBER, Michael B. Achondroplasia Natural History Study (CLARITY): a multicenter retrospective cohort



study of achondroplasia in the United States. **Genetics in Medicine**, [s. l.], v. 23, p. 1498–1505, 18 de maio 2021. DOI <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01165-2>. Disponível em: 18 de maio de 2021. Acesso em: 20 mar. 2022.

PAULI, Richard M. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [s. l.], v. 14, ed. 1, 3 jan. 2019. DOI <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0972-6>. Disponível em: 3 de janeiro de 2019. Acesso em: 20 mar. 2022.

LEGEAI-MALLET, Laurence; SAVARIRAYAN, Ravi. Novel therapeutic approaches for the treatment of achondroplasia. **Bone**, [s. l.], v. 141, 1 dez. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115579>. Disponível em: 1 de dezembro de 2020. Acesso em: 20 mar. 2022.

MICCOLI, Mario Miccoli; BERTELLONI, Silvano; MASSART, Francesco. Height Outcome of Recombinant Human Growth Hormone Treatment in Achondroplasia Children: A Meta-Analysis. **Hormone Research in Paediatrics**, [s. l.], v. 86, ed. 1, p. 27 - 34, 30 jun. 2016. DOI 10.1159/000446958. Disponível em: 30 de junho de 2016. Acesso em: 20 mar. 2022.

DONALDSON, James; AFTAB, Syed; BRADISH, Christopher. Achondroplasia and limb lengthening: Results in a UK cohort and review of the literature. **Journal of Orthopaedics**, [s. l.], v. 12, ed. 1, p. 31 - 34, 28 jan. 2015. DOI 10.1016/j.jor.2015.01.001. Disponível em: 28 de janeiro de 2015. Acesso em: 20 mar. 2022.

PFEIFFER, Kathryn M.; BROD, Meryl; SMITH, Alden; VIUFF, Dorthe; OTA, Sho; CHARLTON, R. Will. Functioning and well-being in older children and adolescents with achondroplasia: A qualitative study. **American Journal of Medical Genetics**, [s. l.], v. 188, ed. 2, p. 454 - 462, 13 out. 2021. DOI <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62534>. Disponível em: 13 de outubro de 2021. Acesso em: 20 mar. 2022.

YONKO, Elizabeth A.; EMANUEL, Jillian S.; CARTER, Erin M.; RAGGIO, Cathleen L. Quality of life in adults with achondroplasia in the United States. **American Journal**

**of Medical Genetics**, [s. l.], v. 185, ed. 3, p. 695 - 701, 24 dez. 2020. DOI <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62018>. Disponível em: 24 de dezembro de 2020. Acesso em: 20 mar. 2022.

PFEIFFER, Kathryn M.; BROD, Meryl; SMITH, Alden; GIANETTONI, Jill; VIUFF, Dorthe; OTA, Sho; CHARLTON, R. Will. Assessing the impacts of having a child with achondroplasia on parent well-being. **Quality of Life Research**, [s. l.], v. 30, p. 203 – 215, 16 ago. 2020. DOI <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02594-3>. Disponível em: 13 de agosto de 2021. Acesso em: 20 mar. 2022.

CERVAN, Mariana Pereira; DA SILVA, Márcia Cristina Pires; LIMA, Rodrigo Lopes de Oliveira; DA COSTA, Roberto Fernandes. Estudo comparativo do nível de qualidade de vida entre sujeitos acondroplásicos e não-acondroplásicos. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, [s. l.], v. 57, ed. 2, 8 set. 2008. DOI <https://doi.org/10.1590/S0047-20852008000200004>. Disponível em: 8 de setembro de 2008. Acesso em: 20 mar. 2022.

MATSUSHITA, Masaki; KITO, Hiroshi; MISHIMA, Kenichi; YAMASHITA, Satoshi; HAGA, Nobuhiko; FUJIWARA, Sayaka; OZONO, Keiichi; KUBOTA, Takuo; KITAOKA, Taichi; ISHIGURO, Naoki. Physical, Mental, and Social Problems of Adolescent and Adult Patients with Achondroplasia. **Calcified Tissue International**, [s. l.], v. 104, ed. 4, p. 364 - 372, 1 abr. 2019. DOI [10.1007/s00223-019-00518-z](https://doi.org/10.1007/s00223-019-00518-z). Disponível em: 1 de abril de 2019. Acesso em: 20 mar. 2022.

CONSTANTINIDES, Constantinos; LANDIS, Sarah H; JARRETT, James; QUINN, Jennifer; IRELAND, Penelope J. Quality of life, physical functioning, and psychosocial function among patients with achondroplasia: a targeted literature review. **Disability and Rehabilitation**, [s. l.], p. 1 - 13, 17 ago. 2021. DOI [10.1080/09638288.2021.1963853](https://doi.org/10.1080/09638288.2021.1963853). Disponível em: 17 de agosto de 2021. Acesso em: 20 mar. 2022.

WITT, Stefanie; KOLB, Beate; BLOEMEKE, Janika; MOHNIKE, Klaus; BULLINGER, Monika; QUITMANN, Julia. Quality of life of children with achondroplasia and their

parents - a German cross-sectional study. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [s. l.], v. 14, ed. 194, 9 ago. 2019. DOI <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1171-9>. Disponível em: 9 de agosto de 2019. Acesso em: 20 mar. 2022.

WITT, Stefanie; ROHENKOHL, Anja; BULLINGER, Monika; SOMMER, Rachel; KAHRS, Sabine; KLINGEBIEL, Karl-Heinz; KLINGEBIEL, Ruzena; QUITMANN, Julia. Understanding, Assessing and Improving Health-Related Quality of Life of Young People with Achondroplasia – a Collaboration between a Patient Organization and Academic Medicine. **Pediatric Endocrinology Reviews**, [s. l.], v. 1, p. 109-118, 15 nov. 2017. DOI 10.17458/per.vol15.2017.wrm.improvinghealthrelatedquality. Disponível em: 15 de novembro de 2017. Acesso em: 20 mar. 2022.

WROBEL, Wiktoria; PACH, Emilia; BEN-SKOWRONEK, Iwona. Advantages and Disadvantages of Different Treatment Methods in Achondroplasia: A Review. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 22, ed. 11, p. 5573, 25 de maio 2021. DOI <https://doi.org/10.3390/ijms22115573>. Disponível em: 25 de maio de 2021. Acesso em: 20 mar. 2022.

FAFILEK, B.; BOSAKOVA, M.; KREJCI, P. Expanding horizons of achondroplasia treatment: current options and future developments. **Osteoarthritis and Cartilage**, [s. l.], v. 30, ed. 4, p. 535 - 544, 1 abr. 2022. DOI <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.11.017>. Disponível em: 28 de novembro de 2021. Acesso em: 20 mar. 2022.

SAVARIRAYAN, Ravi; IRELAND, Penny; IRVING, Melita; THOMPSON, Dominic; ALVES, Inês; BARATELA, Wagner A R; BETTS, James; BOBER, Michael B; BOERO, Silvio; BRIDDELL, Jenna; CAMPBELL, Jeffrey; CAMPEAU, Philippe M; CARL-INNIG, Patricia; CHEUNG, Moira S; COBOURNE, Martyn; CORMIER-DAIRE, Valérie; DELADURE-MOLLA, Muriel; DEL PINO, Mariana; ELPHICK, Heather; FANO, Virginia; FAUROUX, Brigitte; GIBBINS, Jonathan; GROVES, Mari L; HAGENÄS, Lars; HANNON, Therese; HOOVER-FONG, Julie; KAISERMANN, Morrys; LEIVA-GEA, Antonio; LLERENA, Juan; MACKENZIE, William; MARTIN, Kenneth; MAZZOLENI, Fabio; MCDONNELL, Sharon; MEAZZINI, Maria Costanza; MILERAD, Josef;

MOHNIKE, Klaus; MORTIER, Geert R; OFFIAH, Amaka; OZONO , Keiichi; PHILLIPS 3RD, John A; POWELL, Steven; PRASAD, Yosha; RAGGIO, Cathleen; ROSSELLI, Pablo; ROSSITER , Judith; SELICORNI, Angelo; SESSA, Marco; THEROUX, Mary; THOMAS, Matthew; TRESPEDI, Laura; TUNKEL, David; WALLIS , Colin; WRIGHT, Michael; YASUI, Natsuo; FREDWALL , Svein Otto. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. **Nature Reviews Endocrinology**, [s. l.], v. 18, ed. 3, p. 173-189, 1 mar. 2022. DOI 10.1038/s41574-021-00595-x. Disponível em: 1 de março de 2022. Acesso em: 20 mar. 2022.

KITOH, Hiroshi; MATSUSHITA, Masaki; MISHIMA, Kenichi; KAMIYA, Yasunari; SAWAMURA, Kenta. Disease-specific complications and multidisciplinary interventions in achondroplasia. **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, [s. l.], v. 40, p. 189–195, 14 jan. 2022. DOI <https://doi.org/10.1007/s00774-021-01298-z>. Disponível em: 14 de janeiro de 2022. Acesso em: 20 mar. 2022.

BATIBAY, Sefa Giray; BALCI, Halil İbrahim; BAYRAM, Serkan; CHODZA, Mehmet; GÖKSOY, Şeyda; HÜRMEYDAN, Önder Murat; KARDELEN, Aslı Derya; ŞEN, Cengiz; KOCAOĞLU, Mehmet. Quality of Life Evaluation Following Limb Lengthening Surgery in Patients with Achondroplasia. **Indian Journal of Orthopaedics**, [s. l.], v. 54, p. 39–46, 4 maio 2020. DOI <https://doi.org/10.1007/s43465-020-00127-1>. Disponível em: 4 de maio de 2020. Acesso em: 20 mar. 2022.

DocuSigned by:  
  
B65860AC8A82400...

Data e assinatura do aluno

DocuSigned by:  
  
E78097371EB7414...

Data e assinatura da orientadora