

# ESTUDO DE UM DIAGRAMA GENEALÓGICO PARA IDENTIFICAR A FREQUÊNCIA DO ALELO RESPONSÁVEL POR DETERMINAR, NO CONTEXTO HUMANO, O PADRÃO FENOTÍPICO DA MUTAÇÃO GENÉTICA CONHECIDA COMO ACONDROPLASIA

Lara Fachini Galvão <sup>1</sup>  
Rafael Medeiros Pigozzi <sup>2</sup>

**RESUMO:** As doenças genéticas têm origens diversas e complexas, exigindo múltiplas abordagens para sua prevenção e o acompanhamento adequado de pacientes e suas famílias. Entre essas condições destaca-se a acondroplasia, causada por uma mutação na porção transmembrana do receptor do fator de crescimento de fibroblastos 3 (FGFR3), descoberta entre 1994 e 1995. Esta condição, caracterizada por uma formação inadequada da cartilagem, pode ser melhor compreendida e mitigada por meio de programas de educação genômica destinados à população. O objetivo principal deste estudo foi promover reflexões sobre a mutação genética associada à acondroplasia, investigar os mecanismos de herança que determinam os fenótipos, e entender as razões pelas quais indivíduos da mesma família podem apresentar características fenotípicas significativamente distintas. A pesquisa baseou-se em uma revisão da literatura, com ênfase na relevância do aconselhamento genético para pessoas afetadas por essa condição. Por meio da análise de um diagrama familiar envolvendo 20 membros distribuídos em cinco gerações, foi possível determinar os genótipos dos indivíduos e calcular as probabilidades de distintos tipos de cruzamentos resultarem em descendentes com ou sem a condição. A dinâmica populacional foi analisada à luz do princípio de Hardy-Weinberg, permitindo aprofundar o entendimento do perfil genético das diferentes gerações. Os resultados confirmaram que a acondroplasia segue um padrão de herança autossômico dominante, no qual uma única cópia da mutação é suficiente para que homens e mulheres apresentem a condição. Quando um dos pais possui a mutação, a chance de transmiti-la aos filhos é de 50%. Caso ambos os pais sejam portadores da mutação, existe uma probabilidade de 25% de que o filho herde as mutações de ambos, o que gera uma combinação genética letal que frequentemente resulta em óbito antes ou pouco após o nascimento.

**Palavras-chave:** Mutação genica, Frequência, Acondroplasia, Nanismo, Genética.

## STUDY OF A GENEALOGICAL DIAGRAM TO IDENTIFY THE FREQUENCY OF THE ALLELE RESPONSIBLE FOR DETERMINING, IN THE HUMAN CONTEXT, THE PHENOTYPIC PATTERN OF THE GENETIC MUTATION KNOWN AS ACHONDROPLASIA.

**ABSTRACT:** Genetic diseases have diverse and complex origins, requiring multiple approaches for their prevention and adequate follow-up of patients and their families. Among these conditions, achondroplasia stands out, caused by a mutation in the transmembrane portion of the fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3), discovered between 1994 and 1995. This condition, characterized by inadequate cartilage formation, can be better understood and mitigated through genomic education programs aimed at the population. The main objective of this study was to promote reflection on the genetic mutation associated with achondroplasia, investigate the inheritance mechanisms that determine phenotypes, and understand the reasons why individuals from the same family may present significantly different phenotypic characteristics. The research was based on a literature review, emphasizing the relevance of genetic counseling for people affected by this condition. Through the analysis of a family diagram involving 20 members distributed across five generations, it was possible to determine the genotypes of the individuals and calculate the probabilities of different types of crosses resulting in offspring with or without the condition. Population dynamics were analyzed in light of the Hardy-Weinberg principle, allowing for a deeper understanding of the genetic profile of different generations. The results confirmed that achondroplasia follows an autosomal dominant inheritance pattern, in which a single copy of the mutation is sufficient for both men and women to present the condition. When one parent has the mutation, the chance of transmitting it to their children is 50%. If both parents carry the mutation, there is a 25% probability that the child will inherit the mutations from both, resulting in a lethal genetic combination that frequently leads to death before or shortly after birth.

**Keywords:** Gene mutation, Frequency, Achondroplasia, Dwarfism, Genetics.

<sup>1</sup> Graduanda em Medicina – UNIMAR: Fachinicalvãolara@gmail.com

<sup>2</sup> Graduado em Medicina – UNIMAR: Rafamedeirospigozzi@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

A genética é uma área da ciência dedicada ao estudo dos genes, com o objetivo de compreender sua natureza e funcionamento. No caso das características do ser humano, assim como em qualquer outro organismo alguns aspectos estão ligados à sua aparência física, como os padrões fenotípicos da acondroplasia.

Durante esse estudo, dois conceitos fundamentais costumam ser utilizados: genótipo e fenótipo. Dessa forma, na biologia, estabelecer a relação entre genótipo e fenótipo é essencial para entender a complexidade genética envolvida na ampla diversidade de padrões transmitida para as futuras gerações humanas.

O fenótipo é uma ferramenta essencial para analisar a variabilidade genética dentro de uma população e compreender sua capacidade de adaptação a diferentes condições ambientais. Por meio do estudo das variações fenotípicas entre os indivíduos de uma espécie, os cientistas conseguem obter insights sobre a diversidade genética e o processo evolutivo das populações ao longo do tempo. O fenótipo é formado pela expressão dos genes de um organismo, pela influência de fatores ambientais e pela interação entre ambos. Enquanto o genótipo refere-se ao conjunto de informações hereditárias armazenadas no genoma de um organismo, o fenótipo abrange características manifestadas que podem ser influenciadas por condições do ambiente e o desenvolvimento. Nem todos os indivíduos com o mesmo genótipo apresentam as mesmas características externas ou comportamentais, uma vez que elementos ambientais podem alterar essas manifestações. Da mesma forma, organismos com características similares não necessariamente compartilham o mesmo genótipo. Essa distinção entre genótipo e fenótipo foi introduzida por Wilhelm Johannsen em 1911 para separar claramente o conceito de hereditariedade daquilo que ela produz como resultado (JOHANNSEN, 1911; CHURCHILL, 1974).

As mutações genéticas referem-se a quaisquer modificações no material genético de um organismo que não são resultado da variação genética já existente. Esses fenômenos podem ser classificados em três categorias principais: aquelas que impactam a quantidade de cromossomos (aneuploidia e euploidia), as alterações na estrutura dos cromossomos (aberrações cromossômicas) e as mudanças em genes específicos (ZAHA et al., 2014). Isso exige uma abordagem diversificada tanto na prevenção quanto no tratamento adequado de pacientes e de suas famílias. Nesse cenário, condições como a acondroplasia, que Bellus (1995) descreveu como um desenvolvimento inadequado da cartilagem causado por uma mutação na parte transmembrana do receptor do fator de crescimento de fibroblastos 3 (FGFR3), identificada entre 1994 e 1995, podem ter sua incidência reduzida através de esforços educativos dirigidos à população.

Segundo os autores Hoover-Fong et al. (2021); Kim et al. (2021) as características clínicas da acondroplasia incluem baixa estatura desproporcional, encurtamento rizomérico dos membros, macrocefalia com bossa frontal, hipoplasia da face média, um tórax menor que a média, cifose toracolombar, lordose lombar, articulações hipermóveis, mas com extensão e rotação limitadas do cotovelo e do quadril, apesar da frouxidão geral do quadril, arqueamento tibial e braquidactilia.

Nesse contexto, embora a acondroplasia seja uma condição rara, é fundamental aprofundar seu estudo para garantir um acompanhamento adequado, antecipar possíveis complicações e tratá-las de forma eficaz, proporcionando uma melhor qualidade de vida aos pacientes. O manejo dessa condição exige uma abordagem interprofissional que inclua pediatras, geneticistas, otorrinolaringologistas, endocrinologistas, neurologistas, neurocirurgiões, ortopedistas, dentistas, fonoaudiólogos, psicólogos e profissionais especializados em reabilitação.

Este artigo utilizou a teoria clássica da genética e suas definições para compreender e caracterizar os mecanismos hereditários que influenciam o fenótipo da acondroplasia. Sendo uma doença de origem genética, a hereditariedade é um dos aspectos centrais desse distúrbio. Nesse sentido, o aconselhamento genético assume papel crucial, ajudando os indivíduos afetados a tomarem decisões informadas sobre a reprodução e auxiliando na compreensão de outros fatores relacionados à condição.

A acondroplasia, no contexto humano, é uma anomalia genética transmitida de forma autossômica dominante e caracterizada por um tipo específico de nanismo. Nesta condição, a cabeça e o tronco mantêm proporções normais enquanto os braços e pernas apresentam encurtamento significativo. A gravidade dessa anomalia decorre da presença de um gene dominante duplicado, sendo considerada uma doença genética rara. Apesar disso, ela é a forma mais comum de displasia esquelética primária em humanos, responsável por mais de 90% dos casos de baixa estatura desproporcional, frequentemente referida como nanismo. Embora não existam dados estatísticos exatos sobre a prevalência global da condição, estima-se que a acondroplasia afete mais de 250 mil pessoas em todo o mundo, com uma incidência que varia entre 1 a cada 10 mil ou 30 mil nascimentos. Assim como outros distúrbios relacionados ao crescimento, esta displasia está associada a complicações médicas significativas, como forame magno e estenose espinhal, que podem aumentar os riscos de morbidade e mortalidade (GRIFFITHS et al., 2013; HOGLER & WARD, 2020; KUBOTA et al., 2020).

Sukhavasi et al. (2020) e Wrobel et al. (2021) descreveram que a acondroplasia é causada por uma mutação no gene que codifica o receptor do fator de crescimento de fibroblastos 3 (FGFR3), localizado no cromossomo 4p16.3. Tal mutação ocorre de forma espontânea em cerca de 80% dos casos. Notavelmente, a probabilidade dessa mutação aumenta consideravelmente quando o pai tem mais de 35 anos. A condição é herdada por meio de um padrão autossômico dominante, apresentando penetração completa, ou seja, todos os indivíduos portadores de uma única cópia alterada do gene FGFR3 manifestam características fenotípicas associadas à acondroplasia. Nesse contexto, Leiva - Gea et al. (2022) e Del Pino et al. (2020) destacaram que a altura média esperada na idade adulta é de aproximadamente 130 cm (variando entre 120 e 145 cm) nos homens e 125 cm (variando entre 115 e 137 cm) nas mulheres com a condição.

Desta forma, o principal objetivo deste estudo foi promover reflexões sobre a mutação genética responsável pela acondroplasia, explorar os mecanismos de herança genética que determinam os fenótipos e compreender por que indivíduos da mesma família podem apresentar características fenotípicas tão divergentes.

## MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho consistiu em uma revisão de literatura, fundamentada em fontes pesquisadas, que busca ressaltar a relevância do aconselhamento genético para indivíduos com acondroplasia. Para atingir esse objetivo, utilizou-se o método de pesquisa bibliográfica, examinando as publicações e estudos que abordam essa alteração no gene associado ao receptor do fator de crescimento de fibroblastos 3 (FGFR3), que está localizado no cromossomo 4p16.3, além de discutir o aconselhamento genético, fazendo conexões com as diretrizes e informações do Ministério da Saúde, evidenciando assim a necessidade da criação de um departamento ou seção voltada ao aconselhamento para melhorar a qualidade de vida e o controle de pessoas com acondroplasia.

Investigou-se o padrão de herança do gene responsável por fenótipos como acondroplasia e altura normal, conforme ilustrado em um diagrama familiar que abrange 20 membros distribuídos por cinco gerações de uma grande família. Além de identificar os genótipos de todos os indivíduos, quando possível, foi calculado a probabilidade de

cruzamentos nas gerações I, II, III, IV e V resultarem em descendentes com acondroplasia e normais.

Também com base nos dados coletados entre os integrantes do diagrama familiar que incluiu 20 integrantes espalhados pelas cinco gerações da mesma família, foi realizada uma análise do perfil genético considerando a dinâmica populacional proposta pelo princípio de Hardy-Weinberg (HARDY, 1908; WEINBERG, 1908 conforme BEIGUELMAN, 2008).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

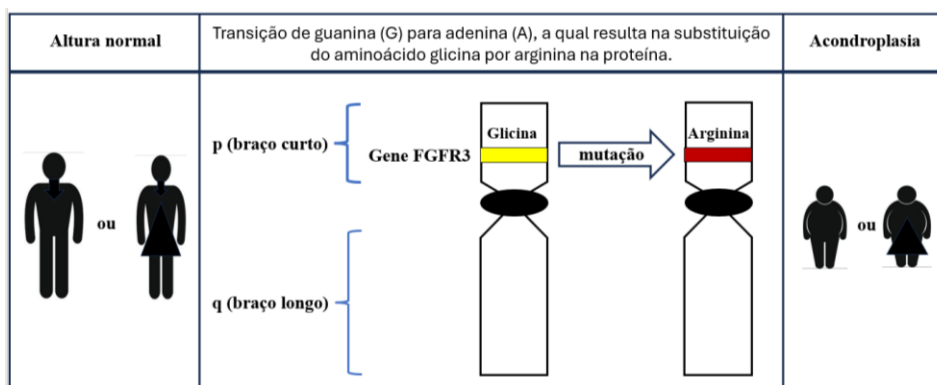
As mutações genéticas são condições biológicas em que ocorrem alterações na informação genética celular. Embora percebidas como negativas e geralmente associadas a doenças, as mutações desempenham importante papel no processo evolutivo e de melhoramento genético.

A acondroplasia, conforme descrito pelo Genome.gov (2016), é uma condição que impacta os ossos e a cartilagem, resultante de uma alteração no gene FGFR3 (Receptor 3 do Fator de Crescimento de Fibroblastos). Essa mutação interfere na codificação do receptor responsável pela regulação do crescimento ósseo, levando a um crescimento ósseo mais lento, que causa proporções desiguais nos ossos e estatura inferior à média. A ativação constante e inadequada desse gene compromete a reprodução dos condrócitos na placa de crescimento, resultando no encurtamento dos ossos longos e na formação anômala de outros. De acordo com Gourinat et al. (2023), a incidência de acondroplasia é de 1 em cada 25 mil crianças nascidas vivas a cada ano, sendo que 80% dos afetados têm pais de altura média.

Homens e mulheres com acondroplasia precisam herdar apenas uma cópia alterada desse gene para manifestar a condição, sendo, portanto, heterozigotos. Já as pessoas sem a condição são homozigotas recessivas. A homozigose dominante, por outro lado, resulta em inviabilidade embrionária. É importante destacar que pais sem a condição podem ter filhos com acondroplasia devido ao surgimento de uma nova mutação genética. Aproximadamente 80% dos casos são atribuídos a mutações espontâneas em famílias com estatura normal. As mudanças genéticas mais associadas à acondroplasia consistem na substituição de um aminoácido glicina por arginina (G380R) na proteína resultante.

O gene responsável pela acondroplasia é o FGFR3, localizado no braço curto do cromossomo 4, na região identificada como banda p16.3 (4p16.3), conforme descrito por Orphanet (2013) e Bodensteiner (2019).

A mutação mais comum nesse gene ocorre pela substituição do nucleotídeo guanina (G) por adenina (A), o que resulta na troca do aminoácido glicina por arginina na proteína gerada, conforme mostrado na Figura 2. Outra mutação relevante envolve a transversão de guanina (G) para citosina (C), também ocasionando a substituição da glicina por outro aminoácido. Dessa forma, a acondroplasia é caracterizada como uma condição hereditária de tipo autossômico dominante, significando que uma única cópia do gene mutado é suficiente para que o indivíduo seja diagnosticado com a doença.



**Figura 1.** Mutação do gene *FGFR3* onde ocorre a transição de guanina (G) para adenina (A), a qual resulta na substituição do aminoácido glicina por arginina na proteína do gene.

Conforme ilustrado na Figura 1, a mutação gênica corresponde a alterações no código das bases nitrogenadas do DNA, resultando em novas versões dos genes. Esse fenômeno pode levar ao surgimento de características inéditas nos indivíduos que carregam a mutação. Tais mudanças ocorrem durante a gametogênese, influenciando tanto o genótipo quanto o fenótipo da prole gerada a partir do gameta mutado. Já na Figura 2 é apresentado um exemplo de mutação gênica localizada no braço curto do cromossomo 4, um cromossomo autossômico responsável por um padrão de herança que afeta igualmente homens e mulheres. O gene dominante produz uma proteína funcional, cuja presença é suficiente para manifestar uma característica específica. Mesmo em dose única, quando acompanhado por um alelo recessivo em indivíduos heterozigotos, esse gene dominante dá origem à acondroplasia.

Indivíduos com acondroplasia geralmente heterozigotos (Figura 2), apresentam, na maior parte dos casos, estatura reduzida, desproporção entre o tronco e os membros, anomalias na coluna vertebral, lentidão no desenvolvimento motor, dificuldades para respirar, entre outras manifestações fenotípicas, sem que haja, contudo, prejuízo nas habilidades cognitivas. De acordo com Bodensteiner (2019), essa condição genética ocorre com uma frequência e taxa de mutação em torno de 2 a cada 10.000 nascimentos e 1 para cada 100.000 genomas, sendo igualmente prevalente entre homens e mulheres, sem distinção étnica.

Em se tratando das mutações em seres humanos, a frequência de mutações por locus da doença por geração é de difícil quantificação, pois embora seja mais provável ocorrerem em regiões não codificantes do DNA, muitas mutações estão associadas com letalidade embrionária precoce, cujo diagnóstico é de difícil determinação. Portanto, segundo os autores (Borges-Osório; Robinson (2013); Garcia (2015) reconhecer que alguns fatores podem induzir mutação pode ser um ponto chave na prevenção de ocorrência de determinadas doenças.

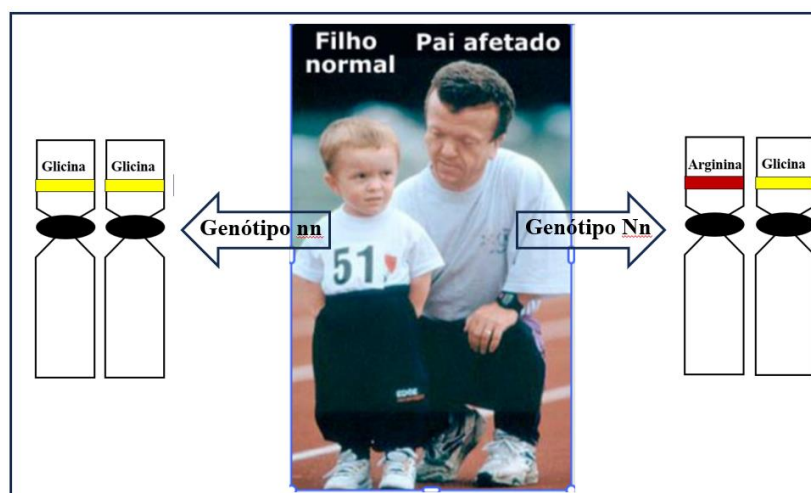


**Figura 2.** Mutação do gene *FGFR3* onde ocorre a transição de guanina (G) para adenina (A), a qual resulta na substituição do aminoácido glicina por arginina na proteína do gene.

Conforme descrito por Uemura et al. (2002), Wpynn et al. (2007), Frade, Oliveira e Jesus (2012), Rodriguez, Isaza e Pachajoa (2012), Griffiths et al. (2013), MAIAN et al. (2015), Nogueira et al. (2015), Bodensteiner (2019) e Pereira (2019), a acondroplasia é causada por um gene dominante que, em homozigose (NN), resulta em morte antes do nascimento. Indivíduos sem a condição possuem o genótipo recessivo (nn), enquanto os afetados pela acondroplasia apresentam um alelo heterozigoto (Nn). Com base nessa informação, podemos classificar os genótipos da seguinte forma:

- nn: indivíduos não afetados, independentemente do gênero;
- NN: indivíduos inviáveis que não sobrevivem até o nascimento;
- Nn: indivíduos portadores de acondroplasia.

A análise das informações apresentadas na Figura 3 revela que, sendo uma característica autossômica dominante, é possível observar que um indivíduo possui duas cópias idênticas de um mesmo cromossomo. Nesse caso, a presença de listras ou bandas iguais (glicina, glicina) caracteriza-o como homozigoto recessivo (nn). Por outro lado, a ocorrência de listras ou bandas diferentes (arginina, glicina) classifica-o como heterozigoto (Nn). Dessa forma, conclui-se que a manifestação da característica da acondroplasia em homens ou mulheres ocorre com a presença de um único alelo que promove a mudança do aminoácido glicina para arginina. Segundo Pereira (2019), quando ambos os genes mutados são herdados (NN), trata-se de uma condição letal, já que a maioria das crianças nessa condição não sobrevive ao nascimento ou falecem pouco tempo depois.



**Figura 3. Características fenotípicas e pares de alelos que determinam um indivíduo normal homozigoto recessivo (nn) e um indivíduo acondroplásico heterozigoto (Nn).**

Os seres humanos possuem dois tipos de cromossomos: autossômicos e sexuais. Enquanto os cromossomos sexuais estão diretamente relacionados à determinação do sexo biológico, os cromossomos autossômicos não apresentam diferenças entre homens e mulheres (PIERCE, 2016; NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2016.). Compreender essa distinção é essencial para reconhecer a diferença entre uma herança autossômica e uma herança sexual.

Os pedigrees ou heredogramas são representações gráficas amplamente empregadas na genética para analisar os padrões de herança e registrar a ocorrência de características ou doenças específicas em uma família. Essas ferramentas permitem investigar tanto os traços genéticos observáveis como os inferidos, além dos pares de alelos que determinam tais características para cada indivíduo. Funcionam como um recurso estruturado que auxilia estudantes e pesquisadores a documentar e examinar informações genéticas no contexto familiar, facilitando a identificação de padrões e possibilitando previsões embasadas.

Ao analisar um pedigree ou heredograma, a ocorrência de um fenótipo que afeta homens e mulheres de forma aparentemente uniforme sugere a associação à ação de um gene localizado em um autossomo, caracterizando uma herança autossômica. Em contraste, quando há prevalência de indivíduos afetados predominantemente de um único sexo, é provável que a característica esteja relacionada a um gene situado em um cromossomo sexual, o que configura uma herança ligada ao sexo.

Dessa forma, o uso de uma planilha de pedigree genético viabiliza o rastreamento e a análise de traços hereditários em uma família, oferecendo uma visualização organizada dos membros e suas relações. Essa representação permite documentar a presença ou ausência de determinadas características ao longo de múltiplas gerações. Tais dados podem ser empregados para identificar padrões de transmissão genética e estimar as probabilidades de herança futura. A relevância desses estudos é significativa, pois oferecem suporte tanto para cientistas quanto para profissionais da saúde na análise e previsão do risco de condições ou doenças genéticas serem repassadas entre gerações.

Na Figura 4, por exemplo, é apresentada a distribuição de uma característica autossômica dominante por cinco gerações (I, II, III, IV e V). Observa-se a presença de homens e mulheres com acondroplasia em todas as gerações analisadas, o que reflete o fato de que apenas um alelo alterado é suficiente para a manifestação dessa característica.

Assim, ao analisar dos dados contidos no heredograma representado na Figura 4, observou-se que o primeiro casal da primeira geração possui acondroplasia e tem um filho saudável (indivíduo II.4, com genótipo nn). Esse fato é explicado pelo fato de os pais serem

heterozigotos (Nn), permitindo que cada um repasse um alelo recessivo para a próxima geração. O alelo dominante presente nos genitores causa a manifestação da condição neles, enquanto a homozigose recessiva no filho resulta em um fenótipo normal. Dessa forma, conclui-se que a acondroplasia é determinada por um gene autossômico dominante, sem influência do sexo. Assim, na geração I, tanto o pai (I-1) quanto a mãe (I-2) são afetados pela acondroplasia e possuem uma probabilidade de 50% de transmitir a característica a cada um de seus filhos, independentemente do sexo da criança.

Na geração II, onde a mãe (II- 3) é portadora da acondroplasia, o pai (II - 4) é geneticamente normal (nn) mostrando que essa condição é uma característica autossômica recessiva o casal geraram duas crianças, III - 6 e III - 7, ambas afetadas pela acondroplasia. Isto só é possível porque a mãe (II- 3) possui genótipo heterozigoto (Nn) e transmitiu um alelo dominante à próxima geração III - 6 e III - 7. Assim, esse alelo dominante presente na mãe (II - 3), nos seus filhos os torna afetados para a característica em questão. Assim, mesmo com o pai (II - 4) sendo normal, existiu uma chance de 50% de que a condição fosse herdada por cada filho (III-6 e III-7), novamente sem depender do sexo.

Na geração III, o pai (III - 5) é geneticamente normal, enquanto a mãe (III - 6) é portadora de acondroplasia, tendo herdado um gene dominante de sua mãe (II - 3) para a condição. O filho do casal (IV - 10), por ser geneticamente normal, deve apresentar um genótipo homozigoto recessivo (nn), o que indica que recebeu um gene para normalidade da mãe heterozigota (III - 6) e outro do pai homozigoto recessivo (III - 5). Ainda na mesma geração, observa-se que no segundo casal, tanto o pai (III - 7) quanto a mãe (III - 8) são portadores de acondroplasia. Isso significa que ambos possuem genótipos heterozigotos para essa condição. Nesse caso, cada um deles tem 50% de probabilidade de transmitir o gene da acondroplasia a seus filhos (IV - 11, IV - 12 e IV - 13), independentemente do sexo da criança. Contudo, como ambos os pais (III - 7 e III - 8) apresentam genótipos heterozigotos, não se considera a possibilidade de formação de um genótipo letal devido à combinação de dois alelos dominantes no cálculo das probabilidades. Assim, para este casal, a chance de terem uma criança afetada pela acondroplasia é de 2/3, enquanto a probabilidade de terem uma criança sem a condição é de 1/3.

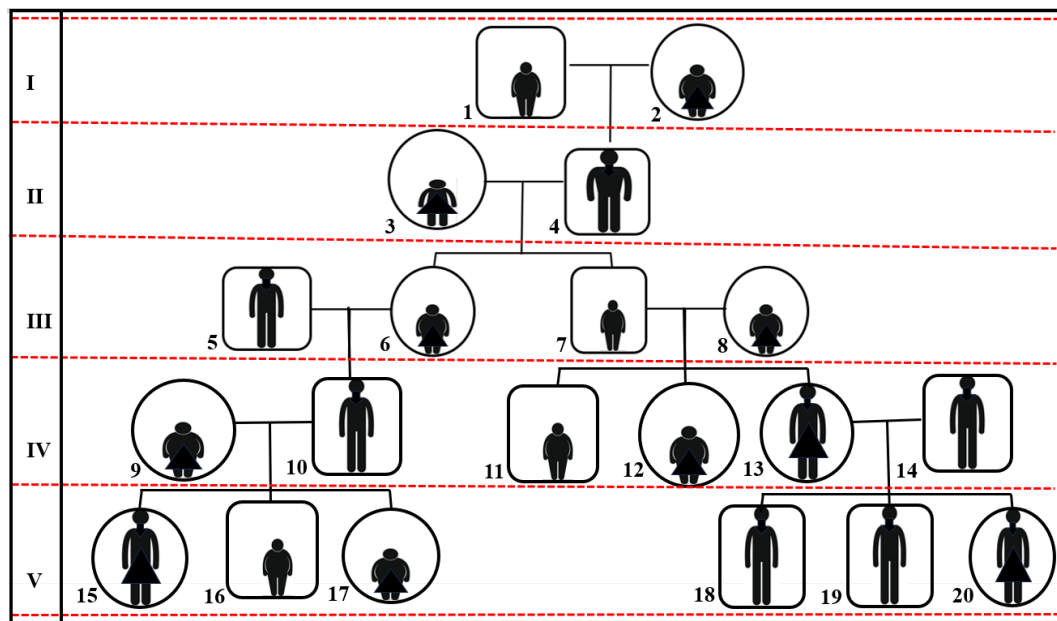
Na geração IV, a mãe (IV - 9) é portadora de acondroplasia, enquanto o pai (IV - 5) possui um perfil genético normal, sendo homozigoto recessivo, com dois genes normais (nn) herdados: um do pai (III - 5) e outro da mãe (III - 6), ambos associados à normalidade. Dessa forma, a probabilidade de um filho ou filha desse casal apresentar acondroplasia é de 50% (1/2). No entanto, a filha do casal (IV - 9 x IV - 10), sendo fenotipicamente normal, necessariamente possui um genótipo homozigoto recessivo (nn), tendo herdado um gene de normalidade da mãe heterozigota (IV - 9) e outro do pai homozigoto recessivo (IV - 10). Além disso, na mesma geração, tanto a mãe (IV - 13) quanto o pai (IV - 14) são geneticamente normais, o que sugere que ambos são portadores apenas de genes recessivos (nn) relacionados à normalidade. Sendo assim, cada um garante a transmissão de um gene recessivo para os filhos, independentemente do gênero. Como os descendentes V - 18, V - 19 e V - 20 não apresentam acondroplasia, conclui-se que o genótipo tanto da mãe (IV - 13) quanto do pai (IV - 14) é igualmente homozigoto recessivo (nn).

Na geração V, embora um dos ascendentes (IV - 10) apresente condições normais, a acondroplasia manifesta-se nos descendentes V - 16 e V - 17, sendo herdada da mãe (IV - 9). Ainda nessa mesma geração, os indivíduos V - 18, V - 19 e V - 20 possuem características normais, o que sugere que são portadores de genes recessivos (nn).

Conforme ilustrado nas Figuras 1, 2 e 3, a acondroplasia segue um padrão de herança autossômica dominante. Isso significa que indivíduos com essa condição precisam herdar apenas uma cópia do gene mutado para manifestá-la. Com base nesse padrão, quando um dos pais possui a mutação, há uma chance de 50% de transmiti-la aos filhos. Entretanto, se ambos

os progenitores forem acometidos pela condição, a probabilidade de o descendente herdar as duas cópias do gene mutado é de 25%, o que resulta em uma condição incompatível com a vida. Nesses casos, a maioria das crianças não sobrevive ao nascimento ou falece pouco tempo depois. Segundo Pierce (2016); McDonald & De Jesus (2024); Leia (2024) o padrão de herança é autossômico dominante com penetrância de 100%. Isso significa que cada filho nascido de um dos pais com acondroplasia e um parceiro com estatura média tem 50% de probabilidade de ser heterozigoto para a variante patogênica da acondroplasia

Além de ser transmitida por herança genética conforme o padrão indicado no heredograma (Figura 3), há também a possibilidade de ocorrer mutações espontâneas nos genes, mesmo que os pais não apresentem a variação, ou possuam ambos os alelos normais. Esse caso específico de mutação de novo está ilustrado na Figura 2.



**Figura 4. Heredograma representando uma característica autossômica dominante, destacando os indivíduos afetados por acondroplasia e os indivíduos normais. As gerações estão identificadas como I, II, III, IV e V.**

A estrutura genética de uma população pode ser representada, para qualquer local gênico, por meio das frequências de seus alelos ou genótipos. Portanto, ao analisar a composição genética do grupo que inclui indivíduos com acondroplasia e outros normais, identificados nas gerações (I, II, III, IV e V), é necessário considerar dois aspectos fundamentais: as frequências gênicas e o conjunto de genes. Dentro deste grupo, é fundamental observar que os critérios utilizados para caracterizar as classes fenotípicas e genotípicas foram a relação de dominância  $N > n$ , junto com as seguintes relações entre genótipo e fenótipo: (N) como um fator do padrão de acondroplasia (NN e Nn) e (n) como um fator do padrão normal (nn).

Na Tabela 1, foram listadas todas as variações das classes genotípicas, com base na identificação das diferenças fenotípicas da população, enfatizando a composição das combinações genotípicas que se relacionam com o padrão normal e com acondroplasia neste grupo de pessoas (Figura 4).

Ao analisar a distribuição das classes genotípicas, constatou-se que 11 pessoas (55,0%) estavam ligadas ao padrão de acondroplasia (Nn) e 9 pessoas (45,0%) ao padrão normal (nn).

Assim, foram identificados indivíduos que pertencem a duas classes de combinações genóticas diferentes (Tabela 1 e Figura 4).

**Tabela 1. Classes genóticas destacados pelos indivíduos afetados por acondroplasia e normais, indicado nas gerações (I, II, III, IV e V) observados nos integrantes da Figura 3.**

Geração	Indivíduo Nº	Fenótipo	Genótipo
I	1	Acondroplásico	<u>Nn</u>
I	2	Acondroplásico	<u>Nn</u>
II	3	Acondroplásico	<u>Nn</u>
II	4	Normal	<u>nn</u>
III	5	Normal	<u>nn</u>
III	6	Acondroplásico	<u>Nn</u>
III	7	Acondroplásico	<u>Nn</u>
III	8	Acondroplásico	<u>Nn</u>
IV	9	Acondroplásico	<u>Nn</u>
IV	10	Normal	<u>nn</u>
IV	11	Acondroplásico	<u>Nn</u>
IV	12	Acondroplásico	<u>Nn</u>
IV	13	Normal	<u>nn</u>
IV	14	Normal	<u>nn</u>
V	15	Normal	<u>nn</u>
V	16	Acondroplásico	<u>Nn</u>
V	17	Acondroplásico	<u>Nn</u>
V	18	Normal	<u>nn</u>
V	19	Normal	<u>nn</u>
V	20	Normal	<u>nn</u>

Na Tabela 2 são dispostos dados que revelam informações sobre as classes fenotípicas, classes genóticas e a quantidade de genes alelos que podem ser observados entre os 20 indivíduos, ilustrados na Figuras 4. Também são mostradas as informações sobre as frequências absolutas das combinações de genótipos e, com base nessas ocorrências, são feitas estimativas sobre o número de indivíduos relacionado a cada uma dessas categorias, além de estimativas quanto ao número de genes alelos que estão sendo sugeridos pela variabilidade fenotípica associada aos padrões de acondroplasia com as classes genóticas: NN e Nn (Figuras 1, 2, 3 e 4 e Tabela 1). Cada indivíduo possui um par de alelos por gene, sendo um derivado de cada cromossomo (Tabela 1). Quando os dois alelos são iguais, eles são denominados homocigotos. Nesse cenário, ambos os alelos indicarão uma característica idêntica. Por outro lado, se os alelos diferirem, eles são conhecidos como heterocigotos.

Quando buscamos entender geneticamente uma população, dois aspectos são fundamentais: suas frequências de alelos e seu reservatório genético. Assim, se nosso objetivo é analisar geneticamente o número estimado de genes (N e n) que fazem parte da população de indivíduos, então duas características são essenciais: as frequências alélicas e o reservatório genético. A frequência alélica refere-se à proporção de cada alelo distinto dentro dessa população. Para determinar essas proporções, precisamos contar a quantidade total de amostras de indivíduos que apresentam cada genótipo na população e calcular ou estimar a frequência relativa dos alelos correspondentes.

Assim, ao examinar os alelos N e n nessa população, conforme mostrado na Figura 4 e Tabela 1, a frequência dos genótipos dos indivíduos foi determinada da seguinte forma: 9 indivíduos homocigotos recessivos (nn), nenhum homocigoto dominante (NN) e 11 indivíduos heterocigotos (Nn). Nesse cenário, existem 20 pessoas, resultando em um total de 40 genes (dois genes por pessoa).

O número total de genes n é calculado como 9 multiplicado por 2, resultando em 18 genes nos indivíduos do genótipo homocigoto (nn). Para os indivíduos do genótipo heterocigoto (Nn), temos 11 x 1, totalizando 11 genes. Assim, a soma total de genes n é 18 + 11, o que dá

um total de 29 genes n. Dessa forma, ao analisar a amostra e a quantidade de indivíduos de cada genótipo, concluímos que o gene recessivo (n), que carrega a informação genética que define o padrão normal, totalizou 29 unidades, sendo 18 provenientes do genótipo (nn) homocigoto e 11 do genótipo (Nn) heterocigoto (Tabela 2).

**Tabela 2. Frequências absolutas das classes genotípicas e número de genes alelos observados nos diferentes padrões (Normal ou Acondroplasia) dos indivíduos integrantes da Figura 3 e Tabelas 1.**

<b>Genótipos</b>	<b>Frequência absoluta</b>	<b>Numero de genes alelos</b>
<b><u>nn</u></b>	9	18 (n)
<b>NN</b>	0	0 (N)
<b><u>Nn</u></b>	11	22 (11 N + 11 n)
<b>Total</b>	<b>20 Genótipos</b>	<b>40 alelos</b>

A abordagem utilizada permitiu que, dentro de nosso contexto teórico, fossem destacados dados sobre a frequência absoluta, relativa e percentual dos genes (n e N) que afetam os padrões de acondroplasia e normalidade dos indivíduos mostrados na Figura 4 e na Tabela 1.

No sistema genético responsável pela acondroplasia e pela normalidade, os genes estão organizados em pares, ou seja, existem em duplicidade. Além disso, uma das cópias de um gene pode exercer uma influência maior sobre a outra, que é considerada recessiva. Conforme ilustrado nas Tabelas 1 e 2, um indivíduo pode possuir duas cópias iguais de um gene, sendo classificado como homocigoto, ou ter cópias diferentes, tornando-se heterocigoto. Portanto, com base na classificação do genótipo de cada indivíduo (Figura 4 e Tabela 1), foi possível calcular a frequência relativa e percentual de cada gene. Esse cálculo foi feito contando quantas vezes os alelos (n e N) foram identificados entre os indivíduos das cinco gerações e dividindo pelo total de cópias do gene. Para determinar a frequência de cada alelo nesta população, é fundamental conhecer os genótipos correspondentes aos genes (n e N). Assim, ao considerar que a frequência absoluta diz respeito ao número de ocorrências de um alelo n ou N nos genótipos, é possível definir a frequência absoluta de cada um desses alelos simplesmente contando suas diversas aparições.

A Tabela 3 exibe as contagens absolutas, as proporções relativas e a porcentagem de cada um dos dois alelos, sendo que o gene recessivo (n) corresponde ao padrão normal, enquanto o gene dominante (N) está associado à acondroplasia. A contagem absoluta se refere ao número total de vezes que um determinado alelo foi observado. Com base nessa contagem, é possível determinar a proporção relativa, que é calculada ao dividir a contagem absoluta pelo total de alelos presentes no grupo. Considerando que existem 40 genes no total, a proporção do alelo n é obtida ao dividir 29 por 40, resultando em 0,725. Assim, a frequência do alelo n é de 72,5%. Para o alelo N, a proporção é calculada como 11 dividido por 40, gerando um valor de 0,275, ou seja, 27,5%. Dessa forma, a soma total das proporções genéticas é igual a 1, ou 100%.

**Tabela 3. Frequências absolutas e relativas dos genes alelos observados nos diferentes padrões (Normal ou Acondroplasia) dos indivíduos integrantes da Figura 3 e Tabelas 1.**

Genes alelos	Frequência absoluta	Frequência relativa	%
n	29	0,725	72,5
N	11	0,275	27,5
<b>Total</b>	<b>40 alelos</b>	<b>1,000</b>	<b>100,0</b>

Agora, pense que, nesta família, os cruzamentos ocorrem de maneira aleatória, resultando em 200 descendentes. Com essas condições, segundo o princípio de Hardy-Weinberg, as proporções dos alelos permanecerão inalteradas. Assim, para calcular o número potencial de indivíduos que possuem a característica dominante, usaremos a letra p para representar a frequência do alelo N, enquanto o alelo n será simbolizado pela letra q. Se a frequência do alelo n é de 72,5% ou 0,725, então a frequência do alelo N será de 27,5% ou 0,275, uma vez que  $p + q = 1$ . A frequência dos heterozigotos é expressa por  $F(Nn) = 2pq$ , resultando em  $F(Nn) = 2 \times 0,275 \times 0,725$ . Assim, a frequência de heterozigotos é 0,39875, o que equivale a aproximadamente 39,875%. A frequência de homozigotos dominantes é calculada por  $F(NN) = p^2$ , resultando em  $F(NN) = (0,275)^2$ . Portanto, a frequência de homozigotos dominantes é 0,075625, correspondendo a cerca de 7,56%. A frequência de homozigotos recessivos é dada por  $F(nn) = q^2$ , levando a  $F(nn) = (0,725)^2$ . Assim, a frequência de homozigotos recessivos torna-se 0,525625, o que equivale a aproximadamente 52,56%. Portanto, segundo o teorema de Hardy-Weinberg e considerando as frequências genótípicas para uma população estimada em 200 indivíduos, espera-se que haja, respectivamente, 79,75 heterozigotos (Nn), 15,13 homozigotos dominantes (NN) e 105,12 homozigotos recessivos (nn). Segundo Hall (1988), a condição homozigótica geralmente não é compatível com a vida, resultando, em sua maioria, na morte precoce do recém-nascido devido à insuficiência respiratória, que é causada por uma caixa torácica pequena, além de problemas neurológicos provocados pela estenose cervicomedular.

De acordo com Pauli (2019) e Hoover-Fong & Scott (2020), existe uma chance de 50% de que um filho de alguém com acondroplasia herde uma versão alterada do gene FGFR3. Se ambos os pais forem portadores da condição, seus filhos têm 25% de probabilidade de apresentarem altura normal, 50% de chance de serem heterozigóticos para a acondroplasia, e 25% de chance de serem homozigóticos para a acondroplasia.

Na Figura 2, ao analisarmos a descendência de indivíduos heterozigotos com acondroplasia, notamos que os progenitores 1 e 2 da primeira geração, assim como os progenitores 7 e 8 da terceira geração, todos apresentando o fenótipo da acondroplasia, tiveram filhos considerados normais (o homem II.4 e a mulher IV.13, respectivamente). Esse fenômeno ocorre apenas quando os pais são heterozigotos (Nn) e transmitem o alelo recessivo à próxima geração. Assim, a probabilidade de um heterozigoto produzir um gameta com o alelo normal (n) é de  $\frac{1}{2}$  ou 50%. O alelo dominante (N) presente nos pais os categoriza como afetados, enquanto a homozigose recessiva nos descendentes resulta em um fenótipo normal (nn). Dessa forma, existem três genótipos possíveis: NN, Nn e nn. A homozigose dominante nos descendentes leva à expressão de um fenótipo não viável.

Segundo os autores Hogler & Ward (2020) e Fredwall et al. (2022), o fenótipo clínico da acondroplasia foi amplamente descrito e documentado ao longo de milhares de anos. Esse fenótipo inclui características como cabeça grande acompanhada de fâcies típicas, saliência frontal, hipoplasia da face média, tronco longo e estreito com acentuação da lordose lombar, encurtamento rizomérico dos membros, limitação na extensão do cotovelo, genu varum e mãos em formato de tridente (Figura 2). Além disso, Armstrong et al. (2022) destacaram que

indivíduos com esse fenótipo clínico frequentemente apresentam extensão limitada do cotovelo, dedos curtos, frouxidão nas articulações do quadril e joelho, além de arqueamento e fraqueza, como também ilustrado na Figura 2.

De acordo com Bhusal et al. (2020), Bucerzan et al. (2021) e Fredwall et al. (2021), os ossos formados por ossificação membranosa, como a abóbada craniana, maxila, mandíbula, clavícula e pelve, não apresentam alterações na acondroplasia. Características como o estreitamento do forame magno e um clivus curto são comuns e contribuem para a predisposição à estenose do canal vertebral craniocervical, aumentando o risco de compressão medular cervical. Na coluna vertebral, é observada uma redução no comprimento dos pedículos, recorte posterior das vértebras e diminuição da distância interpedicular, fatores que levam à estenose espinhal.

A acondroplasia, além de ser transmitida de acordo com o padrão ilustrado na Figura 2, pode surgir devido a mutações nos genes (ver Figura 1), mesmo que os pais não tenham essa alteração, ou seja, apresentem ambos os alelos normais (nn), sem variações para essa característica. No caso em questão, ao observar o heredograma na Figura 2, notamos que, quando um dos progenitores possui acondroplasia, a condição é transmitida como uma herança autossômica dominante (Figura 2). Assim, por se tratar de uma característica autossômica dominante, é possível observar sua segregação através das gerações na Figura 2, onde se confirma a presença de indivíduos afetados em todas as gerações, pois apenas um único alelo alterado é suficiente para que a característica se manifeste.

De acordo com os estudos de Pauli (2019), Legeai-Mallet e Savarirayan (2020), Wrobel et al. (2021) e Shediak et al. (2022), indivíduos com acondroplasia, independente do gênero, costumam apresentar estatura reduzida, desproporção entre o tronco e os membros, alterações na coluna vertebral, atraso no desenvolvimento motor, dificuldades respiratórias, entre outras características fenotípicas. Apesar dessas manifestações físicas, não há comprometimento das habilidades cognitivas (Figuras 2 e 3). Pesquisas indicam que essas condições podem estar associadas a mutações nas células espermáticas paternas, cuja ocorrência torna-se mais frequente à medida que os homens envelhecem.

Coi et al. (2019) e Foreman et al. (2020) relataram que a incidência de acondroplasia ocorre em aproximadamente 1 a cada 10.000 a 30.000 nascidos vivos por ano. Uma revisão sistemática detalhada da literatura, acompanhada de uma meta-análise publicada em 2020, estimou a prevalência mundial da acondroplasia ao nascimento em 4,73 casos por 100.000 nascimentos, o que equivale a cerca de 1 em cada 21.140 nascimentos. A prevalência global da condição é estimada em algo entre 1 e 9 indivíduos para cada 100.000 pessoas na população geral. O maior estudo epidemiológico populacional realizado na Europa, divulgado em 2019, calculou a prevalência em 3,72 casos por 100.000 nascimentos. Os resultados indicaram que a prevalência permaneceu estável ao longo do tempo, embora diferenças regionais tenham sido identificadas. Em particular, foram registrados índices mais altos de prevalência no Norte da África e Oriente Médio, com 34,31 casos por 100.000 nascimentos, e na África Subsaariana, com 12,60 casos por 100.000 nascimentos.

Os autores Waller et al. (2008) relataram que um fator de risco bem conhecido para gerar descendentes com uma mutação de novo é a idade paterna avançada, sendo que se acredita que a mutação ocorra durante a espermatogênese. Pais com 35 anos ou mais apresentam taxas significativamente maiores de descendentes afetados. Um risco aumentado de acondroplasia não está associado de forma independente à idade materna avançada.

Segundo Hunter et al. (1998); Hoover-Fong et al. (2021) a acondroplasia vai muito além das questões físicas, pessoas com essa condição enfrentam desafios diários que impactam tanto o corpo quanto a saúde mental, sendo elas: dores constantes, tanto em repouso quanto ao caminhar; fadiga e perda rápida de energia, que dificultam atividades simples; limitações de mobilidade, tornando desafiador alcançar objetos ou permanecer em pé por longos períodos, e

até mesmo cuidar da própria higiene pessoal, devido à desproporção entre os membros; sintomas de ansiedade e depressão, muitas vezes relacionados às dificuldades físicas e à convivência social.

Outro fato importante é que o indivíduo portador de acondroplasia exige atenção médica contínua desde a infância, não apenas por suas características físicas, mas pelas possíveis complicações associadas ao desenvolvimento. As crianças com a condição genética, precisam de acompanhamento especializado e multidisciplinar para prevenir e tratar intercorrências que podem surgir ao longo do crescimento, como alterações neurológicas, respiratórias e motoras. O cuidado precoce e individualizado é fundamental para garantir qualidade de vida e desenvolvimento adequado.

Nesse contexto, embora seja uma condição rara, é fundamental estudar a acondroplasia para possibilitar um acompanhamento apropriado e um tratamento eficaz. Isso permite antecipar potenciais complicações e abordá-las de maneira adequada, contribuindo para uma melhor qualidade de vida desses pacientes.

## CONCLUSÃO

Após a análise dos genótipos do grupo das pessoas integrantes, gerações I, II, III, IV e V, sem considerar o gênero, chegou-se à conclusão de que a acondroplasia é transmitida como uma característica dominante autossômica. Tanto homens quanto mulheres que têm acondroplasia só precisam herdar uma mutação genética para serem diagnosticados com a condição. Assim, se um dos pais tiver essa mutação, há uma probabilidade de 50% de que ele passe o gene para sua prole. Se ambos os pais apresentarem a condição, há 25% de chance de que ambos os genes sejam transmitidos ao filho, e a herança de ambas as mutações resulta em uma condição letal, uma vez que muitas crianças não sobrevivem ao nascimento ou o fazem por pouco tempo.

Nesse sentido, um indivíduo homocigoto para o alelo normal terá dois alelos normais (nn). Em contraste, um homocigoto para o alelo mutante terá dois alelos mutantes (NN) em razão da mutação. Já um indivíduo heterocigoto, que possui um alelo normal e um mutante, mostrará um gene dominante associado ao alelo mutado e um gene recessivo (Nn). Portanto, o alelo dominante presente nos genitores é o responsável por classificá-los como afetados, enquanto a homocigose recessiva nos filhos resulta em um fenótipo normal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARMSTRONG et al. Medical complications in children with achondroplasia. *Dev Med Child Neurol*, 2022; 64(8): 989-997.

BEIGUELMAN, B. A Interpretação Genética da Variabilidade Humana. Ribeirão Preto, SP: Editora SBG (Sociedade Brasileira de Genética), 2008. 152 p.

BELLUS, G. A.; HEFFERON, T. W.; ORTIZ DE LUNA, R. I.; HECHT, J. T.; HORTON, W. A.; MACHADO, M.; KAITILA, I.; MCINTOSH, I.; FRANCOMANO, C. A. A acondroplasia é definida por mutações G380R recorrentes do FGFR3. *Sou J Hum Genet*. Fevereiro de 1995; 56 (2):368-73.

BODENSTEINER J.B. Neurological Manifestations of Achondroplasia. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, v. 19, n. 12, p. 105, 2019.

BORGES-OSÓRIO, M. R.; ROBINSON, W. **Genética Humana**. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

BUCERZAN et al. Diagnostic, treatment and outcome possibilities in achondroplasia. *Med Pharm Rep*, 2021; 94(1): 22-24.

BHUSAL et al. Diagnosis of Achondroplasia at Birth: A Case Report. *JNMA J Nepal Med Assoc*, 2020; 58(222): 119-121.

CHURCHILL F.B. William Johannsen and the genotype concept. *J History of Biology* 7, 5-30. 1974.

COI, A.; SANTORO, M.; GARNE, E.; PIERINI, A.; ADDOR, M. C.; ALESSANDRI, J. L.; BERGMAN, J. E. H.; BIANCHI, F.; BOBAN, L.; BRAZ, P.; CAVERO-CARBONELL, C.; GATT, M.; HAEUSLER, M.; KLUNGSØYR, K.; KURINCZUK, J. J.; LANZONI, M.; LELONG, N.; LUYT, K.; MOKOROA, O.; MULLANEY, C.; NELEN, V.; NEVILLE, A. J.; O'MAHONY, M. T.; PERTHUS, I.; RANKIN, J.; RISSMANN, A.; ROUGET, F.; SCHAUB, B.; TUCKER, D.; WELLESLEY, D.; WISNIEWSKA, K.; ZYMAK-ZAKUTNIA, N.; BARIŠIĆ, I. Epidemiologia da acondroplasia: Um estudo de base populacional na Europa. *Am J Med Genet A*. setembro de 2019; 179 (9):1791-1798.

DEL PINO et al. Growth in achondroplasia, from birth to adulthood, analysed by the JPA-2 model. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2020; 33(12): 1589-1595.

FRADE, L. Y. T.; OLIVEIRA, J.; JESUS, J. A. L. Acondroplasia: diagnóstico clínico precoce. **Brasília Med**, v. 49, n. 4, p. 302-305, 2012.

FOREMAN et al. Birth prevalence of achondroplasia: A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Med Genet A*, 2020; 182(10): 2297-2316.

FREDWALL et al. Optimising care and follow-up of adults with achondroplasia. *Orphanet J Rare Dis*, 2022; 17(1): 318.

GENOME.GOV. Sobre a acondroplasia. [www.genome.gov/Genetic-Disorders/Acondroplasia](http://www.genome.gov/Genetic-Disorders/Acondroplasia). Publicado em 15 de julho de 2016.

GARCIA, E. A. C. **Biofísica**. 2ª Ed. São Paulo: Sarvier, 2015.

GRIFFITHS, A. J. F.; WESSLER, S. R.; LEWONTIN, R. C.; CARROLL, S. B.; DOEBLE, Y. J. Introdução a genética. [traduzido por Idilia Vanzellotti]. 10 edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

GOURINAT, A.; MAZEAUD, C.; HUBERT, J.; ESCHWEGE, P.; KOSCINSKI, I. Impacto da idade paterna nos resultados da tecnologia de reprodução assistida e na saúde da prole: uma revisão sistemática. *Andrology*. 2023;11(6):973-986. doi:10.1111/andr.13385

HALL, J. G. A história natural da acondroplasia. *Basic Life Sci.* 1988; 48 :3-9.

HOOVER-FONG, J. E.; CHEUNG, M. S.; FANO, V. Impacto da acondroplasia ao longo da vida: evidências atuais e perspectivas sobre a história natural. *ScienceDirect*. Publicado em 3 de fevereiro de 2021.

HOOVER-FONG, J. E.; ALADE, A. Y.; HASHMI, S. S. Estudo de História Natural da Acondroplasia (CLARITY): um estudo de coorte retrospectivo multicêntrico de acondroplasia nos Estados Unidos. *Nature News*. Publicado em 18 de maio de 2021.

HOGLER, W.; WARD, L. M. New developments in the management of achondroplasia. *Wien Med Wochenschr*, 2020; 170(5-6): 104-111.

HOOVER-FONG, J.; SCOTT, C. I.; JONES, M. C. COMITÊ DE GENÉTICA. Supervisão de saúde para pessoas com acondroplasia. *Pediatrics*. 2020 Jun; 145 (6)

HOOVER-FONG et al. Lifetime impact of achondroplasia: Current evidence and perspectives on the natural history. *Bone*, 2021; 146: 115872.

HUNTER, A. G.; BANKIER, A.; ROGERS, J.G.; SILLENCE, D.; SCOTT, C.I. Medical complications of achondroplasia: a multicentre patient review. **Journal of medical genetics**, v. 35, n. 9, p. 705–712, 1998.

JOHANNSEN W. The genotype conception of heredity. *American Naturalist* **45**, 129-159, 1911.

KIM et al. Anesthetic Considerations in Patients With Achondroplasia. *Cureus*, 2021; 13(6): e15832.

KUBOTA et al. Clinical Practice Guidelines for Achondroplasia. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2020; 29(1): 25-42.

LEGEAI-MALLET, L.; SAVARIRAYAN, R. Novel therapeutic approaches for the treatment of achondroplasia. *Bone*, 2020; 141: 115579.

LEIA, J. M. Acondroplasia. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews*®. Universidade de Washington; 2024.

LEIVA-GEA et al. Achondroplasia: Update on diagnosis, follow-up and treatment. *An Pediatr (Engl Ed)*, 2022; 97(6): 1-11.

MCDONALD, E. J.; DE JESUS, O. Acondroplasia . In: *StatPearls* . StatPearls Publishing; 2024.

NUSSBAUM, R. L.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. *Genética Médica*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

PAULI, R. M. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis*, 2019; 14(1):1.

PAULI, R. M. Acondroplasia: uma revisão clínica abrangente. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Jan 03; 14 (1):1.

PEREIRA, E. Achondroplasia. ORPHANET, set, 2019.

PIERCE, B. A. **Genética: um enfoque conceitual**. Tradução Beatriz Araujo do Rosário. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

SHIANG, R.; THOMPSON, L. M.; ZHU, Y. Z.; IGREJA, D. M.; FIELDER, T. J.; BOCIAN, M.; WINOKUR, S. T.; WASMUTH, J. J. Mutações no domínio transmembrana do FGFR3 causam a forma genética mais comum de nanismo, a acondroplasia. *Célula*. 29 de julho de 1994; 78 (2):335-42.

SHEDIAC et al. Experiences of children and adolescents living with achondroplasia and their caregivers. *Mol Genet Genomic Med*, 2022; 10(4): e1891.

UEMURA, S.T.; GONDO, S.; HAIK, L.; WANDERLEY, M.T.; BUSSADORI, S.K. Acondroplasia – Relato de caso clínico. *J Bras Odontopediatr Odontol Bebê*, Curitiba, v. 5, n. 27, p. 410-414, set./out. 2002.

WALLER, D. K.; CORREA, A.; VO, T. M.; WANG, Y.; HOBBS, C.; LANGLOIS, P. H.; PEARSON, K.; ROMITTI, P. A.; SHAW, G. M.; HECHT, J. T. A prevalência populacional de acondroplasia e displasia tanatofórica em regiões selecionadas dos EUA. *Am J Med Genet A*. 2008 Sep 15; 146A (18):2385-9.

WROBEL et al. Advantages and Disadvantages of Different Treatment Methods in Achondroplasia: A Review. *Int J Mol Sci*, 2021; 22(11): 5573.

WYNN, J.; KING, T. M.; GAMBELLO, M.J.; WALLER, D.K.; HECHT, J.T. Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up. *American Journal of Medical Genetics*. Part A, v. 143A, n. 21, p. 2502–2511, 2007.

ZAHA, A.; FERREIRA, H. B.; PASSAGLIA, L. M. P. **Biologia molecular básica**. 5ª ed. Porto Alegre (RS): ARTMED, 2014.