



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**Acondroplasia e Suas Implicações Neurocirúrgicas
em uma Série de Casos Pediátricos**

Flávia de Abreu Alves

**Rio de Janeiro
Maio de 2018**



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

Acondroplasia e Suas Implicações Neurocirúrgicas

em uma Série de Casos Pediátricos

Flávia de Abreu Alves

Tese apresentada à Pós-
graduação em Pesquisa Aplicada a
Saúde da Mulher e da Criança,
como parte dos requisitos para
obtenção do título de Mestre em
Ciências

Orientadora: Dafne Dain Gandelman Horovitz

Co-Orientador: José Francisco Manganelli Salomão

**Rio de Janeiro
Maio de 2018**

Alves , Flavia de Abreu .

Acondroplasia e Suas Implicações Neurocirurgicas em uma Série de Casos Pediátricos / Flavia de Abreu Alves . - Rio de janeiro, 2018.
103 f.; il.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2018.

Orientadora: Dafne Dain Gandelman Horovitz.

Co-orientador: José Francisco Manganelli Salomão.

Bibliografia: Inclui Bibliografias.

1. Acondroplasia . 2. Compressão Cervicomedular. 3. Estenose de Forame Magno. 4. Neurociurgia . 5. Hidrocefalia . I. Título.

Agradecimentos

Agradeço a todos que tornaram esse trabalho possível de alguma forma. Em especial:

A Dra. Dafne Dain Gandelman Horovitz, pela orientação, pelas críticas e sugestões durante a realização do estudo. Por ter compreendido o meu ponto de vista e o quanto esse trabalho era importante, de forma pessoal.

Ao Dr. José Francisco Manganelli Salomão, co-orientador desse estudo e chefe do Serviço de Neurocirurgia Pediátrica do Instituto Fernandes Figueira. Exemplo profissional e pessoal. Obrigada pelo acolhimento, pelos ensinamentos na prática neurocirúrgica diária, e, novamente, por ter aceitado essa tarefa árdua e por todas as incansáveis correções.

Ao Dr. Antônio Rosa Bellas e a Dra. Tatiana Protzenko Cervante, agradecimentos eternos por terem acreditado em mim e no trabalho. Pela paciência e amizade que foram além da sala cirúrgica.

Aos setores de Radiologia, Genética Médica e Neurocirurgia Pediátrica, sem essa colaboração o estudo não teria sido possível.

Ao CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, pela bolsa concedida. À minha turma de pesquisa, por deixar a caminhada mais leve.

E, finalmente, à minha família, que não me deixou desistir e por entender a minha ausência em feriados e festas e a importância em concluir esse mestrado. Em especial, um agradecimento a minha irmã, Thaís Alves e ao meu sobrinho, Cauã Alves. Vocês foram o norte e a razão desses dois anos de estudo.

Lista de Abreviaturas e Siglas

A	Adenina (Base nitrogenada)
AP	Ântero-posterior
Arg	Arginina (Aminoácido essencial)
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ANAERJ	Associação de Nanismo do Estado do Rio de Janeiro
BiPAP	<i>Bilevel Positive Pressure Airway</i> ; Pressão Aérea Positiva em 2 níveis
C	Citosina (Base nitrogenada)
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i> ; Centro para Prevenção e Controle de Doenças
CF	Corno Frontal
CO	Corno Occipital
C1	Primeira Vértebra Cervical (Atlas)
C2	Segunda Vértebra Cervical (Áxis)
DBP	Diâmetro Biparietal
DI	Diâmetro Interno
DJCC	Descompressão da Junção Craniocervical
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i> ; Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio Padrão
DVE	Derivação Ventricular Externa
DVP	Derivação Ventriculo-peritoneal
EFM	Estenose do Forame Magno
FDA	<i>Food And Drug Administration</i> (Agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos. É responsável pela proteção e promoção de saúde pública – Equivalente a ANVISA no território nacional).
FGF	<i>Fibroblast Growth Factor</i> ; Fator de Crescimento dos Fibroblastos
FGFR3	<i>Fibroblast Growth Factor Receptor 3</i> ; Receptor 3 do Fator de Crescimento dos Fibroblastos
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FM	Forame Magno
G	Guanina (Base nitrogenada)
Gly	Glicina (Aminoácido essencial)
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HIC	Hipertensão Intracraniana
IFF	Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira
JCC	Junção Craniocervical
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LL	Látero-lateral
MMII	Membros Inferiores
MMSS	Membros Superiores
MRC	<i>Medical Research Council</i> ; Conselho de Pesquisas Médicas

NINDS	<i>National Institute of Neurological Disorder and Stroke Scale</i> ; Escala do Instituto Nacional de Desordens Neurológicas e Acidentes Vasculares Cerebrais.
PC	Perímetro Cefálico
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> ; Reação em cadeia pela polimerase
PIC	Pressão Intracraniana
PSG	Polissonografia
PVJ	Pressão Venosa Jugular
PVSS	Pressão Venosa do Seio Sagital
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
TC	Tomografia Computadorizada
TVE	Terceiroventriculostomia Endoscópica
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Sumário dos Testes Moleculares Usados na Acondroplasia.....	22
Tabela 2 - Dados Demográficos E Clínicos (N=31).....	44
Tabela 3 - História Familiar Positiva Para Acondroplasia.....	46
Tabela 4 - Idade no Parto	46
Tabela 5 - Perímetro Cefálico.....	47
Tabela 6 - Medidas do Forame Magno e C1 na Tomografia Computadorizada (Janela para Encéfalo).....	48
Tabela 7 - Medidas do Forame Magno na Tomografia Computadorizada	48
Tabela 8 - Comparação Dos Diâmetros Transverso E Sagital Do Forame Magno Nas Duas Janelas Da Tomografia.....	49
Tabela 9 - Concordância Intragrupos das Medidas de Forame Magno na Tomografia Computadorizada Janela Óssea x Janela para Encéfalo.....	50
Tabela 10 - Medidas de Forame Magno na Ressonância Magnética.....	50
Tabela 11 - Medidas do Forame Magno para Pacientes Cirúrgicos e Não Cirúrgicos	51
Tabela 12 - Concordância Intragrupos das Medidas de Forame Magno (Sagital) na RNM nas Ponderações T1 e T2	51
Tabela 13 - Comparação entre o Forame Magno na RNM Pré e Pós Cirurgia .	52
Tabela 14 - Comparação entre o Forame Magno na TC Pré e Pós Cirurgia para Descompressão	52
Tabela 15 - Medidas de CF/DI e Índice de Evans na TC e RNM Pré Operatória	53
Tabela 16 - Distribuição do Volume Ventricular por Faixas de Acordo com seus Índices na TC e RNM	53
Tabela 17 - Dados Clínicos dos Pacientes Cirúrgicos	55
Tabela 18 - Hemotransfusão.....	56
Tabela 19 - Tempo de Internação	56

Lista de Figuras

Figura 1 - Série de Imagens Radiográficas.....	23
Figura 2 - Fenótipo Acondroplásico em Diferentes Idades	24
Figura 3 - Ilustração Artística.....	26
Figura 4 - Separação e Ressegmentação na Junção Craniocervical.....	27
Figura 5 - Medidas na Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética	37
Figura 6 - Imagens da Medida do Forame Magno no Paciente Acondroplásico na Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada.....	38
Figura 7 - Posicionamento e Incisão Cirúrgica.....	40
Figura 8 - Anatomia Cirúrgica.....	41
Figura 9 - Aspecto Pós Cirúrgico.....	41
Figura 10 - Imagens da Tomografia Computadorizada Pré-operatória.....	57
Figura 11 - Imagens de Ressonância Magnética Pré e Pós-operatória.....	58
Figura 12 - Imagens de Ressonância Magnética Pré-operatória.....	59
Figura 13 - Imagens de Ressonância Magnética Pós-operatória.....	59
Figura 14 - Tomografias Computadorizadas Mostrando A Diferença Do Forame Magno Entre Os Indivíduos Acondroplásicos E Não Acondroplásicos	63
Figura 15 - Curva de Perímetro Cefálico Masculino.....	96
Figura 16 - Curva de Perímetro Cefálico Feminino.....	97
Figura 17 - Gráficos de Hecht para Diâmetros do Forame Magno.....	98

“Acima de tudo e abaixo de todos
sou anão.
Até mesmo ‘acima’ do meu banco
ou quieto no meu canto
continuo pequeno cidadão.

E anão nada mais é que um ser gigante por dentro.
Alguém que esqueceu de crescer por fora,
que inverteu o sentido e o significado
de vir e ir embora,
de crer e de ser
de crescer.

Todos crescem, menos nós.
Cordas infindas em nós
somos eternamente imensos
em prosas, ‘in-versus’.

Não vejo diferença entre os anões e os demais.
A não ser os banais.
A não ser a indiferença de ser grande.
Anão: ser Gigante.

Portanto, (gig)antes de mais nada,
(gig)antes de qualquer coisa,
adiante e diante do mundo
somos
gigAntes de tudo
como todos.”

Resumo

Introdução: A acondroplasia é causada por uma mutação no gene *FGFR3*, sendo uma das formas mais comuns de displasia esquelética. Sua incidência é de 1 a cada 10.000 a 30.000 nascidos vivos. Alguns casos podem desenvolver complicações neurocirúrgicas que podem levar ao óbito.

Objetivos: Descrever as principais intercorrências neurocirúrgicas nos pacientes acondroplásicos bem como estabelecer a frequência e as manifestações da estenose de junção craniocervical e da hidrocefalia nos pacientes acompanhados num centro de referência entre janeiro de 2015 e dezembro de 2017.

Materiais e Métodos: Estudo observacional de 31 pacientes, retrospectivo para os dois primeiros casos e prospectivo para os 29 casos seguintes. O estudo foi conduzido de forma a identificar e analisar os fatores de risco associados a estenose de canal cervical por compressão do forame magno e a hipertensão intracraniana na hidrocefalia. Os dados foram coletados através de ficha própria preenchida durante consulta médica no ambulatório de Neurocirurgia do Instituto Fernandes Figueira/ Fiocruz e através da revisão dos prontuários da mesma instituição. Foram analisadas variáveis relacionadas ao diâmetro do forame magno e dos ventrículos cerebrais na tomografia computadorizada e na ressonância magnética, necessidade de cirurgia para descompressão da junção craniocervical ou terceiroventriculostomia endoscópica, exame físico e neurológico e fatores relacionados a história familiar.

Resultados: Dos 31 pacientes do estudo, sete foram submetidos a cirurgia de descompressão craniocervical por apresentarem sinais de sofrimento medular e alteração dos reflexos tendinosos. Não encontramos relação significativa entre o diâmetro ventricular e sinais de hidrocefalia nos pacientes estudados. A terceiroventriculostomia endoscópica foi realizada com sucesso em uma paciente que apresentou alterações de fundo de olho com edema de papila óptica, hipertensão arterial e crises convulsivas.

Conclusões: Apesar da amostra reduzida de 31 pacientes, os achados foram compatíveis com a literatura. As complicações neurocirúrgicas mais frequentes encontradas nos pacientes acondroplásicos da série foi a estenose de junção craniocervical em 22,5% dos casos e a hidrocefalia em 3,2%. O diâmetro do forame magno esteve diretamente relacionado aos sintomas de compressão medular nos pacientes desta série. A complicação cirúrgica evitável mais frequente foi a abertura dural acidental. A terceiroventriculostomia endoscópica foi realizada em um único paciente e observamos que o diâmetro ventricular não deve ser utilizado como parâmetro para indicação de cirurgia para derivação ventricular nesses pacientes pois a maioria deles apresenta macrocefalia devido à ventriculomegalia.

Palavras-chave: Acondroplasia, Compressão Cervicomedular, Hidrocefalia, Estenose de Forame Magno, Neurocirurgia

Abstract

Introduction: Achondroplasia is caused by a mutation of the *FGFR3* gene and is one of the most common forms of skeletal dysplasia. Its incidence is one for every 10,000 to 30,000 born alive. Some cases may develop neurosurgical complications that can lead to death.

Objectives: To describe the main neurosurgical complications in patients with achondroplasia as well as to establish the frequency and manifestations of craniocervical junction stenosis and hydrocephalus in patients followed up in a reference center between January 2015 and December 2017.

Materials and Methods: Observational study of 31 patients, retrospective for the first two cases and prospective for the remaining 29 cases. The study was conducted to identify and analyze the risk factors associated with cervical canal stenosis by compression of the foramen magnum and intracranial hypertension in the hydrocephalus. The data were collected through study specific records filled during medical consultation in the neurosurgery clinic of the Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz and through the revision of the records of the same institution. Variables related to the diameter of foramen magnum and cerebral ventricles were analyzed in computerized tomography and magnetic resonance imaging, necessity of surgery for decompression of the craniocervical junction or endoscopic third ventriculostomy, physical, neurological examination and factors related to family history.

Results: Among the 31 patients in the study, seven underwent craniocervical decompression surgery after displaying signs of medullary suffering and alteration of tendon reflexes. We did not find a meaningful relationship between the ventricular diameter and the signs of hydrocephalus in the patients studied. Endoscopic third ventriculostomy was performed on one patient, successfully, that presented alterations of eye background with optic papilla edema, arterial hypertension, and convulsive crises.

Conclusions: Despite the reduced sample of 31 patients, the findings were compatible with the literature. The most frequent neurosurgical complications found in patients with achondroplasia in the series were craniocervical junction stenosis in 22.5% of cases and hydrocephalus at 3.2%. The diameter of the foramen magnum was directly related to the symptoms of spinal cord compression in the patients of this series. The most frequent avoidable surgical complication was the accidental dural opening. Endoscopic third ventriculostomy was performed on a single patient and we observed that the ventricular diameter should not be used as a parameter for indication of ventricular shunt surgery in these patients because most of them presents macrocephaly due to ventriculomegaly.

Key words: Achondroplasia, Cervicomedular Compression, Hydrocephalus, Foramen Magnum Stenosis, Neurosurgery

Sumário

Agradecimentos	IV
Lista de Abreviaturas e Siglas	V
Lista de Tabelas	VII
Lista de Figuras.....	VIII
Resumo.....	X
Abstract	XI
1) Introdução.....	14
2) Justificativa.....	15
3) Objetivos	17
Objetivo Geral.....	17
Objetivos Específicos.....	17
4) Referencial Teórico.....	18
Fundamentação Histórica	18
Fisiopatologia do Crescimento Ósseo e <i>FGFR3</i>	19
Genética e Testes Moleculares	21
Diagnóstico	22
Descrição Clínica	24
Anatomia e Embriologia da Junção Craniocervical.....	26
Estenose de Forame Magno.....	29
Sinais e Sintomas Da Estenose de Forame Magno	30

Aumento do Espaço Subaracnóideo, Hidrocefalia, Ventriculomegalia e Macrocefalia.....	30
Sinais e Sintomas de Hipertensão Intracraniana.....	32
5) Hipótese.....	33
6) Material e Métodos	34
Técnica Cirúrgica Para Descompressão Craniocervical	39
Análise Estatística.....	41
7) Aspectos Éticos.....	43
8) Resultados.....	44
9) Discussão.....	60
10) Conclusões.....	76
Referências	77
Apêndice 1: TCLE.....	88
Apêndice 2: Ficha de Coleta de Dados	92
Anexo 1: Curva de Perímetro Cefálico Masculino.....	96
Anexo 2: Curva de Perímetro Cefálico Feminino	97
Anexo 3: Gráficos de Hecht para diâmetro do Forame Magno.....	98
Transverso:	98
Anexo 4: Parecer CEP.....	99
Apreciação 1:.....	99
Apreciação 2:.....	102

1) Introdução

A acondroplasia é a forma mais comum de displasia esquelética em seres humanos, com estimativa de ocorrência de 1 a cada 10.000 a 30.000 nascidos vivos ^(1,2). A condição é causada por mutação no gene 3 do receptor do fator de crescimento de fibroblastos (*FGFR3*), sendo este de herança autossômica dominante com penetrância completa. Aproximadamente 80% das ocorrências não são herdadas, e sim devido a novas mutações no gene ⁽³⁾. Dentro do espectro clínico da doença encontramos a redução dos ossos longos, face hipoplásica com bossa frontal, pedículos vertebrais reduzidos, estenose dos forames da base do crânio, entre outros ⁽³⁻⁶⁾. A estenose de forame magno (EFM) e a ventriculomegalia, por vezes hidrocefalia sintomática, manifestam-se durante a infância, enquanto a estenose de canal lombar se torna sintomática geralmente na vida adulta ^(7,8).

Relatos de sua história natural incluem múltiplas complicações: atraso motor, hipotonia, alterações da curvatura vertebral, otite média recorrente com perda auditiva, apneia do sono e morte súbita ⁽⁹⁻¹²⁾. Porém, a apneia nos bebês acondroplásicos, devido a compressão no nível do forame magno (FM), pode levar a um desfecho fatal ⁽¹³⁻¹⁶⁾. Os estudos de Pauli *et al.* 1984 e Hecht *et al.* 1987 confirmam os riscos elevados de morte súbita associados a EFM e que tais riscos persistem na idade adulta levando a redução da expectativa de vida ^(14,15,17,18).

2) Justificativa

As complicações neurocirúrgicas são mais frequentes do que previamente consideradas em crianças com acondroplasia. Os estudos nos mostram diferentes protocolos nos últimos anos, que variaram desde o tratamento agressivo da ventriculomegalia com o uso de derivações liquóricas, até o reconhecimento de sua fisiopatologia como entidade autolimitada em sua grande maioria. Houve também uma mudança no enfoque da investigação de lesões cervicais decorrentes da EFM, com múltiplos desdobramentos e uma tendência atual ao seguimento intensivo e intervenção cirúrgica ^(19,20).

A evolução tecnológica dos últimos anos teve um impacto direto na aquisição de imagens (com o advento da tomografia computadorizada (TC) e da ressonância nuclear magnética (RNM)). Isso nos permitiu um olhar mais cauteloso sobre a criança acondroplásica e suas possíveis complicações. Essas duas facilidades diagnósticas associadas à eletroneuromiografia e a polissonografia (PSG) nos proporciona uma investigação mais criteriosa do paciente acondroplásico. Hoje o diagnóstico da EFM e da hidrocefalia é mais precoce, sendo possível uma intervenção cirúrgica, se necessário. O tratamento efetivo deve ser imediato, na tentativa de reduzir ao mínimo as “mortes evitáveis” (aquelas cujo diagnóstico precoce poderia evitar o óbito), melhorar a qualidade de vida e reverter sinais e sintomas.

Para os diversos especialistas envolvidos, dentre eles, pediatras, ortopedistas, geneticistas, anestesistas e neurocirurgiões, é de suma importância o conhecimento e reconhecimento da acondroplasia. Por ser uma condição de alta prevalência em nosso meio com desdobramentos graves e risco iminente de morte, o profissional em questão

deverá saber reconhecer a doença e seus possíveis desfechos além de referenciar ou intervir, sempre que necessário.

3) Objetivos

Objetivo Geral

Descrever as principais intercorrências neurocirúrgicas em pacientes acondroplásicos acompanhados no Instituto Fernandes Figueira - Fundação Oswaldo Cruz (IFF / Fiocruz).

Objetivos Específicos

1. Estabelecer a frequência e as manifestações da estenose craniocervical no grupo de pacientes estudados.
2. Identificar e descrever as complicações da cirurgia de descompressão craniocervical.
3. Estabelecer a frequência e as manifestações da hidrocefalia no grupo de pacientes estudados.

4) Referencial Teórico

Fundamentação Histórica

A acondroplasia é uma das formas mais comuns de nanismo. É uma condição reconhecida há séculos, sendo observada em ilustrações de arte advindas do Egito Antigo, Grécia e Roma. Devido ao clima seco e quente e dos processos de mumificação, o Egito é a maior fonte de informação sobre a acondroplasia no mundo antigo. Diversos egiptologistas e pesquisadores concluíram que as pessoas com nanismo eram respeitadas e sua condição não era interpretada como uma deficiência na época. Eles eram empregados como joalheiros, assistentes pessoais, treinadores de animais, animadores e dançarinos. Inclusive, há relatos de vários anões pertencentes à "elite dos faraós" que tiveram um enterro pródigo em locais próximos às pirâmides. Havia dois deuses anões: *Ptah*, que era associado ao rejuvenescimento e *Bes*, protetor da sexualidade, parto, mulheres e crianças ⁽²¹⁾. Sua denominação (*a* = privação, *chóndros* = cartilagem e *plásis* = formação) tem origem grega e relaciona a fisiopatologia da doença com o crescimento ósseo linear das cartilagens. Ela deve ser distinguida de outras formas de baixa estatura com desproporção óssea, muitas delas confundidas com a doença em questão ⁽¹⁶⁾.

A sua prevalência varia de 1 em cada 10.000 - 30.000 nascidos vivos, e, apesar da maioria dos pacientes evoluir de forma saudável, a vigilância para detecção precoce das complicações associadas à doença óssea tem se tornado mandatória, bem como o conhecimento de possíveis intercorrências. Uma abordagem antecipatória pode reduzir significativamente a morbidade e a mortalidade dos pacientes ⁽²²⁾.

Os primeiros relatos de "morte súbita" em uma série de casos de pacientes acondroplásicos após o nascimento datam do início dos anos de 1980, e vêm posterior a descrição das alterações de base de crânio por Yang *et al.* (1977). Os estudos de Bland e

Emery e de Pauli *et al.* foram os primeiros a descrever séries de casos que chamavam a atenção para este fenômeno clínico, alegando que, além da “morte súbita do lactente”, outras causas poderiam estar relacionadas ao próprio fenótipo acondroplásico ^(9,13,15).

Fisiopatologia do Crescimento Ósseo e *FGFR3*

Há dois tipos de ossificação conhecidos: membranosa e endocondral. Na base do crânio temos como ossificação primária o tipo endocondral. Na placa de crescimento, a ossificação endocondral ocorre em duas etapas. Na primeira etapa, a cartilagem hialina é utilizada como um molde e não sofre qualquer alteração em sua morfologia. Essa região corresponde à zona de repouso. Logo após os condrócitos rapidamente se dividem e formam colunas paralelas de células achatadas no sentido longitudinal do osso, formando a zona de cartilagem seriada ou zona de proliferação. Em seguida, a cartilagem hialina sofre modificações: ocorre a hipertrofia dos condrócitos, redução da matriz cartilaginosa a finas trabéculas e os condrócitos entram em apoptose. Esta é a zona de cartilagem hipertrófica. Posteriormente, ocorre a mineralização da cartilagem hialina e o término da apoptose dos condrócitos, levando ao surgimento da zona de cartilagem calcificada ⁽²³⁻²⁵⁾.

Na segunda etapa, as cavidades anteriormente ocupadas pelos condrócitos sofrem invasão de capilares sanguíneos e de células osteogênicas. Essas células se diferenciam em osteoblastos, que irão depositar matriz óssea sobre as trabéculas de cartilagem calcificada. Assim, onde havia tecido cartilaginoso, surge tecido ósseo. A matriz óssea calcificada aprisiona os osteoblastos, que são transformados em osteócitos. O tecido ósseo aparece na zona de ossificação endocondral ^(24,25).

O centro de ossificação descrito acima é chamado de centro primário de ossificação e está localizado na diáfise. Mais tarde, é formado um centro secundário em cada epífise. Quando o tecido ósseo ocupa as epífises, ocorre a redução do tecido cartilaginoso limitando-se a duas regiões: a cartilagem articular e o disco epifisário, responsável pelo crescimento longitudinal do osso. O que determina a parada do crescimento dos ossos longos é o desaparecimento do disco epifisário por ossificação que ocorre aproximadamente aos 20 anos de idade ⁽²⁵⁾.

Em humanos, os *FGFRs* representam uma família de 4 receptores tirosino kinase (*FGFR 1-4*) que se ligam aos fatores de crescimento dos fibroblastos (*FGF*) com afinidade variável. Os *FGFs* consistem em uma família de 18 fatores de crescimento de fibroblastos em mamíferos que estão organizados em 6 subfamílias. Quando ocorrem mutações de ganho ou de perda de função tanto nos *FGFs* quanto nos seus receptores, podem ocorrer diversas doenças, dentre elas a acondroplasia ⁽²⁶⁾.

É sabido que 98% de todos os casos de acondroplasia são devido à mutação no G380R, no domínio transmembrana do *FGFR3*. Ele é conhecido como um regulador negativo de crescimento dos ossos longos, estando o mesmo com alta expressão nas placas de crescimento dos condrócitos, desempenhando um papel crítico na diferenciação dos mesmos ^(27,28).

A mutação no *FGFR3* resulta em ativação da supressão da proliferação (efeito dominante negativo) e altera a diferenciação hipertrófica da placa de crescimento dos condrócitos, levando ao fenótipo acondroplásico ^(27,28).

Genética e Testes Moleculares

A acondroplasia é uma condição geneticamente determinada, de herança autossômica dominante na qual ocorre uma mutação na região 4p.16.3 no braço longo do cromossomo 4, no gene *FGFR3*. As mutações mais frequentemente observadas são: “*c.1138G>A (p.Gly380Arg)*”, na qual há substituição de uma base G (guanina) para A (adenina), levando à troca do aminoácido glicina (Gly) por arginina (Arg) em aproximadamente 98% dos casos; e a mutação “*c.1138G>C (9p.Gly380Arg)*” (troca da base guanina por citosina) que ocorre em 1% dos casos ⁽³⁾. Essas mutações pontuais se dão no nucleotídeo 16081 do ácido desoxirribonucleico (DNA) genômico (p.G380R), mas também podem ocorrer mutações em g.15980 (p.G346E) e g.16076 (p.G375C) ⁽²⁷⁾.

A doença ocorre como primeiro caso na família (mutação “*de novo*”) em 80% dos casos. O restante das ocorrências (aproximadamente 20%) é herdado de um dos progenitores com acondroplasia. O indivíduo acondroplásico transmite o gene que determina a condição para 50% de sua prole. Nas situações em que ambos progenitores têm acondroplasia há a probabilidade de 25% da doença se manifestar de forma homozigota para o recém-nascido. Pacientes acondroplásicos homozigotos usualmente morrem no primeiro ano de vida devido a alterações esqueléticas graves: membros significativamente mais curtos, diminuição da caixa torácica e redução do FM ^(15,29).

O diagnóstico molecular pode ser efetuado a partir da extração de sangue periférico ou do cordão umbilical, seguida de amplificação do DNA pela técnica de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase), sequenciamento e análise das sequências obtidas (Tabela 1).

Tabela 1- Sumário dos Testes Moleculares Usados na Acondroplasia

Gene	Método de Teste	Mutação Detectada	Frequência de Detecção de Mutação pelo Método de Teste
<i>FGFR3</i>	Análise da mutação marcada	c.1138G>A (p.Gly380Arg)	~98%
		c.1138G>C (p.Gly380Arg)	~1%
	Análise de uma sequência de exons selecionados	Variante na sequência de exons selecionados	Incluem as duas mutações detectadas pela análise de mutação marcada
	Análise por sequenciamento	Análise sequencial de variantes nos genes	>99%

*Conforme Pauli RM. *Achondroplasia*. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., organizadores. *GeneReviews® University of Washington, Seattle; 1993 (3)*

Diagnóstico

O diagnóstico da acondroplasia se baseia em achados clínicos e radiológicos, sendo muitas vezes possível já detectar as alterações esqueléticas ainda na gestação. Eles foram bem definidos por Langer *et al.*^(30,31). Diante de dúvidas em relação ao tipo de nanismo, os testes moleculares devem ser utilizados⁽³⁾.

Os achados radiológicos em crianças incluem (Figura 1):

- Ossos tubulares robustos e pequenos
- Distância interpeduncular na região sacra em forma triangular, “de seta”
- Osso ilíaco arredondado
- Acetábulo horizontalizado

As alterações clínicas na acondroplasia envolvem (Figura 2):

- Baixa estatura
- Encurtamento proximal de pernas e braços com pele redundante nos membros
- Limitação da extensão dos cotovelos

- Configuração dos dedos das mãos em “tridente”
- *Genu varum* (joelhos arqueados)
- Cifose tóraco-lombar na infância
- Lordose lombar exagerada, que se desenvolve quando a criança inicia a deambulação
- Macrocefalia com bossa frontal
- Retração do terço médio da face
- Depressão do osso nasal

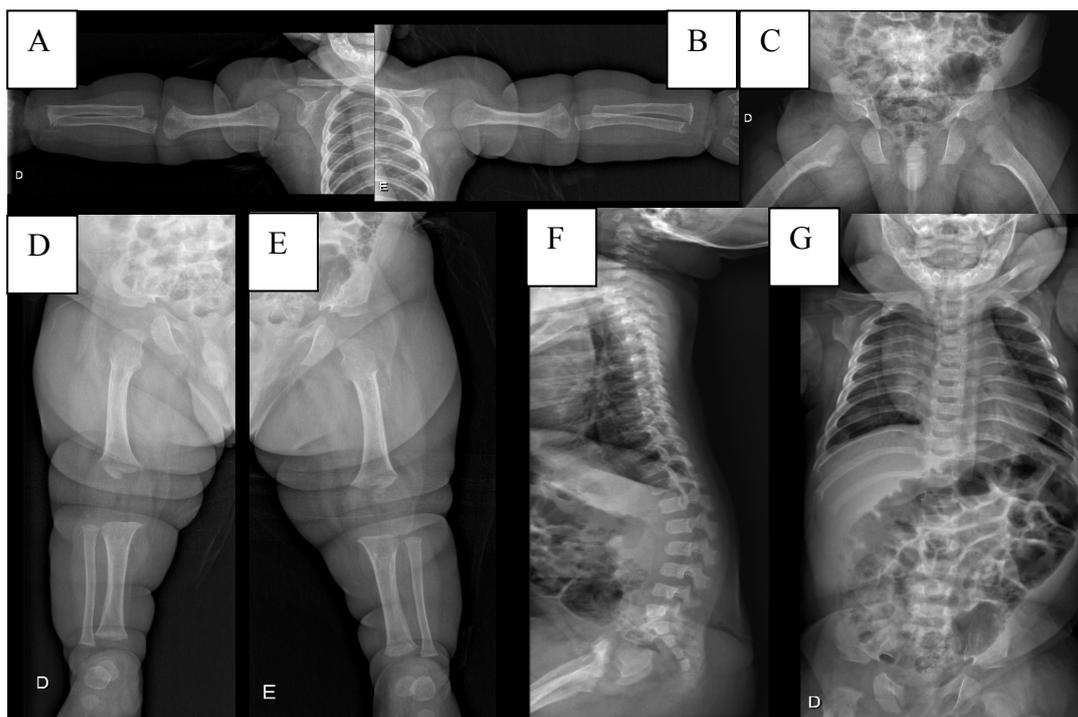


Figura 1 - Série de imagens radiográficas evidenciando as múltiplas alterações evidentes ao RX na Acondroplasia. A e B: encurtamento dos ossos longos do braço e antebraço; C: osso ilíaco arredondado e horizontalização do acetábulo; D e E: encurtamento dos ossos longos de perna e coxa; F e G: coluna vertebral em visão perfil e AP; observar a diminuição da distância interpeduncular e acentuação da lordose lombar.



Figura 2 - Fenótipo Acondroplásico em Diferentes Idades. Em A: bebê recém nato; B: lactente com 3 meses de vida e C: criança com 2 anos de idade.

Descrição Clínica

O defeito molecular da acondroplasia causa uma diminuição da taxa de formação óssea endocondral, resultando em redução dos ossos longos com tronco de tamanho normal, baixa estatura (média para homens $131\pm 5,6$ cm; para mulheres, $124\pm 5,9$ cm), pernas arqueadas, cifose ou lordose, além de estenose do canal vertebral. Adicionalmente, esses pacientes possuem um aumento do perímetro cefálico (PC), fronte proeminente, hipoplasia de terço médio da face, alterações da base do crânio resultando em EFM e alterações na dinâmica do fluxo venoso cerebral ⁽³⁾. A hipotonia é comum durante a infância e um dos principais fatores do atraso no desenvolvimento motor ⁽³²⁾. As articulações são hiperextensíveis e as mãos pequenas. Essas crianças estão sujeitas a deformidades cifóticas do arcabouço vertebral e suscetíveis a forças compressivas em

vários níveis do neuroeixo, as quais podem culminar em: hidrocefalia, compressão cervicomedular, estenose de canal cervical e lombar, siringomielia e instabilidade vertebral ^(8,33).

A obesidade é um dos maiores problemas na acondroplasia e o ganho de peso excessivo se manifesta ainda na infância ⁽³⁴⁾. Em adultos, o ganho ponderal pode contribuir para alterações inespecíficas articulares e até mesmo se associar à mortalidade precoce por complicações cardiovasculares ⁽¹⁴⁾.

Na infância, a hipotonia leve a moderada é habitual e a aquisição dos marcos do desenvolvimento é atrasada com padrões atípicos. É relevante ressaltar que as crianças possuem dificuldades em sustentar a cabeça devido à hipotonia associada à macrocrania ^(3,14,35,36).

A inteligência é normal, exceto se houver algum acometimento do encéfalo por outras diferentes razões. A macrocefalia ocorre na maioria dos indivíduos acometidos pela acondroplasia, porém temos que diferenciá-la da hidrocefalia, que requer tratamento em menos de 5% dos casos ⁽³⁾.

Essa enfermidade é uma das formas mais comuns de displasia esquelética e se enquadra na classificação de doença rara*. Seu estudo é importante para o conhecimento e formação dos neurocirurgiões gerais e principalmente pediátricos, os quais, provavelmente, terão contato com a doença em algum momento durante sua prática clínica.

* Segundo a Portaria 199/2014 (Gabinete do Ministro/Ministério da Saúde), que constitui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) “(...) considera-se doença rara aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos(…)”

O acompanhamento do paciente acondroplásico deverá ser multidisciplinar e os cuidados antecipatórios, como um exame físico neurológico cuidadoso, TC, RNM e PSG quando disponíveis, são extremamente importantes.

Anatomia e Embriologia da Junção Craniocervical

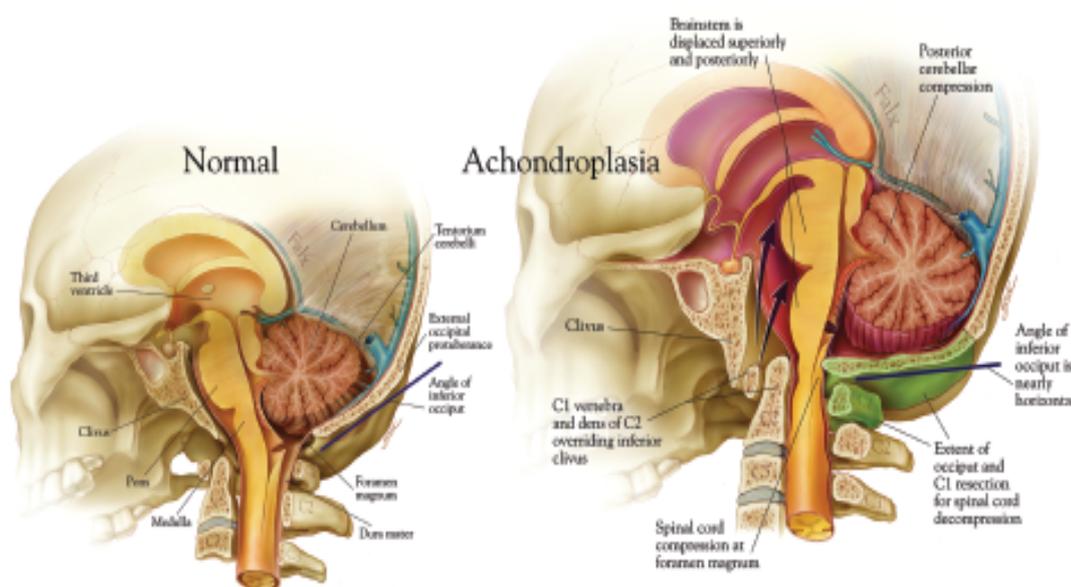


Figura 3 - Ilustração Artística revelando os achados normais (à esquerda) comparados aos achados da junção cervicomedular em pacientes com acondroplasia (à direita). Notar a orientação horizontal da porção posterior do forame magno (FM) na acondroplasia causando um “joelho” na junção cervicomedular. Notar também a obstrução do espaço líquórico ao nível do FM, o que pode causar hidrocefalia. A área óssea que será removida durante a descompressão cervicomedular está assinalada em verde na ilustração da acondroplasia. Bagley et al.,2006 ⁽⁴⁵⁾.

Para interpretar as alterações acondroplásicas (Figura 3) na junção craniocervical (JCC), é necessário compreender a embriologia normal envolvida para sua formação. A formação da JCC inicia-se na quarta semana de desenvolvimento embrionário, com 42 somitos originários do mesênquima e sob regulação e mediação da notocorda. Dentre esses somitos, alguns darão origem a medula espinhal. Há a separação dos somitos 4 a 7 e a sua ressegmentação em proatlas, atlas (C1) e áxis (C2) formando a JCC ^(7,37). A borda do FM e de C1 derivam dos somitos 4 e 5. O somito 4 tem um papel importante na

formação do FM. O proatlas, derivado da metade caudal do somito 4 e rostral do somito 5 formam a porção rostral da lâmina do arco posterior de C1 e o ápice de C2. A porção caudal do somito 5 e a metade rostral do somito 6 formam os arcos anteriores e posteriores de C1 e a base do processo odontóide de C2. Em resumo (conforme Figura 4), C1 deriva do somito 5 e 6 (com auxílio suplementar do 4) e C2 deriva dos somitos 5 a 7. Cada somito se diferencia em um dermatomo externo, um miótomo interno e um esclerótomo medial. Os esclerótomos possuem localização ventro-medial e formarão os corpos vertebrais. Em C1, a formação se inicia em três centros de ossificação, sendo um anterior e os demais bilaterais. O arco anterior de C1 (tubérculo) está 20% formado ao nascimento e completo entre os 6 e os 9 meses de idade. A sincondrose mediana se ossifica aos 3 anos de idade. O arco anterior se fundiona com as massas laterais aproximadamente aos 7 anos de idade (variando entre os 5 e os 13 anos) ⁽⁷⁾. Vale ressaltar que, simultaneamente, a vascularização do osso occipital é iniciada, e ocorre a diferenciação entre tecidos vasculares e gânglios. O nervo hipoglosso e as primeiras artérias cervicais demarcam o segmento caudal occipital ⁽³⁸⁾.

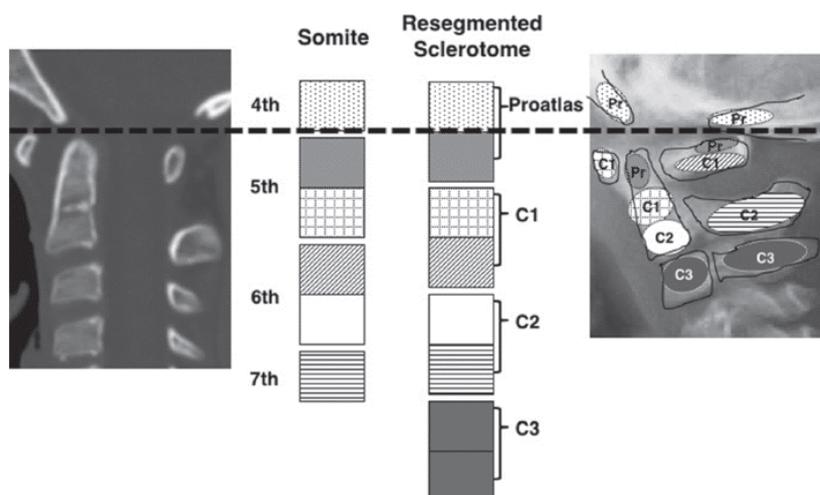


Figura 4 - Separação e Ressegmentação na Junção Craniocervical: Notar que C1 é derivado dos somitos 5 e 6 com suplementação parcial do somito 4. C2 é composto pelos somitos 5 a 7. Morota, 2017⁽⁷⁾.

A ossificação da face e da calvária é principalmente intramembranosa. Há múltiplos sítios (ou ilhas) de ossificação situadas na matriz mesenquimal da dura-máter e da pele. O crescimento ocorre de forma centrífuga secundário a adição e posteriormente fusão destas ilhas ósseas. A ossificação da base do crânio é principalmente endocondral. Há diversas regiões denominadas sincondroses (articulações nas quais os ossos são reunidos por cartilagem hialina) e, em tais regiões, as células mesenquimais se diferenciam em condrócitos e constituem a placa cartilaginosa centralmente. Na periferia, as células se diferenciam em osteoprogenitores primitivos e iniciam o processo de ossificação ⁽³⁸⁾, ou seja, a cartilagem se desenvolve primariamente e é reabsorvida em sequência com a deposição de osso. O mesmo sofre também com forças de distorção do sistema nervoso central e do globo ocular em desenvolvimento.

Formada pelo osso occipital, atlas e áxis, a JCC é uma área complexa que abriga estruturas vasculares e neurais vitais enquanto é responsável pela maior parte da mobilidade da coluna cervical. A maioria dos movimentos de rotação, flexão e extensão ocorrem entre a região occipital, o atlas e o áxis. O osso occipital contribui para o clivus, o forame magno, e os côndilos occipitais. O clivus oferece suporte horizontal à ponte antes de sua inclinação inferior e posterior para formar o FM ou *basion*. O FM permite a continuação caudal do tronco inferiormente pela base do crânio até a medula. A porção escamosa do osso occipital completa a região posterior do forame, também conhecido como *opistion* ⁽³⁹⁾.

Na acondroplasia, a ativação do *FGFR3* resulta em inibição do crescimento ósseo pela alteração da proliferação e diferenciação dos condrócitos ativos na placa cartilaginosa dos sítios endocondrais. Nesses pacientes, os condrócitos que constituem a placa de crescimento mostram uma organização precária. Os septos colagenosos são

hipertrofiados, podendo constituir verdadeiras zonas de fibrose na placa cartilaginosa (40).

Estenose de Forame Magno

A EFM é uma complicação que não deve ser ignorada pois pode levar a morte súbita (o risco é de 7,5% no primeiro ano de vida e 2,5% em pacientes entre 1 e 4 anos de idade ^(14,15,41,42)). Esse risco é secundário à apneia de origem central e pode ser minimizado pela avaliação clínica contínua durante os primeiros anos em todas as crianças com acondroplasia ⁽³⁶⁾, através de um exame físico neurológico que inclua os testes para reflexos tendinosos, força, fala, presença de opistótono, entre outros. A intervenção cirúrgica deverá se dar conforme a necessidade ⁽¹⁸⁾.

Estudos publicados em 1985 e 1989 ^(35,43) por Hecht *et al.*, que realizaram tomografias computadorizadas comparativas do FM de crianças acondroplásicas e não acondroplásicas e demonstraram que: a) todas as crianças acondroplásicas têm um FM significativamente menor ao nascimento, tanto no diâmetro sagital quanto transversal; b) o FM nas crianças acondroplásicas não segue os padrões de crescimento já conhecidos nos primeiros 18 meses de vida; c) na vida adulta o FM tem o diâmetro transversal que equivale ao de uma criança não acondroplásica recém nascida e o diâmetro sagital que se assemelha ao de uma criança não acondroplásica de 2 anos de idade, o que significa que a estenose é maior no diâmetro transversal; d) crianças sintomáticas têm um FM significativamente menor do que crianças não sintomáticas. Esses achados foram confirmados no trabalho de Keiper *et al.* ⁽¹⁹⁾. Quando as medidas de curvas obtidas por Hecht *et al.* são comparadas com as medidas atuais, vemos que as crianças acondroplásicas possuem, em média, -5 DP (desvios padrões) no diâmetro transversal e -4 DP no diâmetro sagital ^(19,35,43).

Os estudos recentes revelam que quanto menor o diâmetro do canal cervical (ou seja, pacientes cuja descompressão de FM foi indicada se comparado aos pacientes sem indicação de intervenções cirúrgicas), maior a chance de complicações clínicas ⁽⁴⁴⁾.

Sinais e Sintomas Da Estenose de Forame Magno

Os sinais e sintomas mais comumente associados a EFM são: complicações respiratórias (apneia, taquipnéia, roncos, *cor pulmonale*, pneumonia recorrente, síndrome da morte súbita) e alterações neurológicas advindas da mielopatia cervical (alteração da simetria dos reflexos, hiperreflexia e/ou clônus em membros inferiores (MMII), hiperreflexia de membros superiores (MMSS), fraqueza nos membros, paralisia de pares de nervos cranianos baixos, ataxia de marcha ⁽⁴⁵⁾). O atraso do desenvolvimento motor pode ocorrer com a diminuição do tônus muscular e atraso ou ausência da deambulação ^(42,46).

Pode haver ainda movimentos assimétricos de MMSS e MMII, crises convulsivas, assimetria e anormalidade da força e da resistência muscular, pouco controle da região cervical (e conseqüentemente da cabeça), tronco e membros ⁽⁴²⁾.

Aumento do Espaço Subaracnóideo, Hidrocefalia, Ventriculomegalia e Macrocefalia

O aumento do espaço subaracnóideo é caracterizado radiograficamente pelo aumento do líquido cefalorraquidiano (LCR), usualmente bifrontal, com alargamento da fissura inter-hemisférica e ventrículos de tamanho normal ou “em fenda”. O espaço subaracnóideo mede em torno de 0 a 4 mm habitualmente. Esse alargamento do espaço subaracnóideo é geralmente benigno e não está associado ao atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, porém doenças genéticas devem ser consideradas.

A hidrocefalia é o acúmulo de LCR nos ventrículos cerebrais, ocorrendo por um desequilíbrio entre a produção e absorção de líquido, culminando em um aumento da pressão intracraniana (PIC). Já a macrocefalia é tradicionalmente definida como aumento da circunferência craniana occipito-frontal maior do que 2 DP para a população analisada, ou acima do percentil 98%.

Na acondroplasia, esse aumento do espaço subaracnóideo pertence a um espectro de achados relacionados ao forame magno diminuto resultando em aumento da pressão venosa. Por esse mecanismo, o aumento da pressão do fluxo venoso extracraniano resulta em congestão dos seios venosos durais. Essa congestão impede a absorção do LCR, levando ao alargamento dos espaços subaracnóideos na infância e a ventriculomegalia após a fusão das suturas. Não há estudos que comprovem o efeito direto da mutação do *FGFR3* nas estruturas das vilosidades aracnóideas ⁽⁴⁷⁾.

Em um estudo de Saint-Rose *et al.* foram realizadas medidas da pressão do LCR, a pressão venosa do seio sagital (PVSS) e pressão venosa jugular (PVJ) num total de 31 crianças entre 1 e 23 meses, sendo 3 delas acondroplásicas. Nessas crianças a remoção de LCR induziu a uma queda da pressão liquórica, porém não houve mudança na PVSS, a qual permaneceu elevada mesmo quando a pressão liquórica estava próxima a zero. A PVSS também permaneceu mais elevada que a PVJ (que usualmente não se modifica com variações da pressão liquórica). Nesses pacientes ficou elucidado que o aumento da PVSS era secundário a uma obstrução fixa nos seios laterais. Essa obstrução foi inclusive comprovada, à época, com venografia do seio sagital e angiografia ⁽⁴⁸⁾.

É sabido que o aumento do PC e a ventriculomegalia se estabilizam em torno dos 4 anos de idade, e que crianças mais velhas raramente têm sintomas clínicos do aumento da PIC. Tal alteração é secundária à obstrução no nível dos forames jugulares, e em alguns casos, também associada à obstrução no forame magno ⁽⁴⁹⁾.

A hipertensão venosa induzida pela estenose de forame jugular resulta em aumento da pressão do LCR necessária para a manutenção do equilíbrio do fluxo liquórico. O efeito vai depender da complacência craniana. Em crianças com suturas abertas, o aumento da PIC induz ao aumento craniano progressivo (macrocrania), resultado da dilatação dos ventrículos e do espaço subaracnóideo. Ao mesmo tempo, veias colaterais surgem progressivamente e permitem a estabilização do processo. O que ocorre na acondroplasia é a macrocrania progressiva com dilatação ventricular e dos espaços subaracnóideos nos primeiros meses de vida, que se estabilizam entre o 4º mês e 2º ano, como consequência da formação de novas veias colaterais e devido à ossificação craniana⁽⁵⁰⁾. Esse fato explica porque tão poucas crianças (em torno de 5%) necessitam de tratamento para a hidrocefalia⁽³⁾.

Sinais e Sintomas de Hipertensão Intracraniana

Essas crianças podem apresentar os sinais clássicos de hipertensão intracraniana (HIC) como cefaleia persistente, tríade de Cushing (hipertensão arterial sistêmica (HAS), bradicardia e bradipneia), posição viciosa da cabeça, crise convulsiva, entre outros. Porém devemos ficar atentos a dois sinais de HIC que geralmente são pouco valorizados e pesquisados: edema de papila óptica (acompanhado ou não de perda visual) e paralisia de VI nervo craniano⁽⁵¹⁾, lembrando que o aumento da PIC nesses pacientes se dá de forma crônica. O tratamento permanece controverso e deve ser indicado somente nos pacientes sintomáticos.

5) Hipótese

As complicações neurocirúrgicas da acondroplasia são reversíveis quando reconhecidas e tratadas a tempo.

6) Material e Métodos

Foi efetuado um estudo observacional e retrospectivo para os primeiros dois casos analisados. Na medida em que novos casos foram considerados e cumpriam as exigências do protocolo sugerido, o estudo tornou-se prospectivo. Foram revisados os registros de 31 crianças acondroplásicas acompanhadas no IFF / Fiocruz entre janeiro de 2015 e dezembro de 2017. O estudo foi realizado no Setor de Neurocirurgia Pediátrica com os pacientes acondroplásicos provenientes dos ambulatórios especializados da Instituição. Foi proposto um formulário específico (Apêndice 2) para avaliação dos pacientes, de acordo com a rotina do setor de neurocirurgia, preenchido durante as consultas médicas.

Os critérios de inclusão englobavam todos os pacientes com acondroplasia que eram referenciados ao ambulatório de Neurocirurgia Pediátrica. Todas as crianças desse grupo entre 0 e 18 anos compuseram a população do estudo. Os critérios de exclusão utilizados foram crianças que possuíam diagnóstico de acondroplasia associada a outras doenças genéticas. Foi realizada a descrição da população de crianças acometidas por essa condição na nossa unidade, bem como o relato de uma série de casos cirúrgicos.

As seguintes informações clínicas foram obtidas dos prontuários médicos e compõem a folha de pesquisa:

- História Familiar – data de nascimento dos pais, história familiar positiva para doenças genéticas incluindo acondroplasia, idade dos pais no parto (calculada através de uma subtração entre data de nascimento da criança e a data de nascimento dos pais. Em uma criança adotada, cujos pais adotivos não tiveram acesso à história familiar, o cálculo não pôde ser realizado).
- Definição do diagnóstico através de exame clínico/radiológico por médico geneticista e/ou exame molecular.

- Fatores Genéticos – análise do gene *FGFR3* pelo Centro de Genética Médica da Instituição ou exame comprobatório de outra unidade.
- Hidrocefalia (caso presente) / PC segundo curva própria para acondroplasia: medida com o uso de fita métrica padrão no maior diâmetro cefálico.
- Sintomas e sinais (queixa dos pais durante consulta médica, sem a obrigatoriedade de exame comprobatório): ênfase em alterações neurológicas e respiratórias incluindo queixa dos pais a respeito de cefaleia persistente, roncos, episódios de alteração respiratória, hiperreflexia dos reflexos tendinosos, hipotonia, HAS, crise convulsiva, clônus.
- Exame Físico Neurológico:
 - ✓ Macrocrania
 - ✓ Circulação Colateral no Couro Cabeludo
 - ✓ Atonia / Hipotonia Muscular
 - ✓ Hipertonia Muscular
 - ✓ Esforço Respiratório
 - ✓ Reflexos Tendinosos (bicipital, tricipital, radial, patelar e aquileu)
 - ✓ Força Muscular

Os exames da força muscular e dos reflexos tendinosos foram realizados por dois examinadores diferentes, ambos neurocirurgiões, durante consulta médica no ambulatório. Para mensurar o componente “força muscular” utilizou-se da Escala do *Medical Research Council (MRC)* ^(52,53) graduada entre 0 e 5 sendo: 0 (ausente) – ausência de contração muscular; 1 (mínima) – sinais de discreta contratilidade, sem movimentos da articulação; 2 (fraca) – mobilidade em todos os sentidos normais, com eliminação da gravidade; 3 (regular) – movimentos com amplitude normal contra a ação da gravidade; 4 (boa) – mobilidade integral contra a ação da gravidade e de certo grau de

resistência; 5 (normal) – mobilidade completa contra a resistência acentuada e contra a ação da gravidade. Para mensurar o componente “reflexo tendinoso” utilizou-se da escala do *National Institute of Neurological Disorder and Stroke (NINDS)* ⁽⁵⁴⁾ graduada entre 0 e 5 sendo: 0 – ausente; 1 – hiporreflexia; 2 – normal; 3 – hiperreflexia leve; 4 – clônus esgotável (3 – 4 repetições); 5 – clônus inesgotável.

- Exames de Imagem:

1. Tomografia de Crânio

- Ventriculomegalia
- Medida de forame magno ântero-posterior (AP), sagital e látero-lateral (LL) em milímetros (mm)
- Espaço subaracnóideo

2. Tomografia de Coluna Cervical:

- Estenose do canal e nível
- Diâmetro AP e LL (do canal, em mm)

3. Ressonância Magnética de Crânio

- Ventriculomegalia
- Medidas AP, sagital e LL do forame magno (em mm)

4. Ressonância Magnética de Coluna Cervical:

- Presença de alterações do sinal medular
- Presença de siringomielia
- Coluna de LCR anterior
- Coluna de LCR posterior

A definição quantitativa da hidrocefalia se deu através dos exames de imagem (TC ou RNM). Foram utilizadas as razões descritas a seguir e exemplificadas pela Figura 5.

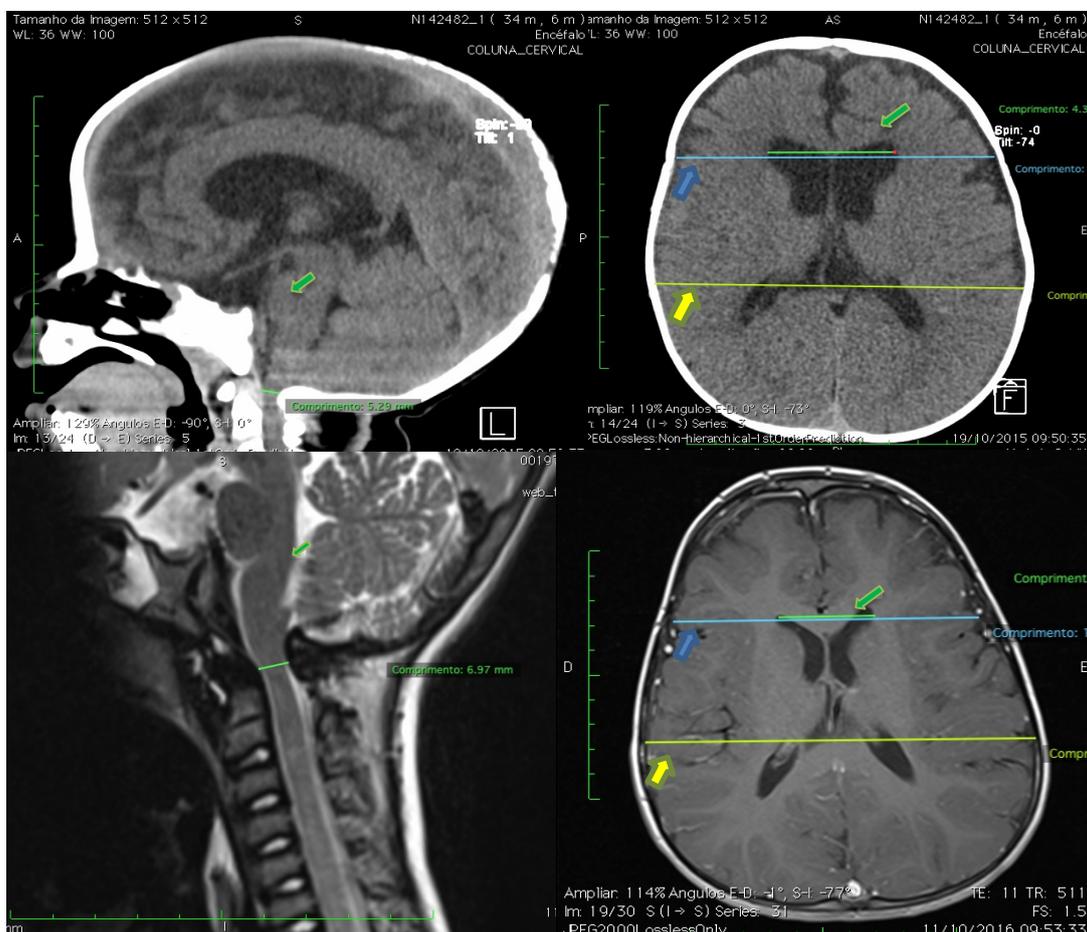


Figura 5 - Medidas na Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética: à direita observa-se a seta verde correspondente ao diâmetro sagital do forame magno. À Esquerda observa-se em azul, DI (diâmetro interno entre as tábuas ósseas frontais); em verde CF (diâmetro dos cornos frontais); em amarelo, DBP (diâmetro biparietal)

- a) Proporção do corno frontal (CF) e diâmetro interno (DI) (relação $CF/DI > 0,5$)⁽⁵⁵⁾, em que CF é a largura maior dos cornos frontais e DI é o diâmetro interno entre as duas laminae ósseas internas nesse nível (se $< 40\%$ normal, 40 a 50% no limite máximo e $> 50\%$ sugere hidrocefalia). Medidas realizadas no corte da imagem de maior diâmetro de CF; ou

- b) Índice de Evans: razão entre CF e o diâmetro biparietal (DBP) máximo medido no mesmo corte da imagem. Se $> 0,3$ sugere hidrocefalia ⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾. Medidas essas realizadas no corte da imagem com maior diâmetro de CF.

As medidas do FM foram realizadas na RNM e TC nos diâmetros AP e LL conforme mostra a Figura 6.

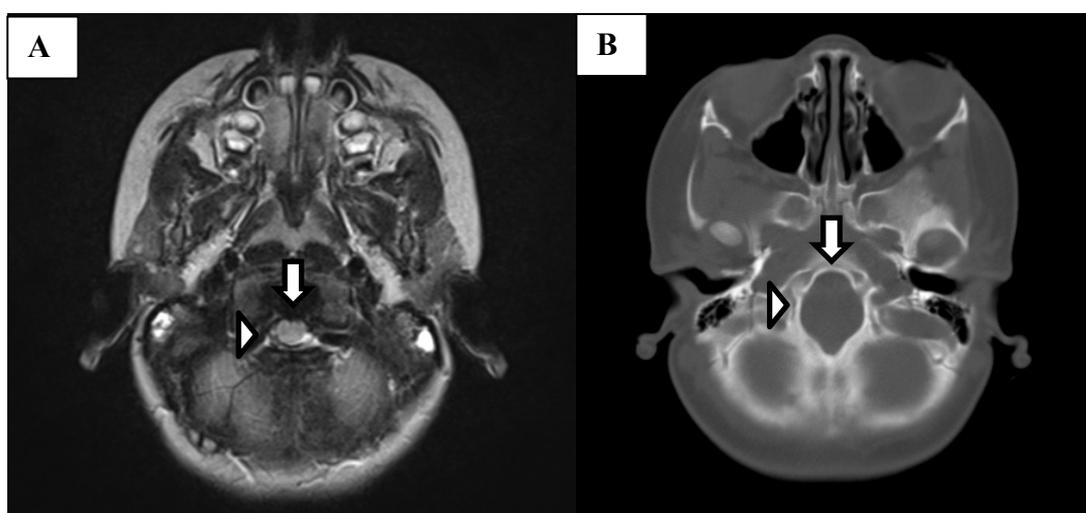


Figura 6 - Imagens da Medida do Forame Magno no Paciente Acondroplásico na Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada: Nas fotos **A** e **B**: As “cabeças de seta” demonstram as medidas em diâmetro (lâtero lateral) LL e as setas, as medidas (ântero posterior) AP do forame magno.

Todas as mensurações foram feitas pela autora. Nos exames gravados em mídia digital (CD ou DVD), foi utilizado o software OsiriX® MD, autorizado pela *Food and Drug Administration (FDA)* para diagnóstico por imagem na medicina e, no Brasil, aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ⁽⁵⁸⁻⁶²⁾. Nos exames impressos em papel, utilizou-se das medidas apresentadas no laudo radiológico (quando presente). Caso o laudo não fizesse menção às mesmas, optou-se somente pela avaliação subjetiva da autora a respeito dos sinais indiretos de estenose de JCC. Por considerar que

as medidas utilizando as escalas (algumas vezes presentes nos gráficos) teriam baixa acurácia, optou-se por descartá-las das análises relativas às mensurações.

A acondroplasia não está comumente associada à invaginação basilar, portanto não foram consideradas as medidas da linha de Chamberlain, linha de McRae, linha de base de McGregor, linha do clivo-canal de Wackenheimer, linha digástrica (de Fishgold) e linha bimastóidea de Fishgold ⁽⁶³⁾.

- Fundo de Olho: presença de edema de papila óptica (baseado em laudo confeccionado por médico que atue como oftalmologista).
- PSG: estado do sono, oxigenação, pausas respiratórias (segundo laudo).
- Dados dos procedimentos cirúrgicos: foram registradas as seguintes informações relacionadas as cirurgias realizadas nos pacientes acondroplásicos:
 - ✓ Tipo: Terceiroventriculostomia endoscópica (TVE), Derivação Ventrículo-peritoneal (DVP), Descompressão craniocervical
 - ✓ Complicações
 - ✓ Necessidade de hemotransfusão
 - ✓ Tempo de internação geral (dias)
 - ✓ Tempo de internação em unidade fechada (dias)
- Acompanhamento conjunto com outras especialidades

Técnica Cirúrgica Para Descompressão Craniocervical

Todas as cirurgias foram realizadas sob anestesia geral, com o paciente em decúbito ventral e a cabeça apoiada em um suporte do tipo “ferradura” como podemos observar na Figura 7A. As incisões da pele e do tecido subcutâneo se davam com o auxílio

de bisturi com lâmina fria, na linha média, ligeiramente abaixo do ínio até C2 (Figura 7 B). A seguir, descolava-se a musculatura dos processos espinhosos de C1 e C2 para a exposição de suas respectivas lâminas e do osso occipital (Figura 8A). Era realizada uma laminectomia do arco posterior de C1 cujo limite anatômico se dava pelo limite medial das massas laterais. A craniectomia occipital era realizada com o auxílio de broca de alta rotação medindo, aproximadamente, 3 cm e limitada lateralmente pelos côndilos occipitais. Após a descompressão óssea, era necessário seccionar uma banda fibrosa (em 100% dos casos – Figura 8B) no nível do forame magno com auxílio de bisturi com lâmina fria. A revisão da hemostasia era sempre realizada, com fechamento subsequente por planos. Se houvesse necessidade, um dreno a vácuo de menor espessura era deixado no sítio cirúrgico e retirado após 48 horas (Figura 9A), funcionando como “dreno sentinela”. A sutura da pele era retirada após 15 a 21 dias do procedimento cirúrgico.

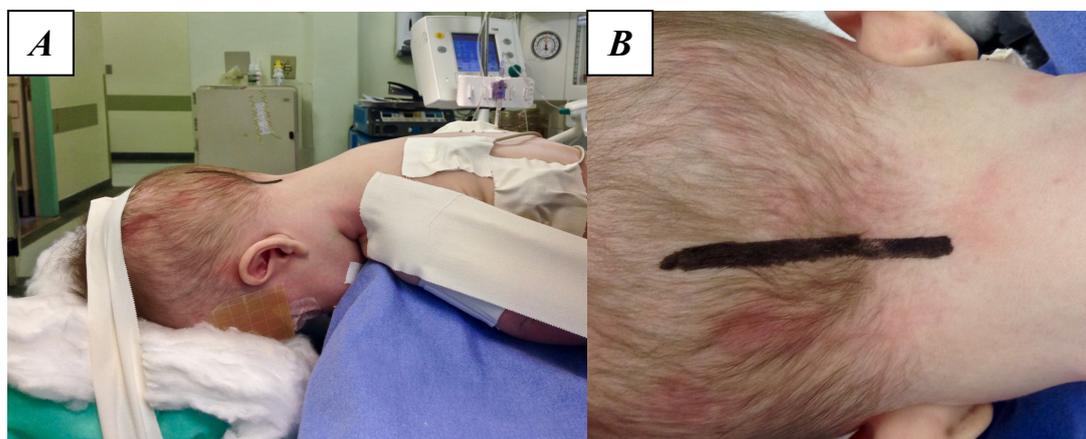


Figura 7 - Posicionamento e Incisão Cirúrgica: Na figura A paciente em decúbito ventral apoiado em suporte tipo ferradura. Atenção à proteção das regiões de maior pressão afim de se evitar lesões devido a macrocrania. Em B, observar a marcação da incisão na linha média entre a região do ínio e C2.

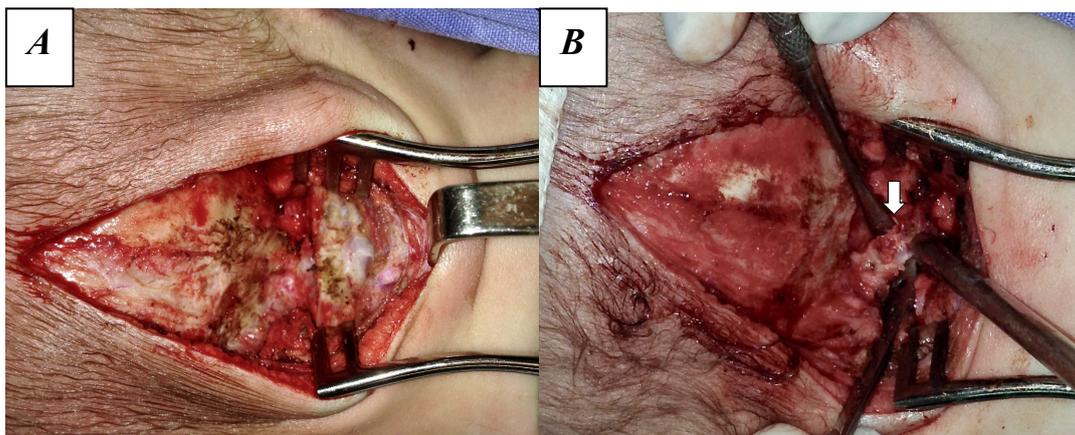


Figura 8 - Anatomia Cirúrgica: Em A observamos a exposição da região occipital e arco posterior de C1. Em B, notar a banda fibrosa dural (apontada pela seta) acima da dura-máter, que exercia compressão sobre o forame magno.



Figura 9 - Aspecto Pós Cirúrgico: Em A, notar o pós-operatório imediato, com dreno subcutâneo. Em B, em destaque (seta) a ferida operatória no dia da retirada dos pontos de sutura, 15 dias após a intervenção cirúrgica.

Análise Estatística

Foi realizada uma análise descritiva utilizando média e desvio padrão, para as variáveis numéricas, e as frequências de ocorrência, para as variáveis categóricas. A análise bivariada foi realizada considerando a ocorrência de cirurgia e as medidas do

forame magno. Para avaliar diferenças estatisticamente significativas nas variáveis de distribuição normal foi utilizado o teste t-student. Para variáveis sem distribuição normal, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. O teste de qui-quadrado, por sua vez, foi utilizado para variáveis categóricas. Para todas as análises foi considerado um nível de significância com p-valores iguais ou inferiores a 0,05 e intervalo de confiança de 95%. O banco de dados foi gerado no *Epi Info*® disponibilizado pelo *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* e os cálculos estatísticos pelo *IBM*® *SPSS Statistics*® (software para análises estatísticas de propriedade intelectual da *IBM*®).

7) Aspectos Éticos

Esse projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do IFF/Fiocruz – CAAE: 62516116.4.0000.5269, parecer número 1.956.639 (Anexo 4).

Não houve conflito de interesses por parte do pesquisador ou financiamento externo para a realização do projeto. Foi solicitada autorização dos responsáveis para o acesso aos dados de prontuário com a aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 1). A avaliação de dados dos registros dos prontuários foi realizada de maneira sigilosa, a fim de respeitar a identidade dos pacientes.

8) Resultados

A análise retrospectiva dos 31 pacientes avaliados revelou as características dispostas na Tabela 2. A idade média foi de 38,8 meses (intervalo 4 a 145) e o tempo médio de seguimento foi de 12,4 meses (intervalo 1-34). Em um total de 76,67% (23 casos) foi realizado exame genético para análise do *FGFR3*, com mutação G>A em 100% dos casos. Houve discreta predominância do sexo masculino correspondendo a 54,83% (17 casos) do total.

Até o momento da análise final dos dados, quatro pacientes (12,9%) não haviam retornado ao ambulatório com os exames de imagens solicitados. Do total da amostra, 20 foram submetidos a TC e 20 pacientes, a RNM.

Dentre os sinais e sintomas no exame físico neurológico, a queixa (roncos) e o sinal (hiperreflexia) mais comuns apareceram com frequência correspondente a 41,9% dos casos.

Tabela 2- Dados Demográficos E Clínicos (N=31)

Casos	Idade (m)	Sexo	FGFR3	Tempo de Seguimento (m)	TC	RNM	Sinais e Sintoma na Primeira Avaliação
1	4	F	G>A	20	X	X	RT↑, Babinski, força ↓, tônus↓
2	65	F	-	15	-	X	Tetraplegia, TQT, RT↑, Babinski, clônus, esforço respiratório, tônus↓
3	66	M	G>A	17	X	X	RT↑, Ronco
4	21	M	G>A	11	X	X	RT↑, tônus↓, força ↓
5	10	M	G>A	34	-	X	RT↑, Babinski, força ↓, roncos, clônus
6	34	F	-	19	X	X	HAS, crise convulsiva, cefaleia RT ok
7	29	M	G>A	13	-	X	RT↑, tônus↓

Tabela 2- Dados Demográficos E Clínicos (N=31)

Casos	Idade (m)	Sexo	FGRF ₃	Tempo de Seguimento (m)	TC	RNM	Sinais e Sintoma na Primeira Avaliação
8	9	F	G>A	15	X	X	RT↑, clônus, força ↓, tônus↓
9	16	F	-	3	X	-	RT↑, esforço respiratório (TQT), força ↓
10	37	F	G>A	19	X	-	RT ok, força normal
11	50	M	-	2	X	X	RT ok, força normal
12	27	M	G>A	15	-	X	RT ok, força normal, tônus↓
13	48	M	G>A	10	X	X	RT ok, força normal, Ronco
14	41	M	G>A	14	-	X	RT ok, força normal
15	45	F	G>A	17	-	X	RT ok, força normal
16	28	M	G>A	12	X	X	RT↑ a E, força normal, ronco
17	145	F	-	4	X	X	RT↑ MMII, força normal
18	29	F	G>A	2	X	X	RT↑ a D, força normal, tônus ↓, ronco
19	9	F	G>A	16	X	-	Reflexo↑ a D, força normal, tônus ↓
20	43	M	-	17	X	-	RT ok, força normal, cefaleia, roncoss
21	30	M	G>A	9	X	-	RT ok, força normal
22	60	M	G>A	1	X	X	RT MMII ↑, força normal, Ronco
23	37	M	-	1	X	X	RT ok, força normal
24	12	F	G>A	16	-	-	RT ok, força normal, tônus↓, ronco
25	12	F	G>A	16	-	-	RT MMSS ↑, força normal, tônus↓,
26	56	M	G>A	2	-	X	RT ok, força normal, ronco
27	24	M	G>A	2	X	-	RT ok, força normal, ronco
28	52	M	G>A	12	-	-	RT ok, força normal
29	10	F	-	10	X	X	RT ok, força normal
30	104	M	G>A	26	-	-	RT ok, força normal
31	50	F	G>A	17	X	-	RT↑ MSD, força normal, tônus ↓, ronco

Legenda: RT Reflexos Tendinosos / TQT: Traqueostomia / D: Direita / E: Esquerda / MMII: Membros Inferiores / MMSS: Membros Superiores / MSD: Membro Superior Direito / HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica / X: Realizado / -: Não realizado

História Familiar e Idade dos Pais

Em quatro dos 31 casos já havia diagnóstico de algum progenitor (pai ou mãe) com acondroplasia (Tabela 3). Em um dos casos não se pôde determinar a história familiar (criança adotada). Em 86,7% dos casos, as mutações eram esporádicas.

Tabela 3- História Familiar Positiva Para Acondroplasia

		Frequência	Percentual (%)
Validos	Não	26	83,87
	Sim	4	12,9
	Total	30	96,77
Sem registro		1	3,22
Total		31	100,0

A média da idade em ambos os grupos foi: materna 31,4 (18 – 40 anos) e paterna de 36,1 (24 – 54 anos). Ao retirar os pacientes com história familiar positiva da amostra, a média de idade sobre para 37,9 (25 – 54 anos) dos pais, e 32,4 (23 – 40 anos) para as mães. A Tabela 4 demonstra as variantes de idade materna e paterna no parto subdivididas pela presença de acondroplasia na família.

Tabela 4- Idade no Parto

	Idade Mãe (anos)		Idade Pai (anos)	
	HFam-	HFam+	HFam-	HFam+
Média	32,40	25,75	37,81	27,25
Mediana	32	26	37	27
Desvio-Padrão	5,07	6,34	8,23	2,87
Mínimo	23	18	25	24
Máximo	40	33	54	31

Legenda: HFam + ou -: História Familiar Positiva ou Negativa

Perímetro Cefálico

Durante o exame clínico as crianças tiveram seu PC mensurado e os resultados foram plotados em gráfico próprio para acondroplasia (Anexos 1 e 2). Nenhuma criança teve PC abaixo do percentil 10% e duas crianças estavam com PC acima do percentil 90%, como podemos observar na Tabela 5.

Tabela 5- Perímetro Cefálico		
	Frequência	Percentual (%)
1 - Abaixo P50	12	37,5
2 - P50	4	12,5
3 - Entre P50 e P90	12	37,5
4 - P90	1	3,1
5 - Acima P90	2	6,3
Total	31	100,0

Medidas do Forame Magno e Primeira Vértebra Cervical na Tomografia Computadorizada

As medidas dos eixos ântero-posterior (AP), látero-lateral (LL) e sagital, tanto do FM quanto de C1 foram analisadas no grupo de pacientes cirúrgicos e não cirúrgicos conforme descrito na Tabela 6. Encontrou-se significância estatística relevante (p -valor $< 0,05$) em todas elas exceto os diâmetros AP e LL de C1. Nos exames disponíveis em meio impresso exclusivamente, não foi possível uma mensuração acurada dos diâmetros estudados, portanto optou-se pela utilização somente dos exames em mídia digital, cujas medidas pudessem ser realizadas através do software Osirix® MD para reduzir a chance de viés técnico.

Tabela 6- Medidas do Forame Magno e C1 na Tomografia Computadorizada (Janela para Encéfalo)

		Cirurgia									p-valor
		Não			Sim			Total			
		N	Média (mm)	DP	N	Média (mm)	DP	N	Média (mm)	DP	
Forame Magno	AP	13	20,59	5,26	5	13,16	3,66	15	18,52	5,87	0,008
	LL	13	16,48	3,51	5	12,66	0,79	15	15,42	3,46	0,026
	Sag	12	10,07	3,03	5	5,80	2,00	15	8,81	3,33	0,044
C1	AP	11	10,50	2,50	4	7,60	2,9	15	9,7	2,9	0,080
	LL	11	19,10	3,40	4	17,10	2,00	15	18,51	3,1	0,282

Na Tabela 7 a média dos eixos AP, LL e sagital dos grupos cirúrgicos e não cirúrgicos revelou significância estatística ($p < 0,05$) em todos os parâmetros analisados para o FM. A medida que apresentou um desvio padrão menor entre os grupos foi o diâmetro LL, com média equivalente a 20,4 mm nos pacientes não cirúrgicos em contraste com os 15,0 mm encontrados nos pacientes que necessitaram de cirurgia para descompressão da junção craniocervical (DJCC).

Tabela 7-Medidas do Forame Magno na Tomografia Computadorizada (Janela Óssea)

		Cirurgia									p-valor
		Não			Sim			Total			
		N	Média (mm)	DP	N	Média (mm)	DP	N	Média (mm)	DP	
	AP	8	26,4	4,8	3	18,5	4,3	11	24,22	5,8	0,034
	LL	8	20,4	2,5	3	15,0	0,8	11	18,9	3,3	0,006
	Sagital	6	14,12	3,4	4	8,1	2,7	10	11,7	4,3	0,017

A Tabela 8 compara os diâmetros do FM entre as duas janelas tomográficas habitualmente disponíveis. Há uma diferença diminuta entre ambas devido a melhor visualização das partes moles na janela para o encéfalo. Foi feita, portanto, a concordância intragrupos (Tabela 9). Podemos perceber que há uma concordância considerada excelente pelo índice de kappa ($> 75\%$) em todos os parâmetros analisados: Em AP a concordância foi de 84,6%, no diâmetro LL a concordância foi de 85,6% e no sagital, de 95,2%.

Tabela 8-Comparação Dos Diâmetros Transverso E Sagital Do Forame Magno Nas Duas Janelas Da Tomografia

		Não Cirúrgicos					Cirúrgicos				
Diâmetro FM		N	Média	DP	Min	Max	N	Média	DP	Min	Max
Óssea	Ântero-posterior (AP)	8	26,3	4,7	21,2	34,0	3	18,5	4,3	14,3	22,9
	Transverso (LL)	8	20,4	2,5	16,6	25,2	3	15	0,8	14,3	15,9
	Sagital	6	14,1	3,4	10,3	19,9	4	8,0	2,7	4,9	11,2
Encéfalo	Ântero-posterior (AP)	12	21,1	2,7	14,8	25	4	15,6	3,1	11,8	19,0
	Transverso (LL)	12	17,1	2,5	13,9	21,1	4	13,4	1,7	11,8	15,7
	Sagital	12	10,7	3,4	6,5	18,5	4	6,4	2,9	3,3	10,4

Tabela 9-Concordância Intragrupos das Medidas de Forame Magno na Tomografia Computadorizada Janela Óssea x Janela para Encéfalo

		N		Média	DP	Mínimo	Máximo	Concor- dância
		Validos	Faltosos					
Forame Magno	AP	16	15	19,74	3,66	11,80	25,00	84,6%
	AP (osso)	11	20	24,22	5,77	14,30	34,00	
	LL	16	15	16,21	2,85	11,8	21,10	85,6%
	LL (osso)	11	20	18,92	3,31	14,30	25,20	
	Sagital	16	15	9,65	3,76	3,29	18,50	95,2%
	Sagital (osso)	10	21	11,72	4,34	4,99	19,90	

Medidas do Forame Magno na Ressonância Magnética

A Tabela 10 explicita as medidas do forame magno em AP, LL e ponderação em T1 e T2 para o diâmetro sagital. O p-valor foi considerado significativo em relação aos diâmetros sagital T1 e em T2.

Tabela 10- Medidas de Forame Magno na Ressonância Magnética

	N	Cirurgia						p-valor		
		Não		Sim		Total				
		N	Média (mm)	N	Média (mm)	N	Média (mm)		DP	
AP	12	9,4	3,2	8	8,03	1,68	20	8,9	2,8	0,272
LL	12	13,6	2,6	8	13,5	2,80	20	13,6	2,6	0,950
Sagital T1	12	9,5	1,5	8	7,6	1,8	20	8,7	1,9	0,018
Sagital T2	12	8,7	1,6	8	5,9	1,5	20	7,6	2,1	0,001

Abaixo (Tabela 11) podemos observar os valores máximo e mínimo para os diâmetros ântero-posterior (AP) transverso (LL), sagital T1 e sagital T2. Optamos por medir os valores dos diâmetros no corte sagital tanto em T1 quanto em T2, uma vez que nenhum dos laudos dos exames realizados deixou registrado em qual ponderação as medidas eram realizadas.

	Não-Cirúrgicos					Cirúrgicos				
	N	Média	DP	Min	Max	N	Média	DP	Min	Max
Diâmetro FM										
Ântero-posterior (AP)	12	9,4	3,2	5,6	18,4	8	8,0	1,7	5,4	10,4
Transverso (LL)	12	13,6	2,6	10,7	20,4	8	13,5	2,8	9,8	17,0
Sagital T1	12	9,5	1,5	6,4	11,7	8	7,5	1,8	4,6	11,1
Sagital T2	12	8,7	1,6	5,4	11,7	8	5,8	1,5	3,9	8,6

Na Tabela 12 podemos notar que as ponderações T1 e T2 no diâmetro sagital possuem concordância de 93,8%.

	N						Concordância
	Validos	Faltosos	Média	DP	Min	Max	
Sagital. T1	20	11	8,72	1,86	4,61	11,7	93,8%
Sagital. T2	20	11	7,58	2,10	3,9	11,7	

Comparação Entre as Mensurações dos Pacientes Submetidos à Cirurgia para DJCC na TC e RNM

Nas Tabelas 13 e 14 fizemos a comparação dos valores mínimo e máximo prévios e posteriores nos pacientes submetidos a cirurgia para DJCC. Na RNM e na TC pudemos observar um aumento na média de todos os valores considerados.

Tabela 13 - Comparação entre o Forame Magno na RNM Pré e Pós-Cirurgia

Diâmetro FM	Pré-Operatória					Pós-Operatória				
	N	Média	DP	Min	Max	N	Média	DP	Min	Max
Ântero-posterior (AP)	7	8,01	1,8	5,40	10,40	5	9,35	2,3	7,21	12,3
Transverso (LL)	7	13,0	2,6	9,87	17,0	5	13,4	1,9	11,2	15,9
Sagital T1	7	7,63	1,9	4,61	11,1	5	9,76	0,9	8,36	10,9
Sagital T2	7	5,79	1,6	3,90	8,62	4	8,83	1,7	7,47	11,3

Tabela 14- Comparação entre o Forame Magno na TC Pré e Pós-Cirurgia para Descompressão

Diâmetro FM	Pré Operatória					Pós-Operatório				
	N	Média	DP	Min	Max	N	Média	DP	Min	Max
Ântero-posterior (AP)	4	11,7	1,9	8,9	13,00	4	32,1	6,4	16,7	41,4
Transverso (LL)	4	12,7	0,9	11,6	13,5	4	15,0	2,7	12,5	18,7
Sagital	4	3,29	2,4	3,29	9,20	4	15,35	5,5	7,77	20,5

Volume Ventricular

O volume ventricular foi mensurado utilizando-se a razão do corno frontal (CF) e diâmetro interno (DI) e o índice de Evans (Tabela 15). Observou-se que a média da razão CF/DI foi igual a 0,36 na TC e 0,37 na RNM. Em relação ao índice de Evans, não houve diferença entre as médias (0,30). Porém, quando estratificado nas faixas utilizadas por Greenberg⁽⁵⁵⁾, a razão CF/DI foi considerada “Normal” em 77,78% dos casos na RNM e em 68,42% na TC. O índice de Evans sugeriu hidrocefalia em cinco casos (26,32%) na TC e em seis casos na RNM (35,29%) (Tabela 16).

Tabela 15-Medidas de CF/DI e Índice de Evans na TC e RNM Pré Operatória

	TC		RNM	
	CF/DI	Evans	CF/DI	Evans
Média	0,36	0,30	0,37	0,30
Mediana	0,35	0,29	0,36	0,30
Desvio Padrão	0,07	0,05	0,05	0,03
Mínimo	0,25	0,20	0,29	0,24
Máximo	0,50	0,41	0,50	0,36

Tabela 16-Distribuição do Volume Ventricular por Faixas de acordo com seus Índices na TC e RNM

		Frequência	% Cumulativa		
			%	%	
TC	CF/DI	1 - Normal	13	68,42	68,42
		2 - Limite Máximo	6	31,58	100
		3- Hidrocefalia	0	0	0
		Total	19	100	100
TC	Evans	1-Normal	14	73,68	73,68
		2-Sugere Hidrocefalia	5	26,32	100
		Total	19	100	100
		RNM	CF/DI	1-Normal	14
2 - Limite Máximo	3			16,67	94,44
3- Hidrocefalia	1			5,56	100
Total	18			100	100

Tabela 16-Distribuição do Volume Ventricular por Faixas de Acordo com seus Índices na TC e RNM

		Frequência	%	% Cumulativa
Evans	1-Normal	11	64,71	64,71
	2- Sugere Hidrocefalia	6	35,29	100
	Total	17	100	100

Cirurgia

No total, oito (25,8%) pacientes necessitaram de intervenção cirúrgica, sendo sete deles (87,5%) submetidos a descompressões craniocervical e um (12,5%) a terceiroventriculostomia endoscópica (TVE).

A média de idade dos pacientes cirúrgicos foi de 34 meses, e, entre os pacientes operados para DJCC a média foi de 33,2 meses (intervalo 6-77). Na Tabela 17 estão dispostos os dados gerais desses pacientes. Dentre os pacientes submetidos à cirurgia para descompressão da junção craniocervical, 100% deles apresentavam alteração significativa dos reflexos tendinosos. Durante o ato cirúrgico a complicação mais frequente foi a abertura dural acidental em 37,5% (três pacientes). Em um caso ocorreu a necessidade de reoperação para correção da fístula liquórica.

Retornando à Tabela 2, os pacientes de número 9, 19, 25 e 31 aguardam a finalização dos seus exames de imagem. Todos possuem hiperreflexia nos reflexos tendinosos ao exame clínico e aguardam os exames de imagem para definição de conduta neurocirúrgica. A paciente 29 aguarda a PSG.

Tabela 17- Dados Clínicos dos Pacientes Cirúrgicos

Casos	Idade na Cirurgia (m)	Sexo	Sintoma	Cirurgia	Complicação	Resultado após Cirurgia
1	6	F	hiperreflexia, Babinski, força ↓	DJCC	abertura dural acidental	↑ força
2	67	F	tetraplegia, hiperreflexia, Babinski, clônus	DJCC	fistula LCR	↑ força, melhora reflexos tendinosos melhora reflexos tendinosos
3	77	M	hiperreflexia,	DJCC	–	melhora reflexos tendinosos melhora reflexos tendinosos
4	22	M	hiperreflexia, hipotonia, força ↓	DJCC	abertura dural acidental	melhora reflexos tendinosos, força ↑ melhora reflexos tendinosos,
5	20	M	hiperreflexia, Babinski, força ↓, roncós	DJCC	–	força ↑ melhora reflexos tendinosos, força ↑ melhora reflexos tendinosos,
7	32	M	hiperreflexia, hipotonia	DJCC	abertura dural acidental	melhora reflexos tendinosos melhora reflexos tendinosos
8	9	F	hiperreflexia, clônus +, força ↓, tônus ↓	DJCC	–	tendinosos, força ↑, tônus ok
6	39	F	HAS, crise convulsiva	TVE	–	PA normal, sem crise convulsiva

Legenda DJCC: Descompressão de Junção Craniocervical / TVE: Terceiro Ventriculostomia Endoscópica. O número dos casos corresponde aqueles descritos na tabela 2.

Hemotransfusão e Tempo de Internação

Do total de pacientes operados, três necessitaram de hemotransfusão (Tabela 18) com mediana de idade de 7,5 meses (média 27,3).

Tabela 18- Hemotransfusão				
	Frequência	%	% Valido	% Cumulativo
Não	5	15,6	62,5	62,5
Sim	3	9,4	37,5	100,0
Total	8	25,0	100,0	

A Tabela 19 mostra a mediana de internação total de quatro dias e mediana de um dia para unidade fechada.

Tabela 19- Tempo de Internação		
	UTI (dias)	Total (dias)
Média	1,87	4,50
Mediana	1	4
Desvio padrão	2,16	1,41
Mínimo	0	3
Máximo	7	7

Casos Clínicos Ilustrativos

Diante das peculiaridades das implicações neurocirúrgicas em pacientes acondroplásicos, optamos por relatar de forma breve dois casos considerados ilustrativos.

Caso Clínico 1

ACANV, feminino, 3 meses de idade, diagnóstico clínico e molecular de acondroplasia. Deu entrada no serviço de neurocirurgia pediátrica referenciado pela genética médica, já tendo realizado TC e RNM de crânio e coluna cervical (Figuras 10 e 11). Ao exame neurológico apresentava hiperreflexia global (+3/+3) dos reflexos tendinosos, associada ao sinal de Babinski, sem alterações de força muscular. Devido à baixa idade e conseqüentemente do baixo peso, optou-se por orientação aos pais sobre a vigilância e os cuidados na manipulação durante as atividades diárias. Foi programada a

intervenção neurocirúrgica aos 6 meses de idade, quando foi submetida a remoção do arco posterior de C1 e a craniectomia occipital. Apresentou boa recuperação e, após 6 meses do procedimento, já não havia alterações ao exame neurológico (desaparecimento do sinal de Babinski e reflexos -1/+3 com desenvolvimento neuropsicomotor adequado para a idade. Na Figura 11 observa-se a ampliação do FM. Segue em acompanhamento com neurocirurgia, genética e fisioterapia motora.

Tal desfecho positivo deve ser atribuído à vigilância neurológica precoce a qual essa paciente foi submetida ao receber o diagnóstico de acondroplasia.

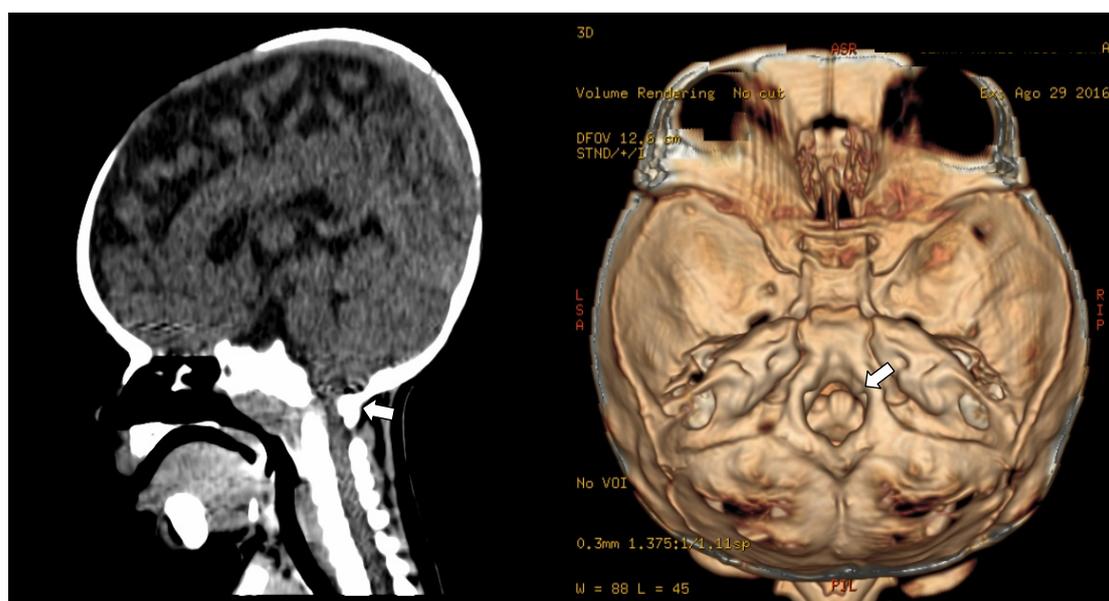


Figura 10 - *Imagens da Tomografia Computadorizada pré-operatória (caso 1). Notar na imagem as setas indicativas. À esquerda, o forame magno reduzido com indentação suboccipital sobre o tronco cerebral. Na imagem à direita, na reconstrução 3D, a seta revela o dente do áxis reduzindo ainda mais o forame magno.*

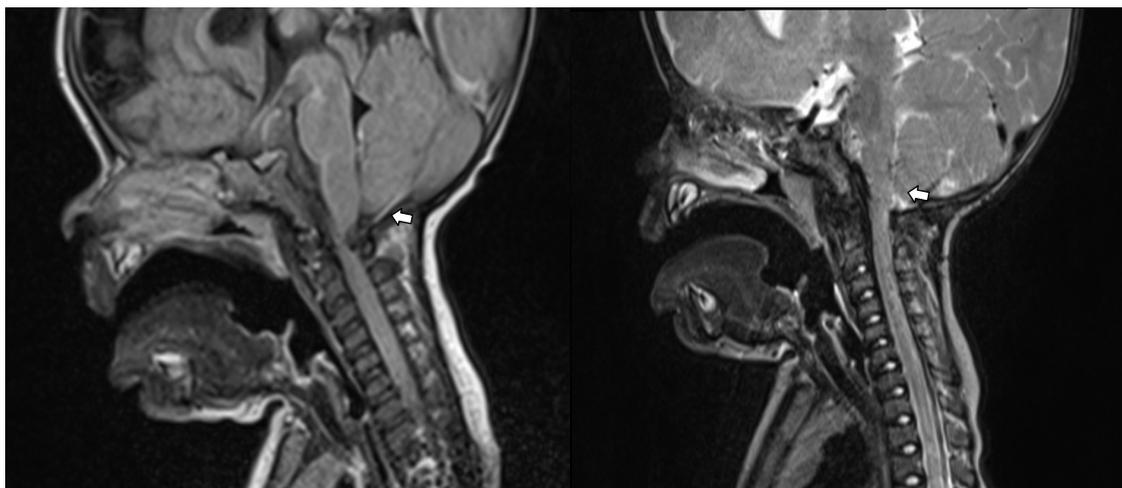


Figura 11 - Imagens de Ressonância Magnética Pré e Pós-operatória (caso 1). Notar a indentação do occipital sobre o forame magno na imagem à esquerda, ausente na imagem de pós-operatório à direita.

Caso Clínico 2

AJAT, feminino, 5 anos, diagnóstico de acondroplasia pela Genética Médica do IFF ao nascimento. Sem acompanhamento adicional pela unidade até início do estudo em questão. Ausência de sinais de compressão medular aparente até os 2 anos e 9 meses de idade. Segundo a família, era uma “criança normal” e não apresentava alterações em MMII e MMSS até o momento em que contraiu pneumonia por H1N1, sendo necessário, para manutenção de sua vida, o procedimento de intubação. Permaneceu em ventilação mecânica assistida por período prolongado (com traqueostomia) em uma unidade de saúde privada e, após regressão do quadro infeccioso respiratório observou-se que a criança estava tetraplégica funcional e dependente de ventilação mecânica. A menor deu entrada no nosso ambulatório de Neurocirurgia Pediátrica aos 5 anos de idade por ocasião desse estudo, tetraplégica funcional com mobilização ativa da cabeça e força muscular grau 1 nos demais segmentos. Apresentava clônus, sinal de Babinski e de Hoffman bilateralmente. A RNM (Figura 12) identificou expressiva estenose no nível do forame magno, com sinais de sofrimento medular. Foi submetida a cirurgia de DJCC e, após quatro meses do procedimento cirúrgico, a criança apresentava melhora importante do

padrão respiratório, necessitando de auxílio do BiPAP (*Bilevel Positive Pressure Airway*) somente durante o sono. Após 14 meses, a criança possui força grau 3 em todos os segmentos, e segue em acompanhamento fisioterápico e com a neurocirurgia. Na RNM de controle (Figura 13), realizada 10 meses após o procedimento, podemos observar o surgimento das colunas liquóricas anterior e posterior, indicando alargamento do FM.

É importante ressaltar que, nesse caso houve um procedimento iatrogênico. A tetraplegia foi devido à intubação orotraqueal, após a hiperextensão inadvertida do pescoço. Outro ponto relevante é: mesmo que a DJCC tenha sido realizada num período considerado “tardio” (> 2 anos após a injúria medular) a paciente apresentou uma melhora do exame neurológico e, conseqüentemente da qualidade de vida.

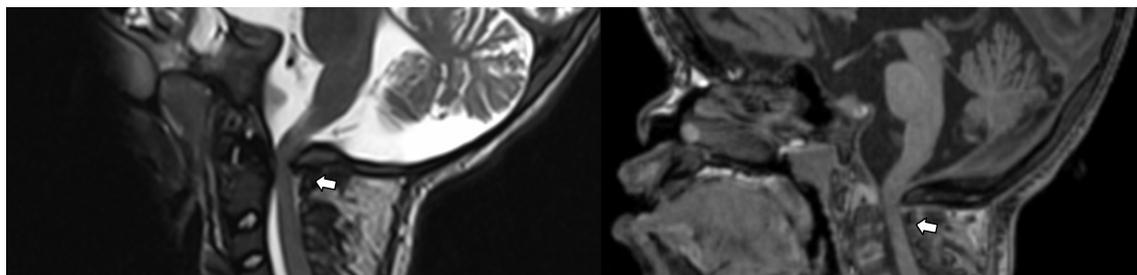


Figura 12 - *Imagens de Ressonância Magnética pré-operatória (caso 2). Notar a estenose de forame magno (seta) nas imagens sagitais em ponderações distintas. Observar a ausência de coluna liquórica anterior e posterior.*

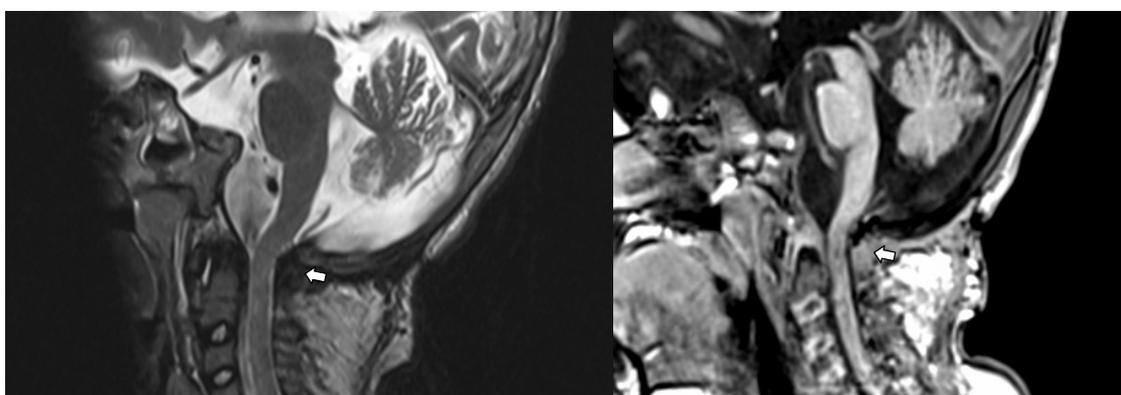


Figura 13 - *Imagens de Ressonância Magnética pós-operatória (caso 2). Duas imagens sagitais do forame magno com ponderações distintas. À esquerda se observa o aparecimento da coluna liquórica anterior e posterior. Há melhora dos sinais de compressão da medula na região basal do crânio em ambas as imagens.*

9) Discussão

O setor de Neurocirurgia Pediátrica do IFF tornou-se referência para avaliação das crianças acondroplásicas oriundas tanto da Associação de Nanismo do Estado do Rio de Janeiro (ANAERJ) quanto do próprio ambulatório de Genética Médica. Um total de 31 pacientes foi envolvido no estudo e, antes do início do mesmo, somente dois pacientes acondroplásicos estavam em acompanhamento regular no ambulatório de Neurocirurgia Pediátrica.

Idade, *FGFR3* e Exames de Imagem

A média de idade à primeira consulta ambulatorial foi 38,8 meses (3,2 anos) com mediana de 34 meses (2,8 anos). Apenas sete pacientes possuíam idade igual ou inferior a 12 meses no momento de ingresso no ambulatório. Tal fato se deu, principalmente, pela acondroplasia ser uma doença genética rara com poucas informações disponíveis à população em geral. Os pais recebem o diagnóstico de acondroplasia pelo pediatra ou geneticista, porém poucos são os profissionais que referenciam esses pacientes para um centro de tratamento especializado. O crescimento dessa série de casos nos últimos 2 anos se deu, principalmente, devido ao envolvimento da ANAERJ.

Como o IFF está credenciado com um Centro de Doenças Raras (de acordo com as recomendações de habilitação da portaria número 199/2014, que versa sobre doenças raras) e envolvido em projetos relacionados a várias dessas doenças ósseas, foi possível estabelecer o diagnóstico molecular de 76,67% dos casos, através de uma amostra do sangue periférico⁽⁶⁴⁾.

Os exames de imagem foram solicitados para todos os pacientes do estudo, porém houve uma limitação quanto a disponibilidade dos mesmos. A TC ou RNM foi realizado

em 27 (87%) pacientes no total (incluindo exames impressos e digitalizados em CD ou DVD). Destes 27 pacientes, 13 (41,9% da amostra total) foram submetidos a TC e RNM e sete (22,5% da amostra total) a TC ou a RNM exclusivamente. A tomografia foi realizada no IFF na maioria dos casos, porém o hospital não possui aparelho para realização de RNM, o que dificultou o acesso ao mesmo. Quatro pacientes ainda não possuem TC ou RNM para auxiliar no diagnóstico neurocirúrgico. Eles seguem em acompanhamento no ambulatório, aguardando a realização dos exames.

Idade no Parto e História Familiar Positiva

Nessa série, ao restringir os casos às mutações novas (86,7%), a média de idade é de 37,8 (25 – 54 anos) dos pais, e 32,4 (23 – 40 anos) para as mães. Já está comprovado que a idade paterna elevada está relacionada ao surgimento de novos casos na família⁽²⁷⁾.

A história familiar positiva para acondroplasia não se relacionou às complicações neurocirúrgicas estudadas, corroborando os achados de séries anteriores como a de Pauli *et al.* 1995⁽⁴²⁾. Nenhuma das crianças submetidas ao procedimento neurocirúrgico possuía familiares diretos com acondroplasia. Porém, devido ao tamanho da amostra, acreditamos que isso seja um achado ocasional e não que a acondroplasia com antecedentes genéticos funcione como um “fator protetor”.

Estenose de Forame Magno

A EFM é uma complicação relacionada a acondroplasia que pode levar a morte súbita. Pauli *et al.* em 1984, retrospectivamente, encontraram 13 crianças acondroplásicas que morreram subitamente ou sofreram de apneia sem causa aparente⁽¹⁵⁾. A associação entre acondroplasia e morte súbita pode ser secundária tanto a alterações respiratórias quanto a alterações do sistema nervoso central^(2,14,15,18,42,65–68). O FM das crianças

acondroplásicas é significativamente menor ao nascimento. Isso já havia sido relatado por Denis *et al.* 1961⁽¹²⁾ e Marin-Padilla e Marin-Padilla^{1 (43)}, porém não havia sido quantificado até 1985.

Hoje sabemos que o FM atinge seu crescimento máximo aos 18 meses de idade. A dimensão sagital dobra nos primeiros 1,5 a 2 anos de vida ao passo que o diâmetro sagital atinge metade da dimensão original no mesmo período. O crescimento se completa aos 5 anos de idade. A fusão das sincondroses posteriores em crianças normais ocorre aproximadamente aos 7 anos de idade, relatado por Coin e Malkasian em 1971^{2 (43)}, ao passo que na acondroplasia esse processo se dá mais precocemente, aos 12 meses. Nenhuma das dimensões apresenta o crescimento exponencial visto nas crianças não acondroplásicas. Devido a alteração da ossificação endocondral, o formato do FM pode assumir várias conformações e, dentre elas e em sua maioria, o padrão “em seta”, diferente do usual^(35,43). Ele ocorre devido ao ossificação de 2 centros occipitais que se projetam sobre a linha média, dando o aspecto de “cauda” (Figura 14), diferente do usual.

A redução do volume da base do crânio resulta em um posicionamento superior do processo odontóide (se comparada aos pacientes não acondroplásicos) e a hipertrofia

¹ Marin-Padilla M., Marin-Padilla TM. – *Developmental abnormalities of the occipital bone in human chondrosytophies (achondroplasia and thanatophoric dwarfism)* Birth Defects Orig Artic Ser. 1977; 13 (3D): 7-23 *apud* Hecht JT, Nelson FW, Butler IJ, Horton WA, Scott CI, Wassman ER, et al *Computerized tomography of the foramen magnum: achondroplastic values compared to normal standards* de Am J Med Genet. 1985;20(2):355–60⁽⁴³⁾.

² Coin CG, Malkasian DR – *Foramen magnum*. In Newton TH, Potts DG (eds): “*Radiology of the Skull and Brain – The Skull*” 1971; St Louis: Mosby, Vol 1, pag 275-78 *apud* Hecht JT, Nelson FW, Butler IJ, Horton WA, Scott CI, Wassman ER, et al *Computerized tomography of the foramen magnum: achondroplastic values compared to normal standards* de Am J Med Genet. 1985;20(2):355–60⁽⁴³⁾.

do occipício retificado que se projeta sobre o tronco encefálico, causando a compressão da medula oblonga e comprometendo os mecanismos de controle respiratório (69).

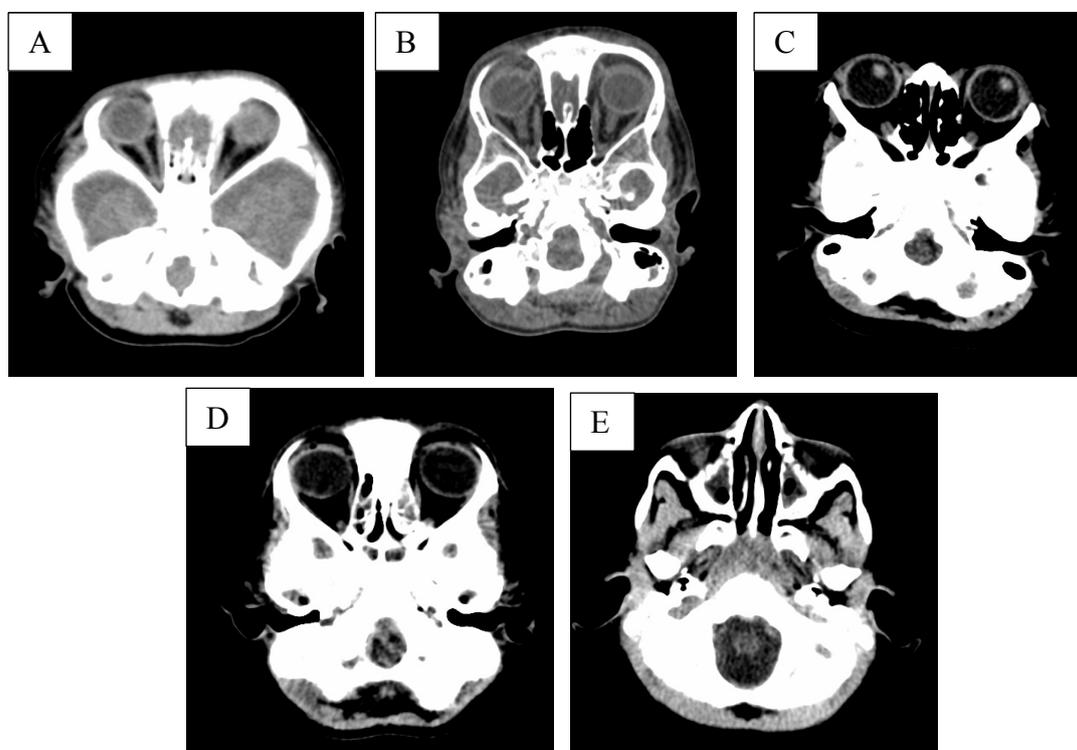


Figura 14 - Tomografias Computadorizadas mostrando a diferença do forame magno entre os indivíduos acondroplásicos e não acondroplásicos. Os indivíduos A, B, C e D pertencem ao grupo acondroplásico. A, B e C foram operados para correção da estenose craniocervical. O paciente D não foi submetido a procedimento cirúrgico. Note, na figura E (não acondroplásico) a diferença de tamanho do forame magno.

Hecht *et al.*, em 1985⁽⁴³⁾, quantificaram as medidas do FM na janela óssea da TC e encontraram, no diâmetro transversal, medidas que variavam de 11 a 20 mm. No diâmetro sagital, suas medidas variaram entre 14 e 28 mm, observando idade máxima de 10 anos de idade (vide gráfico de Hecht para medida de FM no Anexo 3).

Keiper *et al.*, em 1999⁽¹⁹⁾, por sua vez, acompanharam 11 crianças acondroplásicas inicialmente assintomáticas prospectivamente entre 1988 e 1995 e publicaram as medidas realizadas na RNM encontrando valores menores. Essa redução dos diâmetros foi atribuída à inclusão tanto do componente ósseo como também dos componentes fibrocartilagosos. No momento da primeira RNM (idade média 23

semanas), as medidas dos valores do FM eram 7,9 mm (6-10 mm) no plano sagital, e 9,09 mm (6-12 mm) no diâmetro transverso. Destes 11 pacientes, quatro necessitaram de cirurgia para DJCC. Eles obtiveram um média de valores menores tanto para diâmetro sagital (6,7 mm), quanto para o diâmetro transverso (7,5 mm).

O trabalho de Di Rocco *et al.* (40) em 2014, baseado em análise retrospectiva de 37 crianças acondroplásicas que precisaram de cirurgia para DJCC entre 1981 e 2010 (idade média 29,3 meses), obteve conclusões semelhantes. A média dos valores mensurados na TC ou RNM do diâmetro sagital do FM foi de 6,01 mm e 7,5 mm para o diâmetro transverso.

No trabalho em questão, os valores na TC variaram na janela óssea e na janela para o encéfalo. Na janela óssea, a média do diâmetro transverso foi de 20,4 mm (16,6 – 25,2 mm) no grupo não cirúrgico e 15,0 mm (14,3 a 15,9 mm) no grupo cirúrgico. O diâmetro sagital variou de 10,3 a 19,9 mm (média 14,1 mm) nos pacientes não cirúrgicos e de 4,9 a 11,2 mm (média 8,0 mm) nos pacientes cirúrgicos. Na janela para o encéfalo, para o grupo não cirúrgico, a média para o diâmetro transverso foi de 17,1 mm (13,9 – 21,1 mm), o diâmetro sagital a média foi de 10,7 mm (6,5 – 18,5 mm). Dentre os pacientes cirúrgicos, a média do diâmetro sagital foi de 6,4 mm (3,3 – 10,4 mm) e no LL, a média foi de 13,4 mm (11,8 – 15,7 mm). Se considerarmos ambos os grupos, a média do diâmetro sagital (na janela para o encéfalo) foi igual a 8,8 mm, a média do diâmetro transverso foi equivalente a 15,4 mm e a média para o diâmetro AP igual a 18,5 mm. Considerando a janela óssea, os respectivos valores são: 11,7 mm (sagital) 18,9 mm (LL) e 24,2 mm (AP). Para avaliar a concordância entre as medidas das duas janelas tomográficas, foi feito o teste de kappa cujo resultado foi estatisticamente significativo para as 2 variáveis analisadas.

Na RNM as medidas no diâmetro sagital foram realizadas em 2 ponderações (T1 e T2). No grupo cirúrgico a média do diâmetro transverso foi de 13,5 mm (9,8 – 17,0 mm), do diâmetro sagital em T1 igual a 7,5 mm (4,6 – 11,1 mm), em T2 equivalente a 5,8 mm (3,9 – 8,6 mm) e em AP a média foi de 8 mm (5,4 – 10,4 mm). No grupo dos pacientes que não foram submetidos a cirurgia, o valor da média do diâmetro transverso foi de 13,6 mm (10,7 – 20,4 mm), do diâmetro sagital em T1 igual a 9,5 mm (6,4 – 11,7 mm), em T2 igual a 8,7 mm (5,4 – 11,7 mm), e em AP, a média foi equivalente a 9,4 mm (5,6 – 18,4 mm). Essas alterações das medidas nas ponderações T1 e T2 foram causadas devido as alterações de intensidade de ambas as janelas. Enquanto T2 delimita bem os espaços liquóricos, a ponderação T1 é considerada “anatômica”. A diferença encontrada nos diâmetros transverso e AP podem ser decorrentes da dificuldade de delimitar, de forma anatômica (tal qual a janela óssea da TC), os limites do FM na RNM.

As indicações para uma intervenção cirúrgica vão além do exame de imagem. Sugere-se que algum grau de alteração de sinal medular é esperado nos acondroplásicos mais velhos devido a diminuição do FM em todas as suas dimensões, porém não há dados em relação à idade em que isso seria tolerável, Boor *et al.* e Bruhl *et al.* citam, sem detalhes, o achado de mielomalácia cervical sem compressão em alguns casos pediátricos (70,71). Apesar da etiologia não ter sido definida, acredita-se que a combinação da macrocefalia com a hipotonia e a dificuldade de sustentação da cabeça nos bebês possa levar a uma hiper mobilidade cervical (3,36,72). Todas essas alterações próprias da acondroplasia podem causar algum grau de alteração medular no exame de RNM. O estudo de Brouwer *et al.* de 2012 (73) avaliou 26 acondroplásicos adultos que se voluntariaram para realização da RNM. Nenhum deles apresentava sintomas de compressão da JCC apesar de 40% possuírem sinal medular na ponderação T2. Tal estudo

concluiu que, na ausência de sintomas, o sinal medular não oferece perigo e o “*follow up*” regular não é obrigatório.

O estudo prospectivo de Pauli *et al.* em 1995 ⁽⁴²⁾ avaliou 75 crianças acondroplásicas num período de 12 anos. Dessas, 53 preenchiam os critérios para o protocolo específico do estudo para o grupo prospectivo e 22 foram alocadas no grupo não prospectivo (classificados como aqueles que já possuíam alterações neurológicas e/ou respiratórias). No período considerado, houve duas mortes (não relacionadas ao procedimento cirúrgico) e 10 crianças (incluindo cinco do grupo acompanhado prospectivamente) necessitaram de DJCC (total 13,3%). Os critérios (pelo menos 2 de um total de 3 critérios) para DJCC usados na ocasião foram os utilizados para guiar o presente estudo: 1) hiperreflexia significativa dos MMII ou clônus ao exame clínico; 2) apneia central ou hipopneia na PSG e 3) medidas de FM significativamente menor do que a média das crianças com acondroplasia com evidências de compressão ou diminuição de fluxo do LCR na RNM.

Neste estudo, para determinar os pacientes em grupo de risco, utilizou-se dos exames de imagem (TC e RNM) e exame físico neurológico. É importante ressaltar que os pacientes acondroplásicos são hipotônicos e por isso sua escala de reflexos tendinosos profundos é ligeiramente modificada. Em virtude da doença, a normorreflexia (reflexos tendinosos grau 1) já é considerada um exame alterado. Os pacientes, em geral, possuem tais reflexos abolidos. Também foi avaliado se havia assimetria dos mesmos, sendo este um outro dado de extrema relevância. A alteração da força muscular, presença de clônus e sinal de Babinski também se correlacionam com a EFM ^(3,41,42,46).

Foram operados sete (22,5%) pacientes que sofriam de estenose de JCC. Todos eles possuíam alteração no exame neurológico (hiperreflexia ou assimetria no exame dos reflexos tendinosos) além de alteração no exame de imagem. Todos os pacientes

submetidos a DJCC realizaram RNM magnética para que o estudo de imagem fosse o mais completo possível. Havia hipersinal medular na ponderação T2 nos sete casos, além da ausência da coluna liquórica anterior e posterior.

A equipe de anestesistas pediátricos foi alertada quanto a dificuldade de intubação devido a macrocrania e a estenose de JCC, bem como sobre a dificuldade de acesso venoso periférico devido inabilidade de extensão completa do cotovelo. Todas as crianças foram entubadas em posição neutra a fim de evitar a manipulação inadvertida cervical e piora do quadro clínico neurológico ^(36,68,74).

Com ideias opostas, Benglis *et al.* em 2007 ⁽⁴¹⁾ sugerem que a cirurgia de descompressão profilática deveria ser considerada mesmo em pacientes assintomáticos na presença de mudança de sinal medular. Advogam que o risco da cirurgia profilática é significativamente menor que o risco de apneia progressiva, morte súbita ou lesão neurológica subsequente a um trauma. O estudo prospectivo de Keiper *et al.* ⁽¹⁹⁾ acompanhou 11 infantes assintomáticos com alteração de sinal na RNM. Destes, dois foram submetidos a descompressão profilática devido aos sinais de compressão grave no exame de imagem (ausência do espaço subaracnóideo ou alteração do sinal medular em T2). Dois pacientes desenvolveram sintomas como apneia ou opistótono 3 meses após a avaliação inicial. Os pacientes remanescentes (7) permaneceram no grupo não operatório com um seguimento descrito de 5 anos.

Seguindo a linha controversa, Danielpour *et al.* em 2007 ⁽⁷⁵⁾ fizeram um relato de quatro casos nos quais não havia indicação de DJCC na RNM ou na TC realizada em posição neutra, porém com significativa obstrução ao fluxo liquórico durante a hiperflexão cervical. Os sintomas apareciam ocasionalmente e incluíam: cefaleia grave que despertava as crianças durante o período noturno (ambos com 5 anos de idade), apneia seguida de ressuscitação cardiopulmonar (menor com 5 meses de vida) e

incontinência urinária, vômitos, cefaleia e dor em MMII em uma menor de 6 anos. Os quatro casos reportados sugerem que as crianças acondroplásicas estão em risco de obstrução dinâmica do LCR na JCC. Suas conclusões sugerem que tais crianças sintomáticas (sintomas oriundos desta alteração dinâmica do fluxo de LCR cervical) deveriam ser submetidas a DJCC.

A maior série cirúrgica descrita na literatura até o momento pertence a Bagley *et al.* (2006) ⁽⁴⁵⁾, a qual avaliou retrospectivamente 43 pacientes que foram submetidos a DJCC entre 1993 e 2003. Não houve mortes relacionadas a cirurgia, com tempo médio de permanência hospitalar de 3 a 48 dias (mediana de 14 dias). A complicação mais comum foi a fistula liquórica em sete casos, infecção em dois casos e retorno da sintomatologia em cinco pacientes, os quais necessitaram de nova cirurgia para descompressão (causada por osso residual e tecidos moles). Dois pacientes apresentaram paralisia transitória de nervos cranianos (quinto e sétimo par) e um paciente evoluiu com pseudomeningocele posterior que necessitou de múltiplas revisões. O tempo de seguimento médio foi de 62,5 meses e não houve nenhum caso de instabilidade craniocervical relatado. A conclusão do estudo é que a estenose de JCC é um problema comum e potencialmente devastador e que pode ser tratado cirurgicamente com mínima morbidade de forma segura e clinicamente benéfica. (Infelizmente Bagley *et al.* não cita quantas crianças acondroplásicas não possuíam indicação cirúrgica durante esse período de 11 anos). Na nossa série, o tempo médio de internação foi de 4,5 dias (mediana de 4 dias), com 1 dia de internação em unidade fechada. E a nossa complicação mais frequente foi a abertura dural acidental, durante o ato cirúrgico, em 37,5% (três pacientes). Em um caso ocorreu a necessidade de reoperação para correção da fistula liquórica. Não tivemos casos de infecção ou re-estenose do canal medular.

A segunda maior série cirúrgica pertence a Mukherjee *et al.* (2014) ⁽⁸⁾, que realizaram uma revisão de 34 casos sintomáticos que foram submetidos a DJCC pelo mesmo cirurgião, entre 2000 e 2010. As descrições das séries anteriores haviam se focado no tratamento da mielopatia estática. Devido às já descritas alterações da dinâmica do fluxo LCR descritas por Danielpour *et al.*⁽⁷⁵⁾ em 4 casos, o estudo com RNM dinâmica (em flexão, extensão e neutra) foi realizado em 29 dos 34 pacientes. Em quatro (13,7%) desses 29 pacientes, havia uma estenose no nível do FM em flexão que não se revelava na RNM em posição neutra. A técnica cirúrgica utilizada se assemelhou à descrita anteriormente, com o uso de microscopia. Não houve piora neurológica em nenhum dos casos e um dos pacientes necessitou de DVP para tratamento da hidrocefalia, embora ela tenha sido colocada previamente à cirurgia para DJCC. A importância do estudo é o reconhecimento do fenômeno da compressão dinâmica medular, principalmente nos pacientes sintomáticos, mas que não apresentam compressão aparente na JCC na RNM em posição neutra.

Na nossa série, dos 7 pacientes submetidos a RNM e a cirurgia para DJCC houve um aumento do diâmetro de todas as medidas analisadas para o FM. No pré-operatório, as médias dos diâmetros AP, LL sagital T1 e T2 foram respectivamente 8,01 mm, 13,0 mm, 7,63 mm e 5,79 mm. No pós-operatório a RNM foi realizada em cinco pacientes, com as médias respectivas de: 9,35 mm, 13,4 mm, 9,76 mm e 8,83 mm. A seqüela de mielomalácia (hipersinal em T2) se manteve em todos os casos, porém houve o aparecimento das colunas líquóricas anteriores e posteriores ao tronco cerebral na incidência sagital ponderada em T2. Se o método utilizado for a TC, as diferenças entre os pacientes que fizeram o exame no pré e no pós-operatório são ainda mais evidentes. Quatro foram as crianças submetidas a TC no pré e no pós-operatório. A média dos

valores do FM variaram de 11,7 mm a 32,1mm em AP, 12,7 mm a 15 mm em LL e 3,29 a 15,35 mm no diâmetro sagital.

Acreditamos que o ideal seria a realização de RNM em todas as crianças acondroplásicas. Ela oferece melhor visualização das lesões indiretas advindas da compressão da JCC. Compreendemos que isso não seja possível em todos os centros devido à dificuldade de acesso a RNM (exame de alto custo, disponível em poucos centros pelo SUS).

Tempo de Internação e Hemotransfusão

Três pacientes necessitaram de transfusão sanguínea durante o procedimento cirúrgico. Duas dessas crianças eram bebês com menos de 12 meses de idade e uma delas possuía anemia crônica (paciente tetraplégica, com história de múltiplas internações prévias). As crianças com menor idade (e conseqüentemente menor peso) tiveram uma perda volêmica relativa mais significativa e necessitaram de reposição de derivados sanguíneos durante o procedimento cirúrgico. Em um estudo de revisão de Czerwinski *et al.* de 2010 ⁽⁷⁶⁾ sobre a morbidade e mortalidade da cirurgia craniofacial com 8101 pacientes, houve um total de 8 mortes peri-operatórias e quatro delas (50% do total) foram devidas à perda sanguínea. Quanto menor o peso, menor a volemia circulante e maior a chance de necessitar de hemotransfusão. Porém, para segurança do paciente neurocirúrgico, a reserva sanguínea pré operatória bem como a reserva de um leito em unidade fechada é mandatória, e a cirurgia não é realizada se acaso nos faltar qualquer um dos itens ⁽⁷⁷⁾.

Técnica Cirúrgica

Em todos os pacientes com indicação de DJCC, foi realizada a laminectomia do arco posterior de C1 e a craniectomia occipital ^(45,78). A banda fibrosa observada envolvendo a JCC em todos os casos foi descrita primeiramente por Aryanpur *et al.* em 1990 ⁽⁷⁹⁾. A craniectomia foi realizada com auxílio do drill de alta rotação. Desde a descrição do estudo de Bagley *et al.* ⁽⁴⁵⁾ de uma série de 15 pacientes nos quais 4 (27%) evoluíram com fistula liquórica e necessitaram de derivações permanentes, abertura dural seguida de duroplastia deixou de ser um procedimento de rotina. No seu artigo publicado em 2017, Morota ⁽⁷⁾ definiu algumas características para sucesso do procedimento de descompressão: 1) craniectomia suboccipital; 2) laminectomia de C1; 3) descompressão do FM. Como a maior compressão do FM se dá no diâmetro transversal (já descrito por Hecht *et al.* ^(35,43)), a descompressão é ampla, porém sem a destruição da faceta de occipito-C1. Segundo o autor, essa descompressão de C1 é em torno de 10 a 12 mm.

Em quatro pacientes houve a abertura dural acidental. A dura mater foi suturada em todos os casos, porém uma paciente evoluiu com fistula liquórica de alto débito, necessitando de revisão cirúrgica. Não houve relato de infecção / meningite em nenhum dos casos operados. Acredito que tais lesões durais ocorreram devido à compressão exercida pelo osso e elementos fibrosos na JCC, tornando sua dissecação mais difícil. Para evita-las, um dissector rombo, como a espátula de Penfield, começou a ser utilizado para descolamento e proteção dural durante o uso da broca de alta rotação. A paciente que evoluiu com fistula liquórica e necessitou de revisão cirúrgica teve seu dreno (que supostamente deveria funcionar exclusivamente como “sentinela”) submetido ao vácuo durante o transporte. No primeiro dia de pós-operatório, a drenagem total havia sido de 2 ml e após a transferência entre as unidades, a drenagem foi equivalente a 200 ml ao longo das 4 horas seguintes. Acredito ser segura a colocação do dreno a vácuo sentinela, porém

a equipe multidisciplinar deverá estar atenta às orientações quanto a colocação ou não do vácuo.

Hidrocefalia

São diversos os relatos antigos que associam o aumento da circunferência do crânio e a compressão medular com a alta taxa de mortalidade neonatal em acondroplásicos (Cohn e Weinberg, 1956; Potter, 1952; Potter e Coverstone, 1948)³ (12). O tratamento na macrocefalia permanece controverso. Ryken *et al.* (46) pontuam que a derivação é reservada para a hidrocefalia sintomática. Thomas *et al.* (80) afirmam que o grau de dilatação ventricular é variável e nem todas as crianças necessitam de tratamento cirúrgico para hidrocefalia. Yamada *et al.* (81) é restritivo em indicar derivações somente para crianças sintomáticas. Danielpour *et al.* em 2007 (75), por sua vez, concluíram que em crianças acondroplásicas com sintomas de hidrocefalia e que não demonstram obstrução do fluxo LCR no nível do FM podem se beneficiar de uma DVP. Conforme aumentou a compreensão acerca da macrocefalia compensatória para facilitar a drenagem líquórica pelos forames estenosados, o tratamento da hidrocefalia (e macrocefalia) deixou de ser agressivo, pois ela é sintomática em somente 5% dos casos (3).

Todas as crianças tiveram seu PC medidos pela examinadora e seus resultados foram comparados com a curva própria da acondroplasia (36) (Anexos 1 e 2). Somente duas crianças (assintomáticas) possuíam PC acima do percentil 90 para a idade mesmo

³ Cohn e Weinberg, 1956; Potter, 1952; Potter e Coverstone, 1948, *apud* de Dennis JP, Rosenberg HS, Alvord EC *Megalencephaly, internal hydrocephalus and other neurological aspects of achondroplasia*, Brain. 1961;84(3):427-445 (12).

na curva específica, e uma criança apresentou sintomas compatíveis com hidrocefalia (encontrava-se dentro da curva esperada no percentil 50), HAS e crises convulsivas. Essas manifestações clínicas foram acompanhadas de alteração no exame de fundo de olho com edema de papila óptica e turvação visual. Ela foi submetida a TVE para o tratamento da HIC, com remissão total dos sinais e sintomas.

O estudo de Swift *et al.* de 2012 ⁽⁸²⁾ descreve três casos de crianças acondroplásicas que foram submetidas à TVE para o tratamento da dilatação ventricular. O mesmo concluiu que a etiologia pode ser não comunicante, o que explicaria a diminuição ventricular nos casos citados. Ainda não há estudos que associem a HIC na acondroplasia ao tratamento endoscópico cerebral como primeira escolha, porém sabe-se que o tratamento com os sistemas de derivação habituais (válvulas) está sendo evitado, devido ao seu alto índice de revisão ⁽⁸³⁾.

Os índices comumente usados para crianças não acondroplásicas (tais como índice de Evans e relação CF/DI) falham em estabelecer uma relação correta nas crianças acondroplásicas, não devendo ser utilizados de forma isolada para indicação de procedimento neurocirúrgico. Nas medidas realizadas nas TC, o índice de Evans sugeriu hidrocefalia em 26,32% dos casos (5), ao passo que a relação CF/DI mostrou resultado oposto: ausência de hidrocefalia em todos os casos analisados (“normal” em 68,42% dos casos e “limite máximo” em 31,58%). Na RNM, a relação CF/DI revelou resultados semelhantes: 77,78% de resultados tidos como “normal” e 16,67% na faixa correspondente ao “limite máximo”, com um caso sugestivo de hidrocefalia (5,56%). O índice de Evans na RNM se mostrou “normal” em 64,71% (11 pacientes) e “sugeriu hidrocefalia” em 35,29% dos casos (6 pacientes). O estudo de Bosemani *et al.* de 2014 ⁽⁸⁴⁾ compara os valores do índice de Evans na RNM magnética de 16 crianças acondroplásicas com um grupo controle. Os valores da relação entre do diâmetro bifrontal

e o diâmetro biparietal possuem uma mediana de 0,28 e variação entre 0,24 e 0,40. No nosso estudo, os valores foram diferentes em relação ao valor máximo. A mediana correspondeu a 0,36, o valor mínimo igual a 0,29 e valor máximo igual a 0,50. A ausência de correlação entre tais medidas e a hidrocefalia também foi comprovada pelo estudo de Mukherjee *et al.*⁽⁸⁾. O modelo de hipertensão venosa causando ventriculomegalia já havia sido explicado no estudo de Saint Rose *et al.*⁽⁴⁸⁾: a estenose do forame jugular resulta em um aumento da PIC necessária para a manutenção do balanço entre a produção e a reabsorção de LCR⁽⁵⁰⁾, o que torna pouco confiáveis os índices CF/DI e Evans. Durante os primeiros meses de vida, a calvária não se encontra completamente formada, havendo, além da dilatação ventricular já descrita, uma macrocrania compensatória, em especial da região parietal, devido a continuidade com a base do crânio e a região temporal (áreas mais afetadas pela ossificação endocondral precoce).

Na série de Bagley (2006)⁽⁴⁵⁾, há um relato de 20 pacientes que possuíam neuroimagem ou sintomas clínicos de hidrocefalia, sendo que nove deles apresentavam sintomas previamente à cirurgia de DJCC (o estudo não descreve quais seriam estes sintomas). Em oito pacientes uma DVE foi colocada durante a cirurgia de DJCC. O interessante do estudo é que apenas dois pacientes necessitaram de DVP após a cirurgia, sendo que ambas foram retiradas posteriormente por infecção e não foi necessário nenhum procedimento adicional para controle da PIC. A colocação dos sistemas de derivação prévios ao procedimento operatório já não foi descrito em trabalhos mais recentes como o de Mukherjee *et al.* (2014) e Shimony *et al.* (2015)^(8,78).

Polissonografia

A PSG associada a RNM já se provou importante no diagnóstico de estenose de JCC ao definir apneia de origem central e apneia obstrutiva. Todos os tipos de apneia se baseiam em pelo menos dois ciclos respiratórios: a apneia central é definida como redução do fluxo nas vias aéreas em pelo menos 80% (da linha de base) sem esforço respiratório identificável; a apneia obstrutiva é definida como ausência de fluxo aéreo com persistência do esforço sem queda na saturação e, por fim, a hipopneia é definida como redução entre 30 e 79% do fluxo respiratório em relação à linha de base e associada a uma dessaturação $\geq 3\%$ ou excitação no eletroencefalograma ou despertar ^(85,86).

De acordo com White *et al.* ⁽⁸⁶⁾ os estudos de PSG isolados não são suficientes para diagnóstico de EFM e a RNM é capaz de oferecer mais informações acerca da estenose do FM, porém ela pode oferecer dados importantes sobre a apneia obstrutiva central e auxiliar na definição da conduta cirúrgica.

Infelizmente, no presente estudo, não foi possível a realização da PSG nos pacientes que foram submetidos à DJCC. Devido ao custo elevado e a ausência de disponibilidade do exame na rede pública, dos 31 pacientes, somente três o realizaram, tendo sido considerado “normal” pelo responsável pela realização do mesmo.

10) Conclusões

1. As principais intercorrências neurocirúrgicas dos 31 pacientes acondroplásicos acompanhados no IFF/ Fiocruz foram: estenose de forame magno e hidrocefalia.
2. A estenose craniocervical se manifestou em 22,5% dos casos (7 das 31 crianças acompanhadas).
3. Os pacientes acondroplásicos têm um índice elevado de complicações neurocirúrgicas evitáveis e a mais comum foi a abertura acidental da dura-máter, observada em 3 pacientes.
4. A hidrocefalia se manifestou com um quadro de crise convulsiva HAS e HIC em uma paciente (3,2%) tratada com TVE, sem intercorrências.

Referências

1. Jha RM, Klimo P, Smith ER. Foramen magnum stenosis from overgrowth of the opisthion in a child with achondroplasia. *J Neurosurg Pediatr.* 2008;2(2):136–8.
2. Thomeer RTWM, van Dijk JMC, Peul WC. Achondroplasia. *J Neurosurg Pediatr.* 2008;2(1):95–95.
3. Pauli RM. Achondroplasia. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., organizadores. *GeneReviews(®)*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993, revisado em 2012.
4. Hecht JT, Bodensteiner JB, Butler IJ. Neurologic manifestations of achondroplasia. *Handb Clin Neurol.* 2014;119:551–63.
5. Ireland PJ, Pacey V, Zankl A, Edwards P, Johnston LM, Savarirayan R. Optimal management of complications associated with achondroplasia. *Appl Clin Genet.* 2014;7:117–25.
6. Horton WA. Recent milestones in achondroplasia research. *Am J Med Genet A.* 2006;140(2):166–9.
7. Morota N. Pediatric Craniovertebral Junction Surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2017;57(9):435–60.
8. Mukherjee D, Pressman BD, Krakow D, Rimoin DL, Danielpour M. Dynamic cervicomedullary cord compression and alterations in cerebrospinal fluid dynamics in children with achondroplasia: review of an 11-year surgical case series. *J Neurosurg Pediatr.* 2014;14(3):238–44.

9. Bland JD, Emery JL. Unexpected death of children with achondroplasia after the perinatal period. *Dev Med Child Neurol*. 1982;24(4):489–92.
10. Spillane JD. Three cases of achondroplasia with neurological complications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1952;15(4):246–52.
11. Lorber J. Two cases of achondroplasia. *Proc R Soc Med*. setembro de 1964;57:836–7.
12. Dennis JP, Rosenberg HS, Alvord EC. Megalencephaly, internal hydrocephalus and other neurological aspects of achondroplasia. *Brain*. 1961;84(3):427–445.
13. Yang SS, Corbett DP, Brough AJ, Heidelberger KP, Bernstein J. Upper Cervical Myelopathy in Achondroplasia. *Am J Clin Pathol*. 1977;68(1):68–72.
14. Hecht JT, Francomano CA, Horton WA, Annegers JF. Mortality in achondroplasia. *Am J Hum Genet*. 1987;41(3):454–64.
15. Pauli RM, Scott CI, Wassman ER, Gilbert EF, Leavitt LA, Ver Hoeve J, et al. Apnea and sudden unexpected death in infants with achondroplasia. *J Pediatr*. 1984;104(3):342–8.
16. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet Lond Engl*. 2007;370(9582):162–72.
17. Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hecht JT. Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(21):2502–11.

18. Simmons K, Hashmi SS, Scheuerle A, Canfield M, Hecht JT. Mortality in babies with achondroplasia: revisited. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014;100(4):247–9.
19. Keiper Jr GL, Koch B, Crone KR. Achondroplasia and cervicomedullary compression: prospective evaluation and surgical treatment. *Pediatr Neurosurg.* 1999;31(2):78–83.
20. White KK, Bompadre V, Goldberg MJ, Bober MB, Campbell JW, Cho T-J, et al. Best practices in the evaluation and treatment of foramen magnum stenosis in achondroplasia during infancy. *Am J Med Genet A.* 2016;170A(1):42–51.
21. Kozma C. Dwarfs in ancient Egypt. *Am J Med Genet A.* 2006;140(4):303–11.
22. Wright MJ, Irving MD. Clinical management of achondroplasia. *Arch Dis Child.*;97(2):129–34.
23. Deng C, Wynshaw-Boris A, Zhou F, Kuo A, Leder P. Fibroblast growth factor receptor 3 is a negative regulator of bone growth. *Cell.* 1996;84(6):911–21.
24. Naski MC, Colvin JS, Coffin JD, Ornitz DM. Repression of hedgehog signaling and BMP4 expression in growth plate cartilage by fibroblast growth factor receptor 3. *Dev Camb Engl.* 1998;125(24):4977–88.
25. Crescimento endocondral do osso. Junqueira LC, Carneiro J. In: *Tecido ósseo. Histologia básica* 12 ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2013; 132-142
26. Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8(3):235–53.

27. Vajo Z, Francomano CA, Wilkin DJ. The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. *Endocr Rev.* 2000;21(1):23–39.
28. Sarabipour S, Hristova K. Effect of the achondroplasia mutation on FGFR3 dimerization and FGFR3 structural response to fgf1 and fgf2: A quantitative FRET study in osmotically derived plasma membrane vesicles. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1858(7 Pt A):1436–42.
29. Richette P, Bardin T, Stheneur C. Achondroplasia: from genotype to phenotype. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2008;75(2):125–30.
30. Langer LO, Baumann PA, Gorlin RJ. Achondroplasia: clinical radiologic features with comment on genetic implications. *Clin Pediatr (Phila).* 1968;7(8):474–85.
31. Langer LO, Baumann PA, Gorlin RJ. Achondroplasia. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1967;100(1):12–26.
32. Ireland PJ, Donaghey S, McGILL J, Zankl A, Ware RS, Pacey V, et al. Development in children with achondroplasia: a prospective clinical cohort study. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(6):532–7.
33. Gordon N. The neurological complications of achondroplasia. *Brain Dev.* 2000;22(1):3–7.
34. Hecht JT, Hood OJ, Schwartz RJ, Hennessey JC, Bernhardt BA, Horton WA. Obesity in achondroplasia. *Am J Med Genet.* 1988;31(3):597–602.

35. Hecht JT, Horton WA, Reid CS, Pyeritz RE, Chakraborty R. Growth of the foramen magnum in achondroplasia. *Am J Med Genet.* 1989;32(4):528–535.
36. Trotter TL. Health Supervision for Children With Achondroplasia. *Pediatrics.* 2005;116(3):771–83.
37. Reina V, Baujat G, Fauroux B, Couloigner V, Boulanger E, Sainte-Rose C, et al. Craniovertebral junction anomalies in achondroplastic children. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2014;40:295–312.
38. Menezes AH. Craniocervical developmental anatomy and its implications. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* 2008;24(10):1109–22.
39. Lopez AJ, Scheer JK, Leibl KE, Smith ZA, Dlouhy BJ, Dahdaleh NS. Anatomy and biomechanics of the craniovertebral junction. *Neurosurg Focus.* 2015;38(4):E2.
40. Reina V, Boaujat G, Farurox B, Couloigner V, Boulanger E, Sante-Rose C, Maroteaux P, Le Merrer M, Cormier-Daire V, Legai- Mallet L, Zerah M, Di Rocco F. Craniovertebral junction anomalies in achondroplastic children. In: *Pediatric Craniovertebral Junction Diseases: Surgical Management of Craniovertebral Junction Diseases in Children.* Springer International Publishing; 2014; 295-312.
41. Benglis DM, Sandberg DI. Acute neurological deficit after minor trauma in an infant with achondroplasia and cervicomedullary compression. *J Neurosurg.* 2007; 107(2):152-55.
42. Pauli RM, Horton VK, Glinski LP, Reiser CA. Prospective assessment of risks for cervicomedullary-junction compression in infants with achondroplasia. *Am J Hum Genet.* 1995;56(3):732–44.

43. Hecht JT, Nelson FW, Butler IJ, Horton WA, Scott CI, Wassman ER, et al. Computerized tomography of the foramen magnum: achondroplastic values compared to normal standards. *Am J Med Genet.* 1985;20(2):355–60.
44. Shepur MP, Magi M, Nanjundappa B, Havaladar PP, Gogi P, Saheb SH. Morphometric Analysis of Foramen Magnum. *Int J Anat Res.* 2014; 2(1):259-55.
45. Bagley CA, Pindrik JA, Bookland MJ, Camara-Quintana JQ, Carson BS. Cervicomedullary decompression for foramen magnum stenosis in achondroplasia. *J Neurosurg Pediatr.* 2006;104(3):166–172.
46. Ryken TC, Menezes AH. Cervicomedullary compression in achondroplasia. *J Neurosurg.* 1994;81(1):43–8.
47. Paciorkowski AR, Greenstein RM. When is enlargement of the subarachnoid spaces not benign? A genetic perspective. *Pediatr Neurol.* 2007;37(1):1–7.
48. Sainte-Rose C, LaCombe J, Pierre-Kahn A, Renier D, Hirsch JF. Intracranial venous sinus hypertension: cause or consequence of hydrocephalus in infants? *J Neurosurg.* 1984;60(4):727–36.
49. Steinbok P, Hall J, Flodmark O. Hydrocephalus in achondroplasia: the possible role of intracranial venous hypertension. *J Neurosurg.* 1989;71(1):42–48.
50. Cinalli G, Sainte-Rose C, Kollar EM, Zerah M, Brunelle F, Chumas P, et al. Hydrocephalus and craniosynostosis. *J Neurosurg.* 1998;88(2):209–14.
51. DiMario FJ, Ramsby GR, Burleson JA, Greensheilds IR. Brain morphometric analysis in achondroplasia. *Neurology.* 1995;45(3 Pt 1):519–24.

52. Medical Research Council - MRC. Aids to the examination of the peripheral nervous system. Memorandum No.45. London: Her Majesty's Stationary Office; 1976
53. Paternostro-Sluga T, Grim-Stieger M, Posch M, Schuhfried O, Vacariu G, Mittermaier C, et al. Reliability and validity of the Medical Research Council (MRC) scale and a modified scale for testing muscle strength in patients with radial palsy. *J Rehabil Med.* 2008;40(8):665–71.
54. Manschot S, Passel L van, Buskens E, Algra A, Gijn J van. Mayo and NINDS scales for assessment of tendon reflexes: between observer agreement and implications for communication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64(2):253–5.
55. Greenberg, MS. Handbook of Neurosurgery. In: Hydrocephalus 7th Edition, Tampa. Thieme, 2010;310-12.
56. Toma AK, Holl E, Kitchen ND, Watkins LD. Evans' Index Revisited: The Need for an Alternative in Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery.* 2011;68(4):939–44.
57. Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Skoog I, Wikkelsø C. Estimated ventricle size using Evans index: reference values from a population-based sample. *Eur J Neurol.* 2017;24(3):468–74.
58. Rosset A, Spadola L, Ratib O. OsiriX: an open-source software for navigating in multidimensional DICOM images. *J Digit Imaging.* 2004;17(3):205–16.
59. Mandel M, Amorim R, Paiva W, Prudente M, Teixeira MJ, Andrade AF de. 3D preoperative planning in the ER with OsiriX®: when there is no time for neuronavigation. *Sensors.* 2013;13(5):6477–91.

60. Yamauchi T, Yamazaki M, Okawa A, Furuya T, Hayashi K, Sakuma T, et al. Efficacy and reliability of highly functional open source DICOM software (OsiriX) in spine surgery. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2010;17(6):756–9.
61. Beyer J, Hadwiger M, Wolfsberger S, Bühler K. High-Quality Multimodal Volume Rendering for Preoperative Planning of Neurosurgical Interventions. *IEEE Trans Vis Comput Graph*. 2007;13(6):1696–703.
62. Harput MV, Gonzalez-Lopez P, Türe U. Three-dimensional reconstruction of the topographical cerebral surface anatomy for presurgical planning with free OsiriX Software. *Neurosurgery*. 2014;10 Suppl 3:426–35.
63. Amaral DT, Amaral LL, Hernandez Filho G, Puertas E. Avaliação das relações craniométricas da transição craniovertebral. *Coluna/Columna*. 2004;3(2):100–3.
64. Gomes MES, Kanazawa TY, Riba FR, Pereira NG, Zuma MCC, Rabelo NC, et al. Novel and Recurrent Mutations in the FGFR3 Gene and Double Heterozygosity Cases in a Cohort of Brazilian Patients with Skeletal Dysplasia. *Mol Syndromol*. 2018;9(2):92–9.
65. Fremion AS, Garg BP, Kalsbeck J. Apnea as the sole manifestation of cord compression in achondroplasia. *J Pediatr*. 1984;104(3):398–401.
66. Nelson FW, Hecht JT, Horton WA, Butler IJ, Goldie WD, Miner M. Neurological basis of respiratory complications in achondroplasia. *Ann Neurol*. 1988;24(1):89–93.
67. Thomas IT, Frias JL. The prospective management of cervicomedullary compression in achondroplasia. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1989;25(4):83–90.

68. Sisk EA, Heatley DG, Borowski BJ, Levenson GE, Pauli RM. Obstructive sleep apnea in children with achondroplasia: surgical and anesthetic considerations. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* 1999;120(2):248–54.
69. Reynolds KK, Modaff P, Pauli RM. Absence of correlation between infantile hypotonia and foramen magnum size in achondroplasia. *Am J Med Genet.* 2001;101(1):40–45.
70. Boor R, Fricke G, Brühl K, Spranger J. Abnormal subcortical somatosensory evoked potentials indicate high cervical myelopathy in achondroplasia. *Eur J Pediatr.* 1999;158(8):662–7.
71. Brühl K, Stoeter P, Wietek B, Schwarz M, Humpl T, Schumacher R, et al. Cerebral spinal fluid flow, venous drainage and spinal cord compression in achondroplastic children: impact of magnetic resonance findings for decompressive surgery at the cranio-cervical junction. *Eur J Pediatr.* 2001;160(1):10–20.
72. Ireland PJ, Ware RS, Donaghey S, McGill J, Zankl A, Pacey V, et al. The effect of height, weight and head circumference on gross motor development in achondroplasia. *J Paediatr Child Health.* 2013;49(2):E122-127.
73. Brouwer PA, Lubout CM, van Dijk JM, Vleggeert-Lankamp CL. Cervical high-intensity intramedullary lesions in achondroplasia: Aetiology, prevalence and clinical relevance. *Eur Radiol.* 2012;22(10):2264–72.
74. Kaushal A, Haldar R, Ambesh P. Anesthesia for an achondroplastic individual with coexisting atlantoaxial dislocation. *Anesth Essays Res.* 2015;9(3):443–6.

75. Danielpour M, Wilcox WR, Alanay Y, Pressman BD, Rimoin DL. Dynamic cervicomedullary cord compression and alterations in cerebrospinal fluid dynamics in children with achondroplasia. *J Neurosurg.* 2007; 107(6):504-7.
76. Czerwinski M, Hopper RA, Gruss J, Fearon JA. Major morbidity and mortality rates in craniofacial surgery: an analysis of 8101 major procedures. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(1):181–6.
77. Costa Val JA, Furtado LM. Cuidados operatórios em neurocirurgia pediátrica. *Rev Bras Neurol E Psiquiatr.* 2014;18(2):176- 185
78. Shimony N, Ben-Sira L, Sivan Y, Constantini S, Roth J. Surgical treatment for cervicomedullary compression among infants with achondroplasia. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* 2015;31(5):743–50.
79. Aryanpur J, Hurko O, Francomano C, Wang H, Carson B. Craniocervical decompression for cervicomedullary compression in pediatric patients with achondroplasia. *J Neurosurg.* 1990;73(3):375–82.
80. Thomas IT, Frias JL, Williams JL, Friedman WA. Magnetic resonance imaging in the assessment of medullary compression in achondroplasia. *Am J Dis Child* 1960. 1988;142(9):989–92.
81. Yamada H, Nakamura S, Kageyama N. Neurological manifestations of pediatric achondroplasia. *J Neurosurg.* 1981;54(1):49–57.
82. Swift D, Nagy L, Robertson B. Endoscopic third ventriculostomy in hydrocephalus associated with achondroplasia: Report of 3 cases. *J Neurosurg Pediatr.* 2012;9(1):73–81.

83. King JAJ, Vachhrajani S, Drake JM, Rutka JT. Neurosurgical implications of achondroplasia. *J Neurosurg Pediatr.* 2009;4(4):297–306.
84. Bosemani T, Orman G, Hergan B, Carson KA, Huisman TAGM, Poretti A. Achondroplasia in children: correlation of ventriculomegaly, size of foramen magnum and jugular foramina, and emissary vein enlargement. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* 2015;31(1):129–33.
85. Afsharpaiman S, Sillence DO, Sheikvatan M, Ault JE, Waters K. Respiratory events and obstructive sleep apnea in children with achondroplasia: investigation and treatment outcomes. *Sleep Breath Schlaf Atm.* 2011;15(4):755–61.
86. White KK, Parnell SE, Kifle Y, Blackledge M, Bompadre V. Is there a correlation between sleep disordered breathing and foramen magnum stenosis in children with achondroplasia? *Am J Med Genet A.* 2016;170(1):32–41.

Apêndice 1: TCLE

Título Do Projeto:

ACONDROPLASIA E SEUS ASPECTOS NEUROCIRURGICOS

Nome do Investigador: Flávia de Abreu Alves
 Departamento de Neurocirurgia
 Telefones: (21) 2554-1838 ou (21) 98122-6166.
 E-mail: dra.flaviaabreu@gmail.com

Co- Responsáveis: Dafne D. G. Horovitz
 José Francisco M. Salomão

Nome do Paciente:

 Prontuário:

Estamos convidando seu (sua) filho (a) a participar do projeto de pesquisa para o qual estão sendo convidados as crianças que apresentam Acondroplasia e que são encaminhados ao Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF).

A Acondroplasia afeta poucas pessoas no mundo todo e temos poucos estudos sobre elas. Os profissionais da área da saúde precisam conhecer melhor esta condição para escolher o melhor tratamento. Por isso é importante fazer um estudo observando todas as informações do atendimento e dos exames já feitos.

Essas informações já vêm sendo registradas no prontuário de seu filho (a). E serão usadas, caso você concorde, como parte desta pesquisa.



Este projeto tem como objetivo estudar os aspectos neurológicos e neurocirúrgicos das crianças com Acondroplasia. **O estudo envolve a revisão de informações médicas coletadas em prontuário.**

As informações obtidas neste estudo poderão ser úteis para ajudar outras crianças com Acondroplasia, principalmente no que se refere a novos estudos relacionados a Estenose de Forame Magno e Hidrocefalia. Dentre os benefícios diretos desse estudo, podemos destacar um acompanhamento clínico mais frequente em especialidades de difícil acesso como Genética Médica e Neurocirurgia Pediátrica

O maior risco envolvido nesta pesquisa é a quebra de sigilo dessas informações, por isso, os prontuários e dados nele contidos serão coletadas no arquivo médico somente pela pesquisadora responsável em sala específica dentro do departamento conhecido como “arquivo médico” no Instituto Fernandes Figueira.

Os resultados do estudo serão utilizados com fins científicos; poderão ser publicados em revistas científicas, ou divulgados em congressos, simpósios, reuniões científicas, conferências, mesas redondas (nacionais e internacionais), salas de aula e etc.

Você receberá uma via idêntica desse documento assinada pelo pesquisador do estudo.

Você poderá abandonar este grupo a qualquer momento. Se você decidir sair do grupo, OU SEJA, SE NEGAR CONSENTIMENTO PARA QUE O PRONTUÁRIO DE SEU FILHO SEJA ANALISADO, isso não afetará a sua assistência médica futura.

As suas dúvidas serão respondidas a qualquer momento. Para isto você pode entrar em contato, com os médicos responsáveis pelo estudo pessoalmente, ou pelos telefones abaixo. Você revisou plenamente os conteúdos deste consentimento e os teve descritos para você.



A participação é voluntária, não havendo nenhum custo adicional previsto para você ou sua família, porém caso haja algum custo adicional, você será ressarcido do mesmo.

Não haverá nenhuma forma de pagamento pela sua participação (a exceção do ressarcimento de custos adicionais eventuais referidos acima). Após receber todas as informações abaixo você poderá fornecer seu consentimento por escrito caso, queira participar.

É garantido o direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre as questões éticas da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos:

Telefone do Comitê de Ética em Pesquisa (21) 2554-1730 / (fax) 2552- 8491

E-mail do Comitê de Ética em Pesquisa: cepiff@iff.fiocruz.br

Declaro que me foram prestadas todas as informações sobre este estudo, e então autorizo o menor por quem sou responsável a participar do mesmo, ciente de que poderei voltar a questionar a qualquer momento sobre qualquer dúvida sobre este estudo.



Na qualidade de responsável legal, eu,

_____, como

_____ (grau de parentesco) autorizo voluntariamente a
participação do meu filho (a)

_____ nesta pesquisa.

Declaro que li e entendi todo o conteúdo deste documento e que recebi uma cópia do mesmo assinado pelo pesquisador.

Assinatura:

Data: ____/____/____

• **Testemunha:**

Nome:

Assinatura:

Data: ____/____/____

• **Investigador que obteve o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Nome:

Assinatura:



Apêndice 2: Ficha de Coleta de Dados**ACONDROPLASIA – FORMULÁRIO DA NEUROCIRURGIA**

Data de Coleta: ____/____/____

• IDENTIFICAÇÃO:

Iniciais: _____
 Prontuário: _____ Data de Nascimento: ____/____/____
 Sexo: Feminino Masculino
 Nome da mãe: _____ DN: ____/____/____
 Nome do pai: _____ DN: ____/____/____
 Endereço: _____
 Bairro: _____ Número/ Complemento: _____
 CEP _____ - _____
 Telefone: (____) _____ Cel.: (____) _____

• HISTORIA FAMILIAR:

História Familiar de Acondroplasia? Sim Não
 pai avô ()materno ()paterno
 mãe avó ()materno ()paterno
 irmão
 tios ()materno ()paterno

História Familiar de Outras Doenças Genéticas? Sim Não
 Qual? _____ CID 10 :

• GENÉTICA:

Possui análise de *FGFR3*: Sim Não
 Resultado: _____

• HIDROCEFALIA :

Hidrocefalia: Sim Não
 Curva de Perímetro Cefálico dos Acondroplásicos:
 < p 50% p 50% p75% p90% > p90%
 Acima da Curva
 Perímetro Cefálico: _____ cm (percentil/idade)

• EXAME FÍSICO NEUROLÓGICO:

Sinais/Sintomas Neurológicos?
 Cefaleia Hipertonia Muscular
 Hiperreflexia Roncos
 Atonia/ Hipotonia Muscular Esforço Respiratório

HAS

Crise Convulsiva

Reflexos :

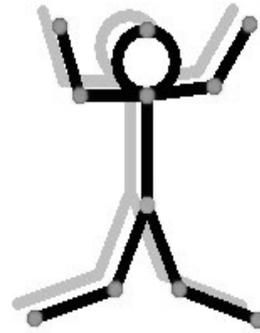
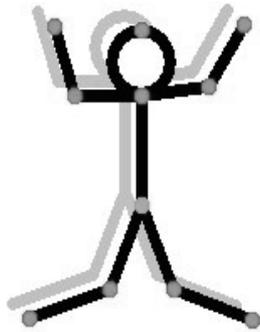
Força:

Dir.

Esq.

Dir.

Esq.



EXAMES DE IMAGEM:

TC de Crânio: ___/___/___

Hidrocefalia

Espaço subaracnoideo

Med. do forame magno Axial _____mm Sagital _____mm

LL _____-mm

TC de Coluna Cervical: ___/___/___

Estenose de Canal ()Não ()Sim Nível _____

Sinal Medular ()Não ()Sim Nível _____

Diâmetro do Canal : Axial _____mm Sagital: _____mm

RNM de Crânio: ___/___/___

Hidrocefalia

Espaço subdural

Med do forame magno Axial _____ mm Sagital _____ mm
 LL _____ -mm

RNM Coluna Cervical: ____/____/____

Estenose de Canal () Não () Sim Nível _____

Sinal Medular () Não () Sim Nível _____

Diâmetro do Canal : Axial _____ mm Sagital: _____ mm

Fundo de Olho ____/____/____

Edema de Papila () Não () Sim

Fundo de Olho ____/____/____

Edema de Papila () Não () Sim

• CIRURGIA

Sim Não

Qual? TVE DVP Descompressão Craniocervical

Outras _____

Data da Cirurgia: ____/____/____

Fístula Líquórica? Sim Não

Hemotransusão? Sim Não

Tempo de internação: UTI _____ dias Total : _____ dias

Outras complicações?

• CIRURGIA

Sim Não

Qual? TVE DVP Descompressão Craniocervical

Outras _____

Data da Cirurgia: ____/____/____

Fístula Líquórica? Sim Não

Hemotransusão? Sim Não

Tempo de internação: UTI _____ dias Total : _____ dias

Outras complicações?

• DADOS DE ESPECIALIDADES:

Acompanhamento com Quais Especialidades Genética Médica

Pediatria

Neurocirurgia

Neurologia

Ortopedia

Outras: _____

Fisioterapia

Anexo 1: Curva de Perímetro Cefálico Masculino

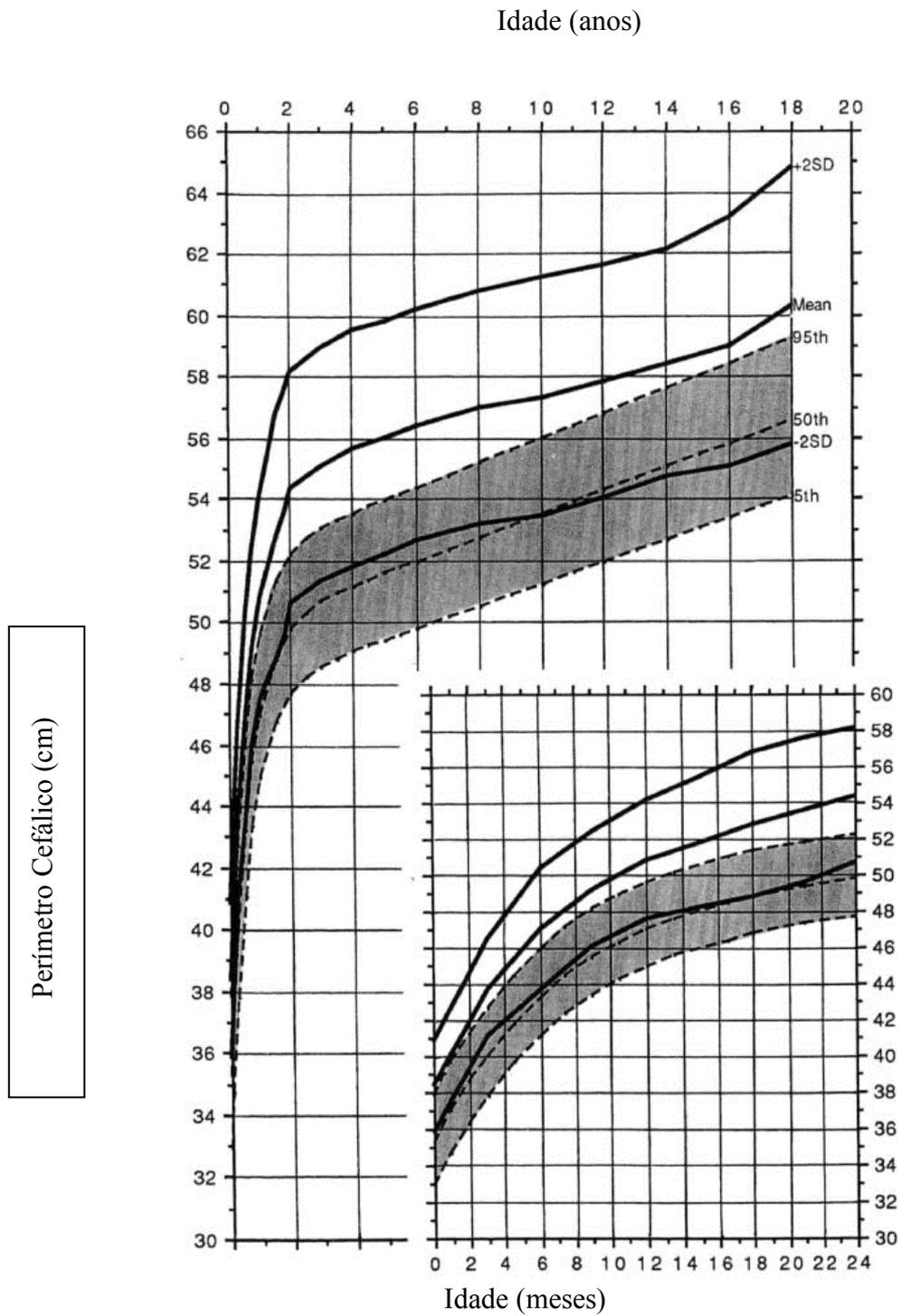


Figura 15- Curva de Perímetro Cefálico Masculino: adaptada de Trotter e Hall 2005⁽³⁶⁾

Anexo 2: Curva de Perímetro Cefálico Feminino

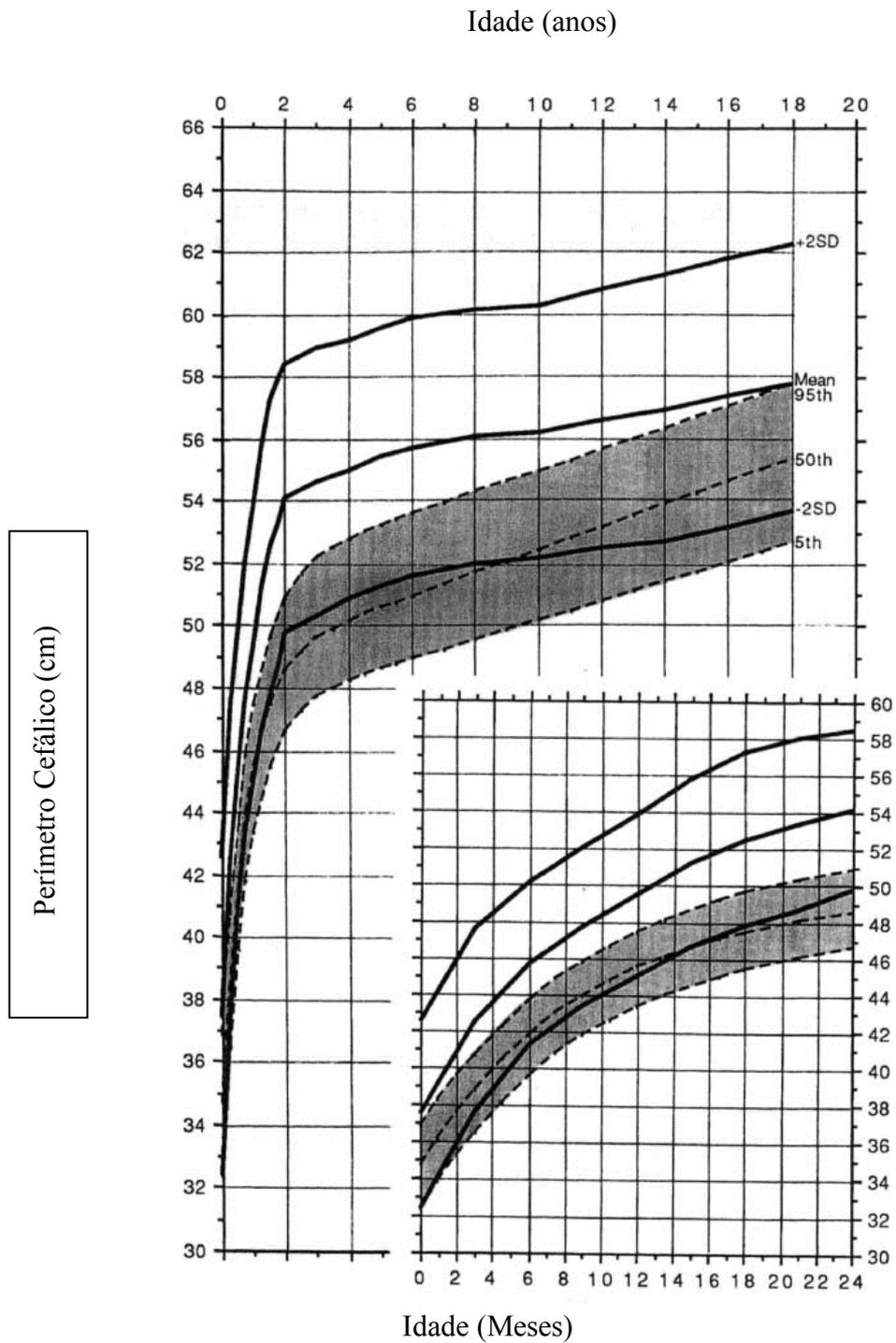


Figura 16- Curva de Perímetro Cefálico Feminino: adaptada de Trotter e Hall 2005⁽³⁶⁾

Anexo 3: Gráficos de Hecht para diâmetro do Forame Magno

Transverso:

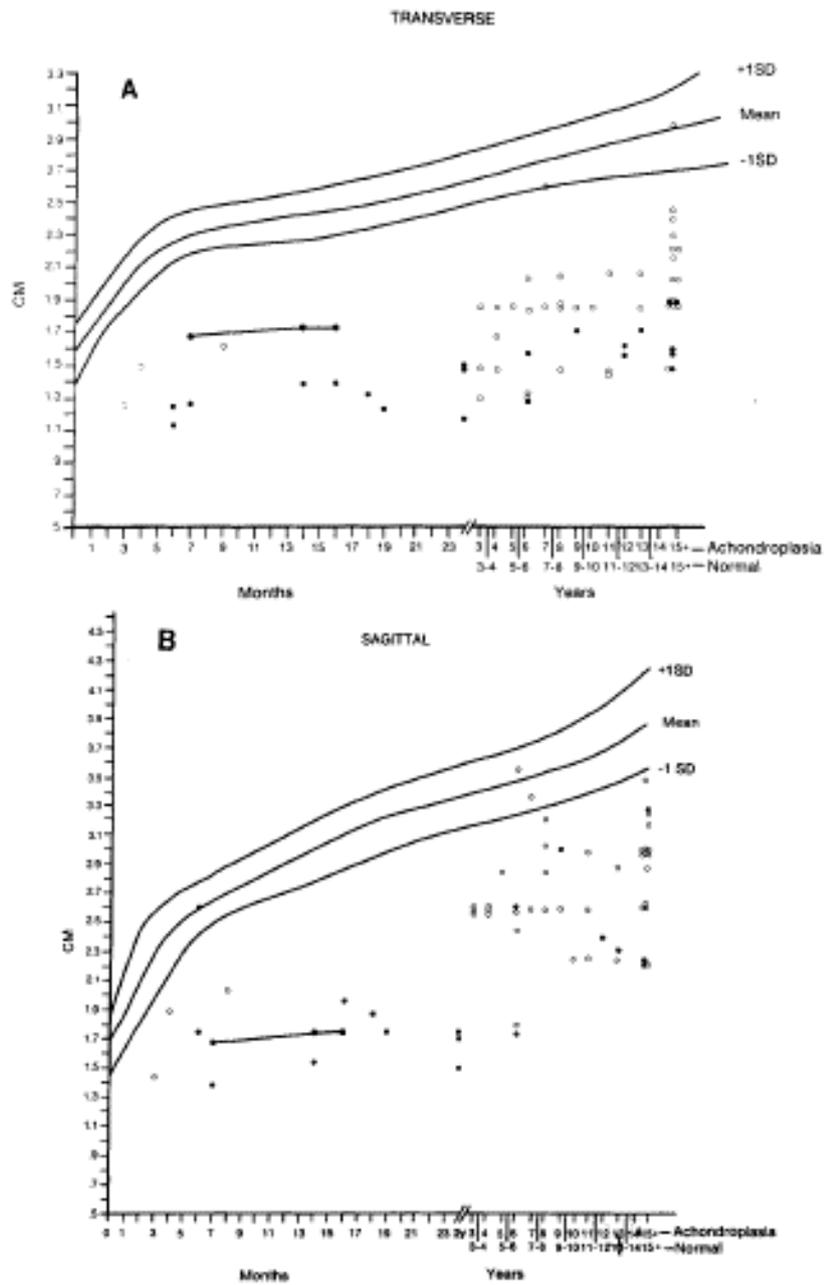


Figura 17- Gráficos dos Diâmetros Transverso e Sagittal do Forame Magno . Reproduzido de Hecht, 1985⁽⁴³⁾

Anexo 4: Parecer CEP**Apreciação 1:****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Acondroplasia e Seus Aspectos Neurocirúrgicos

Pesquisador: Dafne Dain Gandelman Horovitz

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 62516116.4.0000.5269

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.871.243

Apresentação do Projeto:

O projeto aborda as complicações do tratamento neurocirúrgico da acondroplasia, uma doença óssea displásica relativamente frequente, de natureza autossômica dominante que responde por baixa estatura e deformidades ósseas com hipotonia muscular, havendo complicações como hidrocefalia, compressão cervico-medular, estenose de canal cervical e lombar, siringomilelia além de instabilidade espinhal, obesidade com morte precoce por complicações cardiovasculares, sendo letal no primeiro ano de vida quando na forma homozigota. Para a hidrocefalia e a estenose da junção craniocervical há tratamento neurocirúrgico. O estudo é retrospectivo, realizado através da revisão dos prontuários dos pacientes acompanhados na neurocirurgia e genética médica com diagnóstico de Acondroplasia entre janeiro de 2014 a dezembro de 2017. Será realizado um relato de uma série de casos cirúrgicos bem como a descrição da população de crianças acometidas por essa patologia na nossa unidade. De acordo com a rotina do serviço neurocirurgia, durante consulta médica de paciente com Acondroplasia é preenchido formulário específico (Apêndice 2). As informações coletadas constam de: dados de exame físico neurológico, informações clínicas relevantes, resultados de exame complementares gerais e específicos incluindo exames de imagem e exame molecular quando disponível.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo principal da pesquisa é estudar as principais complicações neurocirúrgicas em pacientes acondroplásicos que envolvam encéfalo e junção crânio cervical, tais como a hidrocefalia e a estenose de junção crânio cervical.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

No projeto, avalia-se como risco a quebra da confidencialidade e anonimato dos pacientes, o que será controlado através do manuseio dos prontuários em ambiente reservado. Os benefícios para o sujeito relacionam-se ao acesso a assistência especializada. Para a sociedade, espera-se contribuir com o conhecimento a respeito das complicações neurocirúrgicas estudadas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Se o estudo é retrospectivo, ele deve abordar apenas pacientes assistidos até a data anterior à aprovação ética do projeto e o início do estudo, porém há previsão de coleta de dados de pacientes acompanhados até dezembro de 2017 (o que não se enquadra na classificação de retrospectivo). Não está claro se o estudo é comparativo ou descritivo da casuística do Sv. De Neurocirurgia.

Os pesquisadores citam o instrumento de coleta de dados, porém não descrevem as variáveis que serão analisadas, assim como não descrevem a metodologia de análise ou realizam um desenho estatístico.

O pesquisador não deixa claro se os pacientes cujos prontuários serão estudados ainda se encontra em acompanhamento no IFF, o que deve ser esclarecido devido a obtenção do consentimento.

O texto do projeto em arquivo anexado não traz os critérios de inclusão e exclusão, hipótese e desfecho esperados, bem como avaliação de riscos e benefícios para o paciente, conforme consta no formulário do projeto preenchido na PlatBr.

Quanto aos riscos, os pesquisadores apontam a quebra de confidencialidade e anonimato, porém não declaram quais medidas irão tomar para prevenção do risco.

Os desfechos apresentados nos parecem hipóteses e objetivos do estudo e não a expectativa do que há de ser encontrado, ilustrando por exemplo “há mais complicações na cirurgia de estenose do que de hidrocefalia”.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória

O TCLE deve ser reescrito, pois apresenta-se como uma resenha do projeto não sendo compreensível ou inteligível para o leigo, contendo informações irrelevantes (como a descrição clínica da desordem), com terminologia científica, e não contendo informações relevantes de forma sistematizada, como os direitos do paciente (inclusive aqueles que são de inclusão obrigatória, de acordo com a resolução 466/12: direito a ressarcimento e a indenização) dos quais alguns podem ser observados em uma seção intitulada RESULTADOS.

Sugerimos basear-se nos materiais do CEP-IFF para compor um TCLE. Escrever de modo sintético e compreensível para o leigo. Solicitar que um leigo leia o texto e aponte o que não lhe foi compreensível para ser reescrito mais uma vez.

Contudo, em caso de estudo retrospectivo, as sessões RISCO e BENEFICIOS estão adequadas (sugiro acrescentar dentre os meios de prevenção, o treinamento da equipe e o acesso de um número restrito de pessoas a tais informações). O CEP ressalta que em caso de um estudo retrospectivo os riscos são aqueles de quebra de sigilo enquanto no caso dos prospectivos outros riscos podem estar envolvidos. A pesquisadora deve relatar.

Verificar a colocação de um rodapé com campos para as rubricas do pesquisador e do responsável, bem como a versão do TCLE.

O cronograma deve ser revisto.

Explicitar a fonte de financiamento dos demais itens do orçamento, além da “bolsa CAPES”.

Recomendações

Em suma,

Rever o desenho do estudo ou adequar os procedimentos de inclusão ao desenho.

Explicar como será feita a obtenção de consentimento.

Rever a metodologia de análise de dados.

Adequar o projeto anexado com as informações do formulário da Plataforma Brasil

Rever TCLE

Rever cronograma

Explicar fonte de recursos no orçamento

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Ver acima

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_834216.pdf	29/11/2016 11:55:04		Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	29/11/2016 11:53:41	Dafne Dain Gandelman Horovitz	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	29/11/2016 11:52:44	Dafne Dain Gandelman Horovitz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_acondro.docx	29/11/2016 11:51:15	Dafne Dain Gandelman Horovitz	Aceito
Outros	anuencia_pesquisa.pdf	29/11/2016 11:50:44	Dafne Dain Gandelman Horovitz	Aceito
Outros	anuencia_NC.pdf	29/11/2016 11:50:09	Dafne Dain Gandelman Horovitz	Aceito
Outros	anuencia_genetica.pdf	29/11/2016 11:49:08	Dafne Dain Gandelman Horovitz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Acondroplasia.docx	29/11/2016 11:47:43	Dafne Dain Gandelman Horovitz	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	29/11/2016 11:47:03	Dafne Dain Gandelman Horovitz	Aceito

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 16 de dezembro de 2016

Assinado por:
Ana Maria Aranha Magalhães Costa
(Coordenador)

Apreciação 2:

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA**

Título da Pesquisa: Acondroplasia e Seus Aspectos Neurocirúrgicos

Pesquisador: Dafne Dain Gandelman Horovitz

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 62516116.4.0000.5269

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.956.639

Apresentação do Projeto:

Emenda

Objetivo da Pesquisa:

Atender as solicitações do CEP:

- corrigir cronograma
- completar riscos no formulário da Plataforma Brasil
- adequar TCLE.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Demandas do CEP-IFF atendidas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A sugestão de retirada no TCLE do parágrafo “Autorizo / não autorizo _____ (circular a opção e rubricar) que sejam utilizadas imagens do meu filho (a) / minhas dentro do meio científico. ” uma vez que o IFF possui um formulário próprio para a autorização da utilização de imagem foi atendida, no entanto a referida autorização não foi anexada à plataforma como um documento que será utilizado na pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Demandas do CEP-IFF atendidas.

Recomendações:

Projeto aprovado, recomendações do parecer anterior atendidas. Observar a recomendação de anexação de documento específico.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado, recomendações do parecer anterior atendidas. Observar a recomendação de anexação de documento específico.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_871449 E1.pdf	22/02/2017 20:01:24		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_acondro_Flavia_3_Emenda.docx	22/02/2017 19:59:38	FLAVIA DE ABREU ALVES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Acondroplasia_CEPversao_3_Emenda.docx	22/02/2017 19:59:05	FLAVIA DE ABREU ALVES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_acondro_Flavia_3.docx	08/02/2017 16:54:44	FLAVIA DE ABREU ALVES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Carta_ausencia_assentimento.docx	08/02/2017 16:53:27	FLAVIA DE ABREU ALVES	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_cep_2.pdf	29/01/2017 14:16:04	FLAVIA DE ABREU ALVES	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_cep_2.pdf	29/01/2017 14:14:48	FLAVIA DE ABREU ALVES	Aceito
Outros	anuencia_pesquisa.pdf	29/11/2016 11:50:44	Dafne Dain Gandelman Horovitz	Aceito
Outros	anuencia_NC.pdf	29/11/2016 11:50:09	Dafne Dain Gandelman Horovitz	Aceito
Outros	anuencia_genetica.pdf	29/11/2016 11:49:08	Dafne Dain Gandelman Horovitz	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	29/11/2016 11:47:03	Dafne Dain Gandelman Horovitz	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 09 de março de 2017

Assinado por:
Ana Maria Aranha Magalhães Costa
(Coordenador)