



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

HENRIQUE COELHO FRANCA

**ALTERAÇÕES CARDIOLÓGICAS EM PORTADORES DE DISTROFIA MIOTÔNICA DE
STEINERT**

**SALVADOR - BA
2022**

HENRIQUE COELHO FRANCA

**ALTERAÇÕES CARDIOLÓGICAS EM PORTADORES DE DISTROFIA
MIOTÔNICA DE STEINERT**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para aprovação no 4º ano do curso de Medicina

Orientador: Adriele Ribeiro França Viriato

**Salvador
2022**

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	3
2. OBJETIVO.....	5
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	6
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	9
4.1. TIPO DE ESTUDO.....	9
4.2. LOCAL DO ESTUDO.....	9
4.3. POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	9
4.4. AMOSTRA DO ESTUDO.....	9
4.4.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	9
4.4.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	9
4.5. FONTES E INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS.....	10
4.5.1. AVALIAÇÃO DA DOENÇA.....	10
4.5.2. ENVOLVIMENTO CARDIOLÓGICO.....	10
4.5.3. ENVOLVIMENTO ENDOCRINOLÓGICO.....	11
4.5.4. ENVOLVIMENTO OFTALMOLÓGICO.....	11
4.5.5. ENVOLVIMENTO RESPIRATÓRIO.....	11
4.6. PLANO DE ANÁLISE.....	11
4.7. ASPECTOS ÉTICOS.....	11
5. RESULTADOS.....	15
5.1. CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA.....	15
5.2. PERFIL DIAGNÓSTICO-CRONOLÓGICO.....	15
5.3. PADRÃO DE ACOMETIMENTO CARDÍACO.....	16
5.4. PADRÃO DE ACOMETIMENTO RESPIRATÓRIO.....	17
5.5. COMORBIDADES ASSOCIADAS.....	18
5.6. EXAME FÍSICO.....	19
5.7. FORÇA MUSCULAR.....	19
5.8. EXAMES COMPLEMENTARES.....	22
6. DISCUSSÃO.....	23
7. CONCLUSÃO.....	32
REFERENCIAS.....	33
ANEXO I.....	40
APENDICE I.....	41

RESUMO

Introdução: As distrofias miotônicas (DTMT) são um conjunto de doenças genéticas multissistêmicas raras caracterizadas por miotonia, fraqueza progressiva e catarata precoce. A DTMT mais comum na vida adulta é a Doença de Steinert, também conhecida como distrofia miotônica tipo 1 (DM1), com uma prevalência estimada entre 1-8000 e 1-2500 nascimentos. As DTMT podem afetar coração, cérebro, pele, sistema gastrointestinal, endócrino e respiratório, causando apresentações clínicas diversas. Apesar de ser uma doença multissistêmica, manifestações cardíacas são importantes causas de morte, em sua maioria causadas por anormalidades de condução, (bloqueio atrioventricular/arritmias cardíacas). Mas, ainda hoje, há lacunas no conhecimento sobre as alterações cardíacas, principalmente em se tratando da população brasileira e baiana. Por isso, estudos com o objetivo de descrever as alterações clínicas e cardiológicas são importantes, principalmente levando em conta que as informações produzidas ajudam a traçar uma linha de cuidado multidisciplinar mais adequada para esta população. **Objetivos:** Esse estudo tem como objetivo caracterizar as alterações clínicas e cardiológicas em pacientes portadores de DM1 em ambulatório de referência na cidade de Salvador – Bahia. **Método:** O estudo foi uma série de casos, com dados obtidos a partir de prontuários e de questionário próprio, realizado com pacientes acompanhados no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do Centro Médico da EBMSP. Foram avaliados sinais e sintomas musculares de progressão da doença e de envolvimento cardiológico em especial, mas também de envolvimento endocrinológico, oftalmológico e respiratório. Para variáveis com distribuição normal foi utilizado média + desvio padrão (DP) e para variáveis com distribuição anormal foi utilizado mediana + intervalo interquartil (IIQ). O projeto foi aceito pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública/EBMSP **Resultados:** 66,7% dos pacientes tinham algum grau de comprometimento cardíaco, a alteração mais comum entre os 8 coletados foi BAV (bloqueio atrioventricular), com 4 (50%) dos pacientes. Manifestações arritmogênicas estavam presentes em 55,6% sendo 22,2% extrassístoles. Comprometimento respiratório foi identificado em 88,9% dos pacientes, mas 77,8% não faziam uso de VNI, 66,7% pacientes faziam uso de AMBU (dispositivo bolsa-válvula-máscara). Resistência a insulina foi relatada em 28,6% dos pacientes, dislipidemia e catarata, relatadas em 44,4% e 77,8% dos pacientes apresentavam calvície. **Conclusão:** A amostra demonstrou o perfil de pacientes com DM1 de Salvador, Bahia. Os pacientes apresentaram um comprometimento muscular usual para a doença, e são afetados de forma relevante por alterações cardíacas e respiratórias.

Palavras-chave: Distrofia Miotônica. Doença de Steinert. Cardiopatias. Transtornos Respiratórios. Endocrinopatias.

ABSTRACT

Introduction: Myotonic dystrophies (DTMT) are a set of rare multisystem genetic disorders characterized by myotonia, progressive weakness and early cataract. The most common DTMT in adulthood is Steinert's disease, also known as myotonic dystrophy type 1 (DM1), with an estimated prevalence between 1-8000 and 1-2500 births. DTMT can affect the heart, brain, skin, gastrointestinal, endocrine and respiratory systems, causing different clinical presentations. Despite being a multisystem disease, cardiac manifestations are important causes of death, mostly caused by conduction abnormalities (atrioventricular block/cardiac arrhythmias). But even today there are gaps in the literature on cardiac alterations, especially in the case of the Brazilian and Bahian population, where data on the subject are lacking. Therefore, studies with the objective of describing clinical and cardiological alterations are important, especially because the information produced helps to direct a more appropriate multidisciplinary line of care for this population. **Objectives:** This study aims to characterize the clinical and cardiological changes in patients with DM1 in a referral outpatient clinic in the city of Salvador - Bahia. **Method:** The study will be a series of cases, with data obtained from medical records and a own questionnaire, applied with patients followed up at the Neuromuscular Diseases Outpatient Clinic of the EBMSP Medical Center. Muscle signs and symptoms of disease progression and cardiological involvement in particular, but also endocrinological, ophthalmological and respiratory involvement will be evaluated. For variables with normal distribution, mean + standard deviation (SD) was used and for variables with abnormal distribution, median + interquartile range (IQR) was used. The project was accepted by the Research Ethics Committee (CEP) of Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública/EBMSP **Results:** 66.7% of the patients had some degree of cardiac involvement, the most common alteration among the 8 collected was AVB (atrioventricular block), with 4 (50%) of the patients. Arrhythmogenic manifestations were present in 55.6% of which 22.2% were extrasystoles. Respiratory impairment was identified in 88.9% of patients, but 77.8% were not using NIV, 66.7% patients were using AMBU (bag-valve-mask device). Insulin resistance was reported in 28.6% of patients, dyslipidemia and cataract were reported in 44.4% and 77.8% of patients had baldness. **Conclusion:** The sample showed the profile of patients with DM1 from Salvador, Bahia. The patients had the usual muscular involvement for the disease, and are significantly affected by cardiac and respiratory changes.

Keywords: Myotonic Dystrophies. Steinert's Disease. Heart Diseases. Respiration Disorders. Endocrine System Diseases.

1. INTRODUÇÃO

As distrofias miotônicas (DTMT) são um conjunto de doenças genéticas multissistêmicas caracterizadas clinicamente por miotonia (relaxamento lentificado), fraqueza progressiva e catarata precoce. A DTMT mais comum na vida adulta é a Doença de Steinert, também conhecida como distrofia miotônica tipo 1 (DM1), com uma prevalência previamente estimada em 1-8000, mas novos estudos de análise genética sugerem que chegue a 1-2500 nascimentos^{1,2}.

As DTMT podem afetar coração, cérebro, pele, sistema gastrointestinal, endócrino e respiratório³, causando apresentações clínicas diversas. A DM1 é uma doença progressiva e que apresenta quatro formas clínicas – congênita, infantil, clássica e mínima –⁴ sendo importante identificar o perfil clínico para melhor aplicar as condutas adequadas a cada grupo, suprimindo as demandas de cuidados multissistêmicos.

Apesar de ser uma doença multissistêmica, manifestações cardíacas são importantes causas de morte, em sua maioria causadas por anormalidades de condução, como bloqueio atrioventricular ou arritmias cardíacas¹. Portanto, é importante estar atento ao comprometimento cardíaco nesses pacientes.

Disseminada pelo mundo, a DM1 possui uma prevalência desigual através do globo e que varia na literatura a depender do: método diagnóstico dos estudos (clínicos, ou laboratoriais, moleculares), do país e da população investigada^{2,5}. Estudos antigos apontam para uma prevalência de 1 em 8.000 nascimentos⁶, mas estudos mais recentes sugerem que chegue a 1-2500 nascimentos^{1,2}. Além disto, é controversa a prevalência das alterações cardíacas nos pacientes portadores da DM1, principalmente na população do Brasil, na qual ainda carecem de maiores dados a respeito.

Dessa forma, este estudo foi desenhado para descrever as alterações clínicas e cardiológicas em pacientes portadores da distrofia de Steinert, a fim de contribuir com dados epidemiológicos e clínicos da população com Steinert acompanhada em ambulatório de referência no estado da Bahia.

Adquirir informações de prevalência das alterações clínicas e cardiológicas nessa população é importante para orientar melhor a alocação de recursos, e gestão de uma linha de cuidado baseada nas necessidades específicas desta população.

Outro motivo para a realização desse estudo é enriquecer o estado da arte a respeito do tema. Hoje, DM1 é pouco explorado nacionalmente e insuficientemente explorado internacionalmente, sendo difícil acessar quantidade de informações vitais para tirar conclusões com a solidez que é

necessária para afastar as controvérsias. Deste modo, estudos que possam lançar luz nesses dados irão potencialmente melhorar a visão dos cientistas, aumentando a capacidade de gerar informações com aplicabilidade prática, resultando em melhora da qualidade de vida em pacientes com distrofia miotônica.

2. OBJETIVOS

2.1 – PRIMÁRIO

Caracterizar as alterações clínicas e cardiológicas em pacientes portadores de DM1 em ambulatório de referência na cidade de Salvador - Bahia.

2.2 – SECUNDÁRIO

- Descrever a frequência de alterações cardiológicas estruturais e arritmogênicas em pacientes portadores de DM1.
- Identificar perfis de comprometimento clínico e cardiológico.

3. REVISÃO DE LITERATURA

A distrofia miotônica tipo 1 (DM1), doença de Steinert (DS), ou miotonia atrofica é uma doença autossômica dominante, causada pela expansão anormal da repetição de trinucleotídeos CTG em uma região não codificante do gene DMPK (myotonic dystrophy protein kinase) ⁷.

A DM1 possui um espectro de apresentação que varia desde letal na infância até assintomáticos ou oligossintomáticos já em idade avançada ⁴. Existe uma grande variação do tamanho da repetição do CTG, apresentando uma modesta correlação com a gravidade da doença como um todo ^{1,8}. Uma hipótese levantada para a baixa correlação é a variabilidade do tamanho da repetição que existe entre os sistemas de órgãos de um mesmo paciente ^{1,4,9}.

A quantidade de repetições do trinucleotídeo CTG se relaciona com a gravidade da doença, sendo inversamente proporcional a idade de início dos sintomas ¹⁰. A população em geral é saudável quando apresenta entre 5 e 37 repetições. Enquanto isso, um portador de 37 e 49 repetições passa a ser considerado possuidor de uma pré-mutação. Na pré-mutação normalmente não há sintomas, mas há uma maior tendência de expansão da mutação nas futuras gerações ¹¹.

Havendo entre 50 e 150 repetições, é mais provável que o paciente seja oligossintomático e possa ser classificado como DM mínima, com os sintomas se iniciando entre a 5ª e 6ª década de vida ^{1,12}. Já entre 150 e 1000 repetições, é provável que o paciente apresente o quadro de DM clássica ou adulta, com os sintomas aparecendo entre a 2ª e a 4ª década de vida ³. Vale ressaltar que, ainda entre 500 até 1000 repetições, os pacientes podem apresentar os primeiros sintomas durante a infância, com a DM1 infantil – abaixo de 18 anos – ou congênita (quando presente no nascimento).
1,3

Outro fator que influencia é a mistura de características de desenvolvimento e degenerativas (como tempo de doença, idade ao primeiro sintoma, grau de envolvimento muscular), e os padrões de envolvimento multissistêmico (cardiológico, respiratório, endocrinológico, neuropsiquiátrico), que são extremamente variáveis entre os pacientes ⁴.

Um fator de confusão relevante para o padrão de comprometimento cardíaco é a influência do sexo dos pacientes, demonstrado em uma metanálise com 2047 pacientes, que identificou que homens são 1,5x mais afetados por distúrbios de condução cardíacos ¹³. Entretanto há na literatura também que não há diferença entre sexos em tempo de hospitalização na maioria das causas, e quando há diferença, ela frequentemente também está presente em pacientes não portadores de DM1 ¹⁴.

Além disso não há consenso em relação ao tamanho da repetição de CTG com alterações cardíacas, havendo estudos que indicavam correlação¹⁵⁻¹⁷ e estudos que não indicavam¹⁷⁻¹⁹. Entretanto, em estudo recente foi encontrada correlação entre tamanho da repetição CTG tanto com defeitos de condução no ECG, quanto disfunção do ventrículo esquerdo (DVE), demonstrado por uma análise multivariada para afastar fatores de confusão²⁰. Esse estudo tem como diferenciais ter 15 anos de seguimento longitudinal com os pacientes, amostra de 855 pacientes e fazer análises multivariadas para afastar fatores de confusão como idade, sexo, DM²⁰.

Os 3 sintomas cardinais da DM1 são fraqueza, miotonia e catarata precoce²¹. Do ponto de vista neurológico, o achado mais fidedigno é a presença do fenômeno miotônico, que consiste em uma dificuldade para alcançar o relaxamento muscular. Tal fenômeno é visto com mais frequência nas mãos, porém é possível visualizar miotomia em outros grupos musculares, como na língua⁴. A fraqueza tende a ser em musculatura apendicular distal e progressiva, envolvendo classicamente o flexor longo dos dedos e dorsiflexores do tornozelo. Também há envolvimento de músculos faciais, sobretudo dos orbiculares da boca e músculos temporais que, junto com o achado de ptose bilateral simétrica, caracterizam a facie típica da doença^{22,23}. Porém, por se tratar de uma doença genética pleiotrópica e multissistêmica, a DM pode ainda comprometer o cérebro, o coração e os sistemas gastrointestinal, endócrino e respiratório¹.

O envolvimento endocrinológico é frequente e caracterizado por hipogonadismo, com infertilidade, calvície e diabetes mellitus (DM) como principais acometimentos^{1,4,24-26}.

A alteração respiratória ocorre sobretudo em decorrência de fraqueza nos músculos respiratórios²⁷. O padrão de comprometimento é predominantemente restritivo à espirometria, assim como para muitas outras doenças neuromusculares. Há alterações principalmente na capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no 1 segundo (VEF1) e na capacidade pulmonar total (CPT)²⁸.

Outros achados frequentes nos portadores de DM1 são a sonolência diurna excessiva e fragmentação do sono, ambos com estreita relação com o comprometimento respiratório^{8,29}. Entre os fatores relacionados, destacam-se a apneia do sono, desnaturação noturna de oxigênio e hipercapnia^{28,30,31}.

Os pacientes apresentam ainda outras alterações respiratórias que devem ser monitoradas, como tosse ineficiente e infecções respiratórias recorrentes³². Ainda deve-se manter atenção ao risco mais elevado de desenvolvimento de neoplasias, sobretudo da glândula tireoide, de ovário, de colón, endométrio, cérebro e olhos⁴.

As alterações cardíacas mais prevalentes são doenças do sistema de condução: bloqueios atrioventriculares do primeiro grau (BAV1), fascicular ou bloqueios de ramos, que foram identificados em 28 - 45% dos pacientes ao diagnóstico ³³.

As principais causas de morte dessa população são complicações respiratórias, correspondendo a 33-36% dos óbitos, e morte súbita cardíaca, correspondendo a 26-31% dos pacientes (5-8). A maioria das manifestações cardíacas são arrítmicas e podem levar à morte súbita, que corresponde a 43% das causas de morte cardíaca, sendo seguida por embolismo pulmonar, com 25% e insuficiência cardíaca terminal, com 17% (5).

O prolongamento do intervalo PR é a alteração cardiológica mais comum ¹, variando de 20 a 40% a depender dos critérios de seleção dos estudos. O prolongamento do intervalo QRS também é significativo, variando de 5 a 25% a depender do estudo e dos critérios de seleção ⁶.

Arritmias supraventriculares – incluindo fibrilação atrial (FA), flutter atrial e taquicardia – estavam presentes em 5 a 12% dos pacientes ³³. Em uma coorte retrospectiva com 1388 pacientes, a prevalência de taquicardia sustentada e não sustentada foi, respectivamente, 2,2% e 0,8% em uma população não selecionada com DM1 ³⁴. Disfunção de ventrículo esquerdo ocorre em pacientes em 7,2 a 11,3% dos casos, ficando assintomática na maioria deles ³³.

Na investigação de fatores de risco independentes associados à morte súbita, o bloqueio de segundo ou terceiro grau, a combinação de qualquer ritmo que não o sinusal e o intervalo PR maior que 240 ms se destacam respectivamente com 97,1%, 74% e 61,7% de sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo e negativo ^{34,35}.

O diagnóstico de DM1 é direcionado inicialmente pela suspeição clínica, levando em consideração sinais presentes no exame físico e sintomas na anamnese ou histórico familiar presente.

O exame padrão ouro para diagnóstico da síndrome é o estudo genético para identificar expansão da repetição CTG ou CCTG ¹. A eletroneuromiografia tem seu papel, visto que a miotonia elétrica pode estar presente mesmo sem sintomas clínicos evidentes ¹, além de ser um exame capaz de avaliar progressão e gravidade da doença.

Apesar de ainda não haver cura para a DM1, há muito o que pode ser feito para aumentar a qualidade de vida desses pacientes. Devido à característica multissistêmica da doença, é importante que haja um cuidado multiprofissional, a fim de suprir as diversas necessidades específicas dessa população.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Estudo observacional, transversal, descritivo, de série de casos com dados obtidos a partir de prontuários e de questionário próprio que foi aplicado entre o período de fevereiro de 2022 e maio de 2022.

4.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no Ambulatório Multidisciplinar de Doenças Neuromusculares do Centro Médico da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública localizado no município de Salvador, Bahia. Trata-se de um ambulatório com atendimento de equipe multidisciplinar composta por médicos, psicólogos, fonoaudiólogos, enfermeiros, terapeuta ocupacional, fisioterapeutas e nutricionista a fim de garantir atendimento integral aos pacientes. A entrevista foi realizada nas salas de atendimento do ambulatório.

4.3 População do estudo

A população do estudo foi formada por pacientes adultos acompanhados no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do Centro Médico da EBMSP com diagnóstico de DM1.

4.4 Amostra do estudo

Foi investigada uma amostra de conveniência, selecionada entre os pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de DM1 acompanhados no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do Centro Médico da EBMSP.

4.4.1 Critério de inclusão:

- Paciente com diagnóstico de DM1 por critérios clínicos e ou laboratoriais;
- Pacientes que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e aceitaram responder ao questionário.

4.4.2 Critério de exclusão:

- Pacientes que não tiveram dados suficientes para preenchimento da ficha de coleta de dados no momento da avaliação.

4.5 Fontes e instrumentos de coleta de dados

Como instrumento de coleta foi utilizado o prontuário do paciente e ficha padronizada de coleta de dados (**Apêndice I**) preenchida ao entrevistar o paciente.

4.5.1 Avaliação da Doença

Foi aceito como diagnóstico de DM1 o quadro clínico compatível com a doença associado ao exame eletroneuromiográfico ou teste molecular^{36,37}.

O tempo até diagnóstico foi obtido pela idade ao diagnóstico diminuído da idade ao primeiro sintoma.

O exame neurológico foi monitorado pelo profissional médico que atendeu o paciente na visita em que ocorreu o preenchimento da ficha de coleta de dados. Para avaliação de força muscular, foi utilizado o score de força muscular MRC (Medical Research Council), que varia de 0 a 5.

4.5.2 Envolvimento Cardiológico

A avaliação cardiológica foi feita de acordo com a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda³⁸.

Para diagnosticar a insuficiência cardíaca (IC) foi usado como referência os critérios de Framingham, que define o diagnóstico quando estiverem presentes dois critérios maiores ou um critério maior em conjunto com dois critérios menores.

Os critérios maiores são: dispneia paroxística noturna; turgência jugular; crepitações pulmonares; cardiomegalia (à radiografia de tórax); edema agudo de pulmão; terceira bulha (em galope); aumento da pressão venosa central (quando maior que 16cm de água no átrio direito).

Os critérios menores são: edema de tornozelos bilateral; tosse noturna; dispneia a esforços ordinários; hepatomegalia; derrame pleural; diminuição da capacidade funcional em um terço da registrada previamente; taquicardia (FC maior que 120bpm). Os critérios menores só foram aceitos se não pudessem ter sido atribuídos a outras comorbidades.

Para avaliar a fração de ejeção (FE), foi considerada preservada quando valores de FEVE > 49%, FE levemente reduzida quando $41 < FEVE < 49$ e FE reduzida quando $FEVE < \text{ou} = 40$.

Para descrição de distúrbios do ritmo foram avaliados ECG e HOLTER 24h, feitos por indicação clínica e disponíveis no prontuário

4.5.3 Envolvimento Endocrinológico

Para avaliar função endócrina foram avaliados testes de hemoglobina glicada (A1C), glicemia em jejum, previamente coletados pelos pacientes por indicação clínica.

O paciente foi considerado com glicemia em jejum alterada quando houve glicemia de jejum > que 109mg/dL ou glicada (HbA1C) maior que 5,9%. Foi considerado diagnóstico de diabetes valores de glicemia de jejum > 119mg/dL e HbA1C maior que 6,4%, valores da sociedade japonesa de diabetes³⁹.

Para avaliar disfunção erétil foi perguntado ao paciente se havia algum comprometimento da ereção.

Para avaliar a infertilidade foi perguntado se o paciente havia tentado ter filhos ou realizado investigação para infertilidade.

Além disso, o paciente foi considerado com dislipidemia quando relatado na anamnese e/ou quando exames laboratoriais em prontuário confirmaram alteração de LDL, HDL e/ou triglicerídeos de acordo com os valores de referência do próprio teste.

4.5.4 Envolvimento Oftalmológico

Alterações oftalmológicas foram colhidas a partir de prontuário e anamnese, buscando catarata ou outras alterações.

4.5.5 Envolvimento Respiratório

A avaliação respiratória consistiu em identificar uso ou não de ventilação não invasiva (VNI) seja “Continuous Positive Airway Pressure” (CPAP) ou “Bilevel Positive Airway Pressure” (BIPAP) e por quantas horas por dia o uso é necessário, além de identificar o uso ou não de dispositivo bolsa-válvula-máscara (AMBU).

4.6 Plano de Análise

As variáveis foram descritas com medidas de tendência central e dispersão (variáveis quantitativas) e medidas de frequência simples e percentual (variáveis qualitativas). O pressuposto de normalidade foi indicado pelo histograma. Para variáveis com distribuição normal foi utilizado média + desvio padrão (DP) e para variáveis com distribuição anormal foi utilizado mediana + intervalo interquartil (IIQ).

4.7 Aspectos éticos:

O projeto foi aceito pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública/EBMSP. O parecer que aprovou o projeto foi emitido em: SALVADOR, 10 de maio de 2022, e o número de identificação é: 5.400.428 (**Anexo 2**). Os pacientes foram convidados a participar de maneira voluntária do estudo. Os pacientes foram informados detalhadamente sobre os objetivos e benefícios da pesquisa e terão a garantia da preservação de suas identidades.

Todos que aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) elaborado para essa pesquisa em conformidade com as orientações apresentadas na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e foi entregue uma via a todos os participantes que foram avaliados.

5. RESULTADOS

5.1 Caracterização demográfica

No período desse estudo foram investigados 9 pacientes que apresentaram uma média de idade de 43,33 anos ($DP \pm 10,94$). A amostra estudada foi composta em sua maioria de pacientes do sexo masculino (77,8%) e brancos (55,6%). A maioria dos pacientes (77,8%) eram naturais e procedentes de Salvador, 71,4% tinham ensino médio completo, 14,3% ensino médio incompleto, 14,3% tinham ensino superior completo e dois não tiveram informação sobre a escolaridade (Tabela 1).

Tabela 1 – Caracterização sociodemográfica dos pacientes portadores de DM1 acompanhados em ambulatório de referência de doenças neuromusculares. Salvador, Bahia, 2022.

Variável		n	%
Idade (anos)		43,33 ± 10,94	
Sexo	Masculino	7 (9)	77,8
	Feminino	2 (9)	22,2
Raça/cor	Branco	5 (9)	55,6
	Pardo	2 (9)	22,2
	Preto	2 (9)	22,2
Naturalidade/procedência	Salvador	7 (9)	77,8
	Interior da Bahia	2 (9)	22,2
Escolaridade	ESC	1 (7)	14,3
	EMC	5 (7)	71,4
	EMI	1 (7)	14,3

Fonte: Próprio autor.

5.2 Perfil diagnóstico-cronológico

Foi identificado que fraqueza muscular foi o primeiro sintoma mais frequente, presente em 55,6% dos pacientes, já miotonia em mãos estava presente em 44,4%. A média de idade de aparecimento dos primeiros sintomas foi 25,67 anos ($DP \pm 12,16$). O tempo de doença foi em média 17,67 anos ($DP \pm 12,519$) e uma mediana de 9 (IQQ 7,5 – 31,5) e o tempo entre o primeiro sintoma e o diagnóstico foi em média 6,44 anos ($DP \pm 6,06$). O método diagnóstico mais comumente utilizado

foi a união do diagnóstico clínico com a ENMG, que foi realizada por 66,7% dos pacientes, seguido de uma associação de diagnóstico clínico, ENMG e teste genético molecular, realizado por 22,2% dos pacientes e 11,1% dos pacientes tiveram o diagnóstico clínico associado apenas ao genético molecular (Tabela 2).

Tabela 2 – Apresentação diagnóstico/cronológica dos pacientes portadores de DM1 acompanhados em ambulatório de referência de doenças neuromusculares. Salvador, Bahia, 2022.

Variável		n	%
Histórico familiar	Presente	7 (9)	77,8
	Ausente	2 (9)	22,2
Primeiro sintoma	Miotonia em mãos	4 (9)	44,4
	Fraqueza muscular	5 (9)	55,6
Idade ao primeiro sintoma		25,67 ± 12,16	
Idade ao diagnóstico		32,11 ± 9,048	
		9 (IQQ 7,5 – 31,5)	
Tempo de doença		17,67 ± 12,5	
Tempo até diagnóstico		6,44 ± 6,06	
Método diagnóstico	Clínico + ENMG	6 (9)	66,7
	Clínico + ENMG + molecular	2 (9)	22,2
	Clínico + molecular	1 (9)	11,1

Fonte: Próprio autor.

5.3 Padrão de acometimento cardíaco

Quando pesquisada a presença de alterações cardíacas, 66,7% dos pacientes tinham algum grau de comprometimento. Entretanto, 100% deles mantinham uma FE preservada e nenhum paciente apresentou critério de IC. A mediana da FE dos pacientes foi 62% (IIQ 60 – 64,0). Dos pacientes estudados, 75% demonstraram alguma manifestação estrutural, sendo 50% do sistema de condução e 25% outras alterações (12,5% para hipertrofia de cardíaca e insuficiência valvar). A

alteração mais comum foi BAV1, com 4 (50%) dos pacientes, correspondendo a única alteração do sistema de condução cardíaco identificada. Manifestações arritmogênicas estavam presentes em 55,6% dos 9 pacientes que apresentaram exames complementares de ritmo cardíaco como ECG ou holter 24h, sendo 22,2% extrassístoles, 11,1% disfunção sinusal, 11,1% ZEI + extrassístoles e 11,1% anormalidade de repolarização ventricular difusa (**TABELA 3**).

Tabela 3 – Alterações cardíacas encontradas nos pacientes portadores de DM1 acompanhados em ambulatório de referência. Salvador, Bahia, 2022.

Variável		n	%
Alteração cardíaca	Sim	6 (9)	66,7
	Não		
FEVE	Preservada	7 (7)	100%
Crítérios de IC	Nenhum	9 (9)	100%
Manifestações estruturais	BAV	4 (8)	50,0%
	Hipertrofia cardíaca	1 (8)	12,5%
	Insuficiência valvar	1 (8)	12,5%
	Nenhuma	2 (8)	25,0%
Manifestação arritmogênica	Extrassístole	2 (9)	22,2
	Extrassístole + ZEI	1 (9)	11,1
	Disfunção sinusal	1 (9)	11,1
	Nenhuma	4 (9)	44,4
	ADRV	1 (9)	11,1

Legenda: ZEI = zona eletricamente inativa; ADRV = alteração difusa da repolarização ventricular

Fonte: Próprio autor.

5.4 Padrão de comprometimento respiratório

Analisando alterações respiratórias, 88,9% demonstraram comprometimento, mas 77,8% não faziam uso de VNI, 11,1% faziam uso durante a noite e 66,7% pacientes faziam uso de AMBU. (**TABELA 4**).

Tabela 4 – Alterações respiratórias encontradas nos pacientes portadores de DM1 acompanhados em ambulatório de referência. Salvador, Bahia, 2022

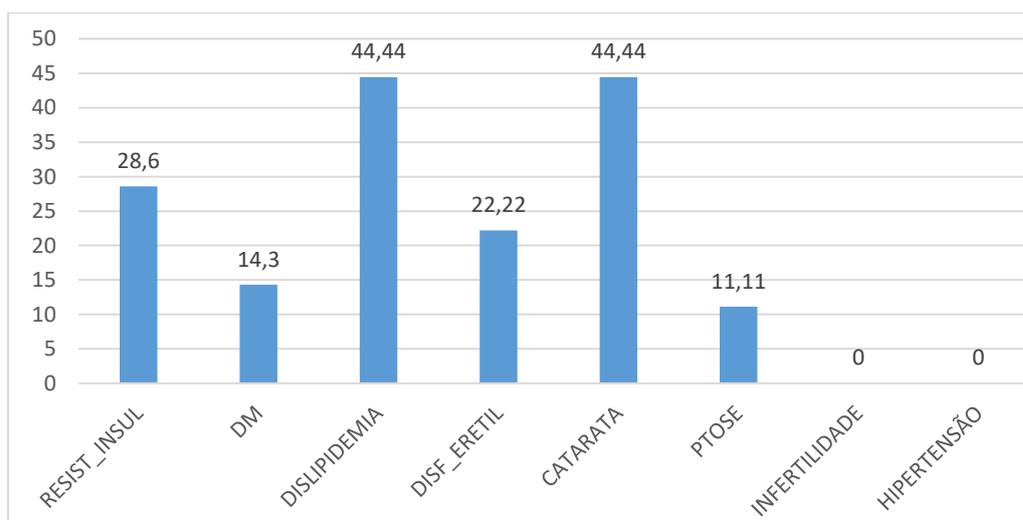
Variável		n	%
Alteração respiratória	Sim	8 (9)	88,9
	Não	1 (9)	11,1
VNI	Noturno	1 (9)	11,1
	< 4 h	1 (9)	11,1
	Não	7 (9)	77,8
Motivo do AMBU	Oxigenação + técnicas auxílio da tosse	3 (9)	33,3
	Técnicas auxílio da tosse	3 (9)	33,3
	Não	3 (9)	33,3

Fonte: Próprio autor.

5.5 Comorbidades associadas

Os pacientes estudados também apresentaram outras doenças, dentre elas destaca-se dislipidemia e catarata, relatadas em 44,4% dos pacientes. Resistência a insulina foi relatada em 28,6%, dos quais 14,3% tinham diagnóstico formal de DM. Disfunção erétil estava presente em 22,2%, ptose palpebral em 11,1%. Nenhum paciente relatou infertilidade ou hipertensão arterial. Entretanto, hipotensão foi relatado por 11,1% (**GRÁFICO 1**).

Gráfico 1 – Prevalência de outras doenças encontradas nos pacientes portadores de DM1 acompanhados em ambulatório de referência. Salvador, Bahia, 2022



Fonte: Próprio autor.

5.6 Exame físico

Realizado o exame físico dos pacientes, foi descrito que 77,8% dos pacientes apresentavam calvície e atrofia dos músculos temporais, 75,0% fraqueza orbicular, 66,7% possuíam fraqueza cervical flexora, fraqueza cervical extensora e apagamento dos sulcos faciais. A miotonia apendicular foi observada em 100% dos pacientes e 55,6% apresentavam miotonia em língua. (tabela 5)

Tabela 5 – Descrição do exame físico encontradas nos pacientes portadores de DM1 acompanhados em ambulatório de referência. Salvador, Bahia, 2022.

Variável	N	%
Calvície	7 (9)	77,8
Atrofia dos músculos temporais	7 (9)	77,8
Fraqueza do orbicular da boca	6 (8)	75,0
Fraqueza da musculatura cervical flexora	6 (9)	66,7
Fraqueza da musculatura cervical extensora	6 (9)	66,7
Apagamento do sulco facial	6 (9)	66,7
Fraqueza apendicular	8 (9)	88,9
Miotonia apendicular	9 (9)	100
Miotonia em língua	5 (9)	55,6

Fonte: Próprio autor.

5.7 Força muscular

O perfil de força muscular dos pacientes da amostra foi de fraqueza muscular com predomínio distal, principalmente em MMII, simétrico e com maiores perdas a extensão quando comparado a flexão (TABELAS 6 E 7).

Tabela 6 – Descrição da força muscular em MMSS encontradas nos pacientes portadores de DM1 acompanhados em ambulatório de referência. Salvador, Bahia, 2022

Pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Flexão antebraço direito	4	4	4	4	4	4	4	5	4
Flexão antebraço esquerdo	4	4	4	4	4	5	4	5	4
Extensão antebraço direito	4	3	5	4	4	4	3	5	3
Extensão antebraço esquerdo	4	3	5	4	4	4	3	5	3
Abdução braço direito	3	3	5	4	4	5	4	5	3
Abdução braço esquerdo	3	3	5	4	4	5	4	5	3
Adução braço direito	3	4	5	4	3	5	4	5	3
Adução braço esquerdo	3	4	5	4	3	5	4	5	3

Fonte: Próprio autor.

Tabela 7 – Descrição da força muscular em MMII a partir do score MRC encontradas nos pacientes portadores de DM1 acompanhados em ambulatório de referência. Salvador, Bahia, 2022

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Flexão coxa direita	3	4	5	4	3	4	4	5	4
Flexão coxa esquerda	3	4	5	4	3	4	4	5	4
Extensão coxa direita	3	4	5	4	3	4	4	5	4
Extensão coxa esquerda	3	4	5	4	3	4	4	5	4
Abdução coxa direita	3	5	5	5	2	5	5	5	4
Abdução coxa esquerda	3	5	5	5	2	5	5	5	4
Adução coxa direita	2	4	5	4	3	5	5	5	4
Adução coxa esquerda	2	4	5	4	3	5	5	5	4
Extensão perna direita	3	5	5	2	3	5	4	5	3
Extensão perna esquerda	3	5	5	2	3	5	4	5	3
Flexão perna direita	3	5	5	3	2	5	4	5	4
Flexão perna esquerda	3	5	5	3	2	5	4	5	4
Flexão pé direito	3	3	4	2	2	4	3	5	2
Flexão pé esquerdo	3	3	4	2	2	4	3	5	2
Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Extensão pé direito	3	4	4	3	1	5	3	5	2
Extensão pé esquerdo	3	4	4	3	1	5	3	5	2

Fonte: Próprio autor.

5.8 Exames complementares

A glicemia de jejum dos pacientes teve média de 91,50 (DP \pm 12,896), a hemoglobina glicada teve uma mediana de 5,9 (IIQ 5,3 - 6,1). Apenas 2 (28,6%) dos 7 pacientes coletados apresentaram medida HbA1C com alteração, tendo um deles cumprido diagnóstico de DM e nenhum dos 6 pacientes que coletaram glicemia de jejum apresentou alteração.

6. DISCUSSÃO

Neste presente estudo, foi descrita uma série de casos visando caracterizar as alterações clínicas e cardiológicas em pacientes portadores de DM1 em ambulatório de referência na cidade de Salvador- Bahia. A idade média dos pacientes foi de 43,33 anos (DP \pm 10,94) sendo semelhante à de outros estudos como *Paunic* (2017) (42,2 anos DP \pm 10,9) – uma coorte retrospectiva com 111 pacientes –¹⁷ e *Wahbi* (2018), que foi dividido em duas coortes, a primeira (CO1º) com n = 1066 (39,3 anos, DP \pm 13,7), e a segunda (CO2º) com n = 230 (41,9 anos DP \pm 13,8)⁴⁰.

A maioria dos pacientes desse estudo foi do sexo masculino (77,8%), diferente do encontrado por *Wahbi* (2018), na CO1, no qual 48,6% eram homens e na CO2º, no qual 47% eram homens⁴⁰, ou seja, a doença acomete proporções semelhantes de ambos os sexos e diferente do retratado por *Paunic* (2017), que apontou valores de 45,1% de homens com a doença¹⁷.

Nesse estudo, 55,6% dos pacientes se autodeclararam como brancos, 22,2% se identificavam como pretos e 22,2% como pardos. Na Bahia, estado de origem de todos os pacientes, o percentual da população que se identificava como branco era de 18,1%, como indígenas 0,5% e como negros 81,4%, sendo dividido em pretos e pardos, respectivamente, 58,2% e 22,9%⁴¹. A diferença encontrada ao comparar os resultados desse trabalho em relação a distribuição por raça/cor com a população baiana em geral pode ser explicada por *Johnson* (2021), que encontrou no seu trabalho ancestralidade genética europeia em 52%, americana em 33%, leste asiática 10% e sul asiática 5% dos pacientes com DM1, sem identificar nenhuma ancestralidade africana, evidenciando uma maior frequência de pacientes não africanos². Dessa forma, pacientes com descendência africana parecem ser menos afetados.

Fraqueza foi o sintoma inicial mais frequente (55,5%) entre os pacientes investigados, seguido de miotonia em mãos (44,4%). O primeiro sintoma para *Li* (2020) apresentou frequências semelhantes ao presente estudo, sendo 50,5% fraqueza muscular, 44,1% de miotonia e 2,2% de fala arrastada⁵. É possível que tais alterações sejam percebidas primeiro por serem as alterações que geram mais impacto na qualidade de vida⁴².

Para *Hilbert* (2013), o primeiro sintoma mais comum na DM1 foi miotonia em mãos com 38,3%, seguido de fraqueza nos braços, fraqueza geral e nas pernas, respectivamente 19,4%, 10,5%, 9,0%⁴³. Uma possível explicação para essa diferença é uma coleta com variáveis diferentes, que neste

estudo englobou fraqueza apendicular em uma única variável, enquanto no estudo de *Hilbert* (2013) houve a separação por membro e geral ⁴³.

A idade média de aparecimento dos primeiros sintomas nesse estudo foi 25,67 anos (DP \pm 12,16), a idade ao diagnóstico foi de 32,11 anos (DP \pm 9,048), o tempo para diagnóstico em uma média de 6,44 anos (DP \pm 6,06) e a mediana do tempo de doença foi 9 anos (IQQ 7,5 – 31,5), valores semelhantes aos encontrados na amostra de 814 pacientes de *Hilbert* 2013, que identificou, idade ao primeiro sintoma de 26.1 anos (DP \pm 13.2), idade ao diagnóstico de 33.4 (DP \pm 12.5) e tempo para diagnóstico de 7.3 (DP \pm 8.2) ⁴³. Já o tempo médio de doença desde o primeiro sintoma até a coleta foi 17,67 anos (DP \pm 12,519). A idade média de surgimento dos primeiros sintomas para *Li* (2020) foi 26,6 (DP \pm 12,4) anos e a mediana do tempo de doença foi 6 com amplitude de 0 – 28 anos⁵. Vale ressaltar que pacientes com familiares já diagnosticados poderiam apresentar uma tendência de menos tempo necessário para o diagnóstico. É importante para futuras análises avaliar se o paciente foi o primeiro diagnosticado na família. Nesse estudo, 77,8% dos pacientes tinham familiares com a doença, mas não foi avaliado quem foi o primeiro diagnosticado.

O método diagnóstico mais comumente utilizado foi clínica compatível e ENMG (66,7%), que apesar de não ser o padrão ouro segundo *Ashizawa* (2018) ^{1,44}, nem o procedimento de escolha segundo *Gutiérrez* (2020), tem grande relevância se comparado com o teste genético, principalmente quando há forte suspeita clínica, sendo usado para afastar outros diagnósticos e evitar o gasto com exame genético desnecessário ou por caso já diagnosticado na família de primeiro grau, pois em se tratando de uma doença com herança dominante e sintomas já presentes, é seguro associar a alteração à herança – desde que a clínica seja compatível ^{1,45}.

Poucos pacientes no ambulatório tiveram acesso ao teste genético (22,2%), mas sua ausência não aumentou o tempo para diagnóstico – média de 6,44 anos (DP \pm 6,06) – quando comparado com *Hilbert* (2013) – 7.3 (DP \pm 8.2) – que teve teste genético em mais da metade da amostra (57,6%) , possivelmente por muitos apresentarem quadros clínicos fortemente sugestivos e por possuírem histórico familiar de primeiro grau presente em 77,8% dos pacientes, porcentagem maior do que *Hilbert* (2013) (60,7%)⁴³ .

Foi constatado nesse estudo que alterações cardíacas estavam presentes em 66,7% dos pacientes, um pouco abaixo dos 80% ⁴⁶⁻⁴⁹ encontrados por *Pelargonio* (2002). Um fator que complica análises mais profundas é a ausência da descrição da amostra e seus possíveis fatores de confusão.

Alguns pontos que podem influenciar a prevalência são diferença de idade média atual, diferença de tempo de doença, diferença do perfil (idade dos primeiros sintomas) ⁴.

No presente estudo, nenhum paciente apresentou FE abaixo de 55% e a mediana da FE foi de 62% (IIQ 60 – 64,0) em linha com as informações identificadas na amostra de *Chong-Nguyen* (2017), onde a mediana da FE foi de 65 (60 – 67) ²⁰. Esse estudo tem como diferenciais ter 15 anos de seguimento longitudinal com os pacientes, amostra de 855 pacientes e fazer análises multivariadas para afastar fatores de confusão como idade, sexo, DM²⁰.

Também não foram descritos pacientes com critérios de IC, nem disfunção do ventrículo esquerdo (DVE). A frequência de DVE foi avaliada em 51 pacientes por *Li* (2020) por meio de ECO – considerando DVE quando FE < 50% – não foi encontrado nenhum paciente com a alteração⁵, em consonância com o descrito nesta série de casos.

No trabalho de *Petri* (2012), DVE – quando FE < 50% – foi encontrado uma frequência de 7,2% em pacientes com DM1⁵⁰, em comparação com 3% da população de 50 anos em geral ^{50,51}.

Já no trabalho de *Chong-Nhuyen* (2017), 75 (9%) pacientes apresentaram disfunção do ventrículo esquerdo. Foi descrito ainda correlação da DVE com o tamanho da expansão do CTG, odds ratio (OR) de 1,07 (1,02 – 1,13), com idade, OR de 1,64 (1,35-1,99) e com sexo masculino, OR de 3,47 (2,01 – 5,99), todos os três com valor de $p < 0,001$ ²⁰, mas não foi identificada correlação com DM (valor de $P = 0,65$). A diferença encontrada entre os dados encontrados neste presente estudo e *Chong-Nhuyen* (2017) e *Petri* (2012) pode ser explicada pelo pequeno tamanho da amostra e baixa frequência que essa alteração tem demonstrado nesses artigos^{5,20,50}.

Foi identificado que 75% dos pacientes apresentaram alguma manifestação estrutural cardíaca, sendo 50% alteração do sistema de condução e 25% outras alterações. A prevalência de BAV de 50% nos pacientes coletados. *Li* (2020), identificou desordem do sistema de condução em 23,8% dos pacientes, sendo BAV de 1º grau 10,7% ⁵, valores menores aos descritos no presente estudo, em parte por *Li* (2020) apenas descrever alterações de condução, deixando de avaliar hipertrofia cardíaca e defeitos valvares por exemplo.

O artigo de *Chong-Nhuyen* (2017) encontrou 423 (49%) paciente com distúrbio do sistema de condução e 268 (31%) pacientes com BAV²⁰, semelhante com o esperado para a população.

A frequência de BAV de 1º grau encontrada por *Petri* (2012), em seu artigo de revisão foi de 28%⁵⁰, significativamente maior do que encontrado por uma grande coorte prospectiva baseada na comunidade, que era composta de 7.575 indivíduos no estudo de Framingham⁵². O estudo apontou na comunidade uma presença de 124 (1,6%) indivíduos com BAV de 1º grau⁵². O artigo de *Russo* (2018), que estudou 70 pacientes que passaram pela implantação de marca-passo cardíaco encontrou BAV como o defeito de condução mais comum no momento do implante (55,7%)⁴⁷. A amostra era composta de 44,2% de homens, com idade média de 43,4 (DP ± 13.8) anos ao implantar. Esse valor mais elevado que outros artigos^{20,50} pode ser explicado pelo viés de seleção dos pacientes que já apresentavam comprometimento cardíaco que justificasse implantação do marca-passo⁴⁷.

A frequência de manifestações arritmogênicas foi de 55,6%, sendo 22,2% extrassístoles e 11,1% com disfunção sinusal, extrassístoles com ZEI e ADRV. Percebe-se diferença tanto na frequência quanto no tipo de alterações em relação às amostras analisadas por *Bucci* (2018), neste trabalho 15,53% tiveram alteração de ritmo, sendo elas, 6,7% com fibrilação atrial (FA), 0,97% com fibrilação atrial e taquicardia ventricular (FA+TV), 3,9% com flutter atrial e 3,9% com taquicardia paroxística supraventricular⁵³. Houve diferença na frequência de alteração arritmogênica entre esta série de casos principalmente pela diferença do acompanhamento longitudinal apresentado por *Bucci* (2018), levando em consideração que todos os participantes possuíam ECG normal no início do trabalho⁵³.

Já *Chong-Nhuyen* (2017) relatou 23% de alterações de ritmo, sendo elas 7% FA, 10% arritmias supraventriculares e 6% de extrassístoles. Nesse estudo ainda foi relatado uso de marcapasso em 21% dos pacientes e cardioversor desfibrilador implantável em 1%²⁰. No artigo de *Paunic* (2017), 1,8 % apresentaram FA, 10,8% apresentaram onda J (padrão de repolarização ventricular precoce associado a fibrilação ventricular) 5,4% apresentaram extrassístoles, e 28,8% apresentaram “anormalidades severas” ao ECG – descritas por *Groh* (2008) como outro ritmo diferente de sinusal (FA, FV, flutter atrial, etc), intervalo PR maior ou igual a 240ms, QRS maior ou igual a 120ms ou BAV de 2º ou 3º grau³⁵. Tais diferenças podem ser justificadas pela idade média no início da doença 43,33 anos (DP ± 10,94) deste trabalho 28.16 ± 15.99 de *Bucci* (2018), e 37 (IIQ 27 – 49) de *Chong-Nhuyen* (2017) além da heterogenicidade associada a quantidade de repetições do gene DMPK na doença.

Alterações respiratórias estavam presentes na maioria dos pacientes avaliados (88,9%), mas 77,8% não faziam uso de VNI, mesmo quando com indicação por profissional. No estudo de corte de *Rossi* (2019), com população de 238 pacientes, foram identificados sintomas sugestivos de comprometimento respiratório crônico como sonolência diurna excessiva, presente em 63%, roncocal em 59,4%, dispneia de esforço em 48,3% e dispneia de repouso em 12%⁵⁴. Foi relatado por *Rossi* (2019) ainda, que 35,6% dos pacientes formalmente cumpriram critério de iniciar VNI, mas apenas 57% deles era assíduo ao tratamento – uso > 4h dia –⁵⁴. Isso também foi relatado por *Boussaid* (2016), que encontrou uma adesão de 58% após 4,5 (DP ± 2,8) anos de seguimento⁵⁵. É suspeitado que um dos motivos para a baixa adesão seja uma alteração cognitiva e psiquiátrica causada pela doença^{56,57}. Na revisão sistemática com metanálise de *Velden* (2019), 18% dos pacientes apresentam sintomas depressivos, 15,8% apresentaram sintomas de ansiedade e 55,0% apresentaram apatia⁵⁸. Vale ressaltar a diferença entre sintomas de depressão e ansiedade dessas doenças propriamente dita, que precisam de cumprir scores específicos, além disso, a literatura tem poucos trabalhos de qualidade que podem enviesar a análise.

O padrão espirométrico dos pacientes de *Rossi* (2019) foi de comprometimento restritivo e estava presente em 51,9% dos pacientes⁵⁴, alinhado com a maioria dos estudos da literatura atual²⁸.

O AMBU foi usado por 66,7% dos pacientes e o motivo de uso, neste trabalho era dividido igualmente em 33,3% para oxigenação e melhora da tosse,^{59,60} enquanto 33,3% usavam por ambos os motivos. Não foi encontrado em literatura a frequência dos pacientes que precisavam de manobras para tosse ou faziam uso de AMBU (dispositivo de ressuscitação bolsa-válvula-máscara).

A frequência de pacientes com (HbA1C) alterada neste estudo foi 28,6%, sendo 14,2% deles formalmente diagnosticado com DM, mas nenhum paciente apresentou glicemia de jejum alterada. *Hama* (2021) encontrou 19% dos pacientes com HbA1C anormal e 22% na glicemia de jejum, usando como valores de referência os mesmos valores deste artigo (HbA1C > 5,9 e glicemia em jejum > 109)³⁹. O estudo de *Vujnic* (2015), uma população de 66 pacientes, sendo 50% do sexo masculino, proporção menor que neste estudo (77,8%), mas com idade média de 41,9 (DP ± 10,5) e duração média de doença de 19,3 (DP ± 8,6) – valores semelhantes – encontrou uma prevalência de 9% na população estudada⁶¹, entretanto usava valores de referência diferentes deste artigo (glicemia em jejum > 5,5mmol/L ou fazendo uso de medicação para hiperglicemia⁶¹. No artigo de *Wahbi* (2018), que buscou desenvolver e validar um novo score para prever sobrevivência em

pacientes com DM1 encontrou frequência de 6,8% dos pacientes com diabetes nas duas coortes avaliadas, tanto CO1, com 1066 pacientes, quanto a CO2, com 230 pacientes. No artigo de *Matsummura* (2009) a frequência de pacientes com a glicemia em jejum acima de 110mg/dL foi de 8,4% e a cima de 90 mg/dL foi de 22,4%⁶². Contudo, vale ressaltar que o estudo indicou que o aumento da resistência insulínica periférica é a causa primordial da hiperinsulinemia encontrada nos pacientes com DM1 e pode ocorrer em estágios iniciais, mesmo quando os valores de glicemia de jejum estão normais⁶². Percebe-se que ao comparar o diagnóstico formal de DM e os valores de glicemia anormais, é possível notar que uma grande parcela dos pacientes não fecha o diagnóstico, mas apresentam sinais de resistência insulínica.

Disfunção erétil esteve presente em 22,2% dos pacientes estudados, percentualmente abaixo do encontrado no trabalho de *Peric* (2013), que referiu que 72% tinham a disfunção e a média de valores de testosterona foi 16.8 (DP \pm 6.5 nmol/l) aferida pelo método de imunoensaio de eletrohemiluminiscência²⁴, entretanto a avaliação da disfunção erétil foi feita por meio de uma versão reduzida do Índice Internacional de Função Erétil (IIE5), enquanto neste artigo foi questionado diretamente sobre impotência ao paciente. Tal diferença pode ter sido causada pela diferença de método utilizado, podendo o paciente ter evitado responder por constrangimento. Infertilidade não foi relatada por nenhum paciente, potencialmente por nenhum dos pacientes ter feito investigação específica de fertilidade.

Nesta amostra desse estudo, 44,4% apresentaram dislipidemia, já *Vujnic* (2015), que investigou síndrome metabólica em uma amostra de 66 pacientes com DM1 infantil e clássica, encontrou hipertrigliceridemia em 66,7% dos pacientes e HDL baixo em 34,8% (os valores de referência do estudo foram $>1,6$ mmol/L de triglicérides ou estar em uso de medicação para hipertrigliceridemia e HDL $< 1,0$ mmol/L para homens e $< 1,3$ mmol/L para mulheres⁶¹. Em *Hama* (2021), 46% dos 255 pacientes testados apresentaram hipertrigliceridemia (> 150 mg/dL), 42% dos 193 testados apresentaram colesterol total elevado (>220 mg/dL), 28% dos 236 pacientes testados apresentaram LDL elevado (>140 mg/dL) e 5,3% dos 207 pacientes testados apresentaram HDL baixo (<40 mg/dL)³⁹. *Heatwole* (2006) observou que 41% dos pacientes testados tinham colesterol total elevado (< 200 mg/dL) e 33% tinham triglicérides elevados (< 200 mg/dL)⁶³. O estudo de *Wahbi* (2018) descreveu uma prevalência de 15,5% de dislipidemia na CO1, a amostra de 1066 pacientes possuía idade média de 39,3 (DP \pm 13,7) anos e 51,4% eram homens. A maior frequência encontrada na amostra do presente estudo pode ser explicada por haver uma idade média maior ($43,33 \pm 10,94$) e um maior percentual de homens (77,8%).

Em geral, os resultados encontrados nesse estudo parecem refletir as informações da literatura, contudo vale destacar algumas distorções causadas por diferentes métodos de aferição, amostras e valores de referência.

Nesse estudo não foi relatada hipertensão pelos pacientes. No estudo de *Vujnic* (2015) foi encontrada uma frequência de 18,2%⁶¹. Para *Bucci* (2018), em seu estudo longitudinal de 37 anos de seguimento, 8,6% dos 151 pacientes apresentaram hipertensão arterial no artigo⁵³. No estudo de *Ha* (2012) com 190 pacientes, a frequência da hipertensão foi de 6,3%, quando unificado a presença ou ausência de anormalidades severas no ECG⁶⁴. Na coorte de 1066 paciente (CO1) de *Wahbi* (2018), 6,3% apresentaram hipertensão⁶⁵. A literatura não é clara se hipertensão é uma apresentação rara na DM1, uma complicação específica da doença ou um marcador não específico de gravidade^{33,61,66}.

Nesse trabalho foi identificada hipotensão em 11,1% dos pacientes, valores menores que os encontrados por *Wahbi* (2020), que apontavam frequência de 24% dos pacientes^{33,67}. Em *Wahbi* (2018) a mediana das pressões arteriais sistólicas foi de 117 (IIQ 109-127) na CO1 com 1066 pacientes e 120 (IIQ 110-130) na CO2 com 230 pacientes, indicando que um percentual relevante de pacientes tinha pressão sistólica abaixo de 110 mmHg. No artigo de *Paunic* (2017), houve diferença estatística (valor de $p = 0,0001$) quando comparada a pressão arterial sistólica média dos pacientes com DM1 e pacientes saudáveis, respectivamente 111,4 (DP \pm 13,6) e 123,4 (DP \pm 14,8) e quando comparada a pressão arterial diastólica média, respectivamente 73,0 (DP \pm 9,5) e 82,2 (DP \pm 10,5), indicando que esses pacientes tem uma pressão arterial menor que pacientes saudáveis, possivelmente por causa da deficiência do musculo liso dos vasos sanguíneos^{17,66}.

No presente estudo, catarata foi relatado em 44,4% dos pacientes. No estudo retrospectivo com 24 pacientes de *Choi* (2016), foi descrito uma frequência de 71% com catarata, sendo metade da amostra formada por homens e a idade média foi 43 anos (DP \pm 18,2 e amplitude de 4 – 71), sendo 80% em pacientes com 19 anos ou mais⁶⁸. Em *Burian* (1967), dos 50 olhos estudados em um centro de oftalmologia e neurologia, foi descrito que 40 (80%) apresentavam uma “típica poeira iridescente”⁶⁹, que é a descrição da catarata. No artigo de *Ikeda* (2016), que avaliou 42 pacientes, com idade média de 40,7 anos (DP \pm 12,5) e 47,6% de homens, 90,5% apresentaram catarata pelo menos em um dos olhos ou já haviam realizado cirurgia para catarata²³. Essa prevalência não

deve ser diretamente extrapolada para população com DM pelo risco de viés de seleção dos participantes, mas pode indicar a alta prevalência nessa população.

Nesse estudo, a ptose palpebral esteve presente em 11,1% dos pacientes. No trabalho de *Ikeda* (2016), a ptose palpebral teve frequência de 54,8% dos pacientes. No artigo de *Burian* (1967), realizado, dos 25 pacientes estudados, com idade variando de 10 a 57 a nos, 84% apresentaram ptose palpebral⁶⁹. Já no estudo de *Choi* (2016), 25% da amostra apresentava a ptose palpebral⁶⁸.

Nesta série de casos foi descrito que 77,8% dos pacientes apresentavam calvície, valores superiores aos encontrados por *Campanati* (2015), que relatou frequência de 33,3% em pacientes com DM1, significativamente maior que 13% do grupo controle (valor de $p < 0,01$ ⁷⁰). Homens foram significativamente mais afetados⁷⁰, dessas formas, a frequência maior de homens nesta série de casos deve estar relacionada com a maior frequência de calvície encontrada.

Nesse trabalho, alguma fraqueza e atrofia facial estava presente em 100% dos pacientes. Atrofia dos músculos temporais esteve presente em 77,8%, fraqueza orbicular em 75,0% e apagamento do sulco facial em 66,7%. No artigo de *Avaria* (1994), 100% dos pacientes tinham fraqueza facial^{22,71}, em linha com o encontrado neste estudo.

Fraqueza muscularscervical extensora e flexora esteve presente em 66,7% dos pacientes, já em *Avaria* (1994), 100% possuíam fraqueza cervical flexora e apenas 15,0% possuíam fraqueza cervical extensora²².

A miotonia apendicular foi observada em 100% dos pacientes e 55,6% apresentavam miotonia em língua. *Charles* (2014) descreve a miotonia,⁴ mas não foram encontrados trabalhos que descrevessem a frequência da miotonia em língua.

O perfil de força dos pacientes avaliados correspondeu ao padrão de acometimento descrito na literatura da arte^{7,72-74}, que descreveram uma fraqueza predominantemente distal, simétrica e bilateral, com perdas maiores no MMII e a extensão quando comparada com a flexão.

Como limitações deste presente trabalho é válido destacar a pequena amostra (9 pacientes), que ocorreu pela falta de pacientes no pequeno tempo determinado para coleta, o que acabou por prejudicar análises mais aprofundadas. Além disso, a falta de informações a respeito principalmente de resultado de exames complementares em prontuário diminuiu a quantidade de

informações e pode ter distorcido a interpretação dos resultados . Por fim, a falta de padronização de valores de referência na literatura para exames associado à não descrição numérica dos resultados, quando existentes, dificultou realizar inferências e correlações.

7. CONCLUSÃO

A amostra demonstrou o perfil de pacientes com DM1 de Salvador, Bahia. Os pacientes apresentaram um comprometimento muscular usual para a doença, e são afetados de forma relevante por alterações cardíacas e respiratórias. Vale ressaltar que esses pacientes apresentaram uma baixa adesão terapêutica, principalmente para terapias respiratórias. Os pacientes ainda apresentavam comprometimentos endocrinológicos e oftalmológicos importantes.

REFERENCIAS

1. Johnson NE. Myotonic Muscular Dystrophies [Internet]. 2019 [cited 2022 Oct 17]. Available from: <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000793>
2. Johnson NE, Butterfield RJ, Mayne K, Newcomb T, Imburgia C, Dunn D, et al. Population-Based Prevalence of Myotonic Dystrophy Type 1 Using Genetic Analysis of Statewide Blood Screening Program. *Neurology* [Internet]. 2021 [cited 2022 Oct 17];96(7):e1045–53. Available from: [doi:10.1212/WNL.00000000000011425](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011425)
3. Thornton CA, Wang E, Carrell EM. Myotonic dystrophy: approach to therapy. *Curr Opin Genet Dev* [Internet]. 2017 Jun;44(Dm):135–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959437X17300126>
4. Kelley RK, Wang G, Venook AP. Biomarker Use in Colorectal Cancer Therapy. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* [Internet]. 2011 Nov;9(11):1293–302. Available from: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/9/11/article-p1293.xml>
5. Li M, Wang Z, Cui F, Yang F, Wang H, Huang X. Multisystemic Impairments in 93 Chinese Patients With Myotonic Dystrophy Type 1. *Front Neurol* [Internet]. 2020 Apr 21 [cited 2022 Oct 17];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.00277/full>
6. Nigro G, Papa AA, Politano L. The heart and cardiac pacing in Steinert disease. *Acta Myol* [Internet]. 2012 Oct;31(2):110–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23097601>
7. Gutiérrez GG, Díaz-Manera J, Almendrote M, S. Azriel. Clinical guide for the diagnosis and follow-up of myotonic dystrophy type 1, MD1 or Steinert's disease: Sleepiness and role of Epworth Sleepiness Scale. *Neurologia* [Internet]. 2020 [cited 2022 Oct 17];35(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2018.10.028>
8. Heatwole C, Bode R, Johnson N, Quinn C, Martens W, McDermott MP, et al. Patient-reported impact of symptoms in myotonic dystrophy type 1 (PRISM-1). *Neurology* [Internet]. 2012 Jul 24;79(4):348–57. Available from: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0b013e318260cbe6>
9. Jinnai K, Mitani M, Futamura N, Kawamoto K, Funakawa I, Itoh K. Somatic instability of CTG repeats in the cerebellum of myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve* [Internet]. 2013 Jul;48(1):105–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.23717>
10. Martorell L, Monckton DG, Sanchez A, Lopez de Munain A, Baiget M. Frequency and stability of the myotonic dystrophy type 1 premutation. *Neurology* [Internet]. 2001 Feb 13;56(3):328–35. Available from: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.56.3.328>
11. Tomé S, Dandelot E, Dogan C, Bertrand A, Geneviève D, Péréon Y, et al. Unusual association of a unique CAG interruption in 5' of DM1 CTG repeats with intergenerational contractions and low somatic mosaicism. *Hum Mutat* [Internet]. 2018 Jul 1;39(7):970–82. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/humu.23531>

12. Thornton CA. Myotonic Dystrophy. *Neurol Clin* [Internet]. 2014 Aug;32(3):705–19. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733861914000346>
13. Garibaldi M, Lauletta A, Bucci E, Fionda L, Vanoli F, Leonardi L, et al. Gender effect on cardiac involvement in myotonic dystrophy type 1. *Eur J Neurol* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Oct 17];28(4):1366–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33283405/>
14. Ouyang L, Wang Y, Valdez R, Johnson N, Gutmann L, Street N, et al. Gender difference in clinical conditions among hospitalized adults with myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 Oct 17];59(3):348–53. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mus.26402>
15. Clarke NRA. Does cytosine-thymine-guanine (CTG) expansion size predict cardiac events and electrocardiographic progression in myotonic dystrophy? *Heart* [Internet]. 2001 Oct 1;86(4):411–6. Available from: <https://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heart.86.4.411>
16. Hardin BA, Lowe MR, Bhakta D, Groh WJ. Heart Rate Variability Declines with Increasing Age and CTG Repeat Length in Patients with Myotonic Dystrophy Type 1. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* [Internet]. 2003 Jul;8(3):227–32. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1542-474X.2003.08310.x>
17. Paunic T, Peric S, Cvitan E, Raspopovic S, Peric M, Stojmenovic GM, et al. Routine echocardiography in patients with myotonic dystrophy type 1. *Journal of the Chinese Medical Association* [Internet]. 2017 Jul 1;80(7):408–12. Available from: <https://journals.lww.com/02118582-201707000-00004>
18. Hermans MC, Faber CG, Bekkers SC, de Die-Smulders CE, Gerrits MM, Merckies IS, et al. Structural and functional cardiac changes in myotonic dystrophy type 1: a cardiovascular magnetic resonance study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* [Internet]. 2012 Dec 24;14(1):48. Available from: <https://jcmr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/1532-429X-14-48>
19. Breton R, Mathieu J. Usefulness of clinical and electrocardiographic data for predicting adverse cardiac events in patients with myotonic dystrophy. *Canadian Journal of Cardiology* [Internet]. 2009 Feb;25(2):e23–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0828282X09704799>
20. Chong-Nguyen C, Wahbi K, Algalarrondo V, Bécane HM, Radvanyi-Hoffman H, Arnaud P, et al. Association between Mutation Size and Cardiac Involvement in Myotonic Dystrophy Type 1: An Analysis of the DM1-Heart Registry. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017 Jun 1;10(3).
21. Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol* [Internet]. 2012 Oct;11(10):891–905. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442212702041>
22. Avaria M, Patterson V. Myotonic dystrophy: relative sensitivity of symptoms signs and abnormal investigations. *Ulster Med J* [Internet]. 1994 Oct;63(2):151–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8650827>

23. Ikeda KS, Iwabe-Marchese C, França Jr MC, Nucci A, Carvalho KM de. Myotonic dystrophy type 1: frequency of ophthalmologic findings. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2016 Mar 1;74(3):183–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2016000300002&lng=en&tlng=en
24. Peric S, Nisic T, Milicev M, Basta I, Marjanovic I, Peric M, et al. Hypogonadism and erectile dysfunction in myotonic dystrophy type 1. *Acta Myol* [Internet]. 2013 Oct [cited 2022 Oct 17];32(2):106–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24399868>
25. Ørngreen MC, Arlien-Søborg P, Duno M, Hertz JM, Vissing J. Endocrine function in 97 patients with myotonic dystrophy type 1. *J Neurol* [Internet]. 2012 May 17;259(5):912–20. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-011-6277-5>
26. Turner C, Hilton-Jones D. Myotonic dystrophy. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2014 Oct 1;27(5):599–606. Available from: <https://journals.lww.com/00019052-201410000-00014>
27. ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Testing. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2002 Aug 15;166(4):518–624. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.166.4.518>
28. Hawkins AM, Hawkins CL, Abdul Razak K, Khoo TK, Tran K, Jackson R v. Respiratory dysfunction in myotonic dystrophy type 1: A systematic review [Internet]. Vol. 29, *Neuromuscular Disorders*. Elsevier Ltd; 2019 [cited 2022 Oct 17]. p. 198–212. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.12.002>
29. Sansone VA, Gagnon C. 207th ENMC Workshop on chronic respiratory insufficiency in myotonic dystrophies: Management and implications for research, 27–29 June 2014, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders* [Internet]. 2015 May 1;25(5):432–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896615000309>
30. Matos LUI, Rabahi MF. Manejo respiratório em doenças neuromusculares: revisão de literatura. *Revista Educação em Saúde* [Internet]. 2017 Dec 18;5(2):121. Available from: <http://revistas.unievangelica.edu.br/index.php/educacaoemsaude/article/view/2655>
31. Cho HE, Lee JW, Kang SW, Choi WA, Oh H, Lee KC. Comparison of Pulmonary Functions at Onset of Ventilatory Insufficiency in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis, Duchenne Muscular Dystrophy, and Myotonic Muscular Dystrophy. *Ann Rehabil Med* [Internet]. 2016;40(1):74. Available from: <http://e-arm.org/journal/view.php?doi=10.5535/arm.2016.40.1.74>
32. Boentert M, Cao M, Mass D, de Mattia E, Falcier E, Goncalves M, et al. Consensus-Based Care Recommendations for Pulmonologists Treating Adults with Myotonic Dystrophy Type 1 [Internet]. Vol. 99, *Respiration*. S. Karger AG; 2020 [cited 2022 Oct 17]. p. 360–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299079/>
33. Wahbi K, Furling D. Cardiovascular manifestations of myotonic dystrophy [Internet]. Vol. 30, *Trends in Cardiovascular Medicine*. Elsevier Inc.; 2020 [cited 2022 Oct 17]. p. 232–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.06.001>

34. Wahbi K, Babuty D, Probst V, Wissocque L, Labombarda F, Porcher R, et al. Incidence and predictors of sudden death, major conduction defects and sustained ventricular tachyarrhythmias in 1388 patients with myotonic dystrophy type 1. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Dec 9;38(10):ehw569. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw569>
35. Groh WJ, Groh MR, Saha C, Kincaid JC, Simmons Z, Ciafaloni E, et al. Electrocardiographic Abnormalities and Sudden Death in Myotonic Dystrophy Type 1 A BS TR AC T [Internet]. 2008 [cited 2022 Oct 17]. Available from: www.nejm.org
36. Lacomis D. Electrodiagnostic Approach to the Patient with Suspected Myopathy. *Neurol Clin* [Internet]. 2012 May;30(2):641–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073386191100137X>
37. Bayas A, Gold R. Diagnostische Prinzipien bei Muskelerkrankungen Diagnostic Principles in Myopathies.
38. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC de, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2018 Sep 1;111(3):436–539. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2018001500436
39. Hama M, Horie R, Kubota T, Matsumura T, Kimura E, Nakamura H, et al. Metabolic complications in myotonic dystrophy type 1: A cross-sectional survey using the National Registry of Japan. *J Neurol Sci* [Internet]. 2021 Aug 15 [cited 2022 Oct 17];427. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117511>
40. Wahbi K, Porcher R, Laforet P, Fayssoil A, Becane HM, Lazarus A, et al. Development and validation of a newscoring system to predict survival in patients with myotonic dystrophy type 1. *JAMA Neurol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 Oct 17];75(5):573–81. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2670435>
41. de Freitas Pinheiro W, Javier Pedreira Etkin Av Luiz G, Elisabete Cristina Teixeira Barretto E geral, Nagamatsu REVISÃO Elvira Mejía EDITORAÇÃO Adir Filho L. GOVERNO DO ESTADO DA BAHIA Rui Costa SECRETARIA DO PLANEJAMENTO SUPERINTENDÊNCIA DE ESTUDOS ECONÔMICOS E SOCIAIS DA BAHIA 25 ANOS DE SEI 65 ANOS DE HISTÓRIA [Internet]. Available from: www.sei.ba.gov.br
42. Landfeldt E, Edström J, Jimenez-Moreno C, van Engelen BGM, Kirschner J, Lochmüller H. Health-Related Quality of Life in Patients with Adult-Onset Myotonic Dystrophy Type 1: A Systematic Review. *Patient* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2022 Oct 19];12(4):365. Available from: [/pmc/articles/PMC6598969/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31244444/)
43. Hilbert JE, Ashizawa T, Day JW, Luebke EA, Martens WB, McDermott MP, et al. Diagnostic odyssey of patients with myotonic dystrophy. *J Neurol* [Internet]. 2013 Oct 27;260(10):2497–504. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-013-6993-0>
44. Ashizawa T, Gagnon C, Groh WJ, Gutmann L, Johnson NE, Meola G, et al. Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 1. *Neurol Clin Pract*

- [Internet]. 2018 Dec 1;8(6):507–20. Available from:
<https://cp.neurology.org/lookup/doi/10.1212/CPJ.0000000000000531>
45. Logigian EL, Ciafaloni E, Quinn LC, Dilek N, Pandya S, Moxley RT, et al. Severity, type, and distribution of myotonic discharges are different in type 1 and type 2 myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* [Internet]. 2007 Apr;35(4):479–85. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.20722>
 46. Pelargonio G. MYOTONIC DYSTROPHY AND THE HEART. *Heart* [Internet]. 2002 Dec 1;88(6):665–70. Available from:
<https://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heart.88.6.665>
 47. Russo V, Papa AA, Rago A, Ciardiello C, Marano M, Proietti R, et al. Interatrial block to predict atrial fibrillation in myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscular Disorders* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Oct 17];28(4):327–33. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.01.010>
 48. Russo V, di Meo F, Rago A, Papa AA, Molino A, Mosella M, et al. Paroxysmal atrial fibrillation in myotonic dystrophy type 1 patients: P wave duration and dispersion analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2015 Apr;19(7):1241–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25912584>
 49. Russo V, Sperlongano S, Gallinoro E, Rago A, Papa AA, Golino P, et al. Prevalence of Left Ventricular Systolic Dysfunction in Myotonic Dystrophy Type 1: A Systematic Review [Internet]. Vol. 26, *Journal of Cardiac Failure*. Churchill Livingstone Inc.; 2020 [cited 2022 Oct 17]. p. 849–56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.07.548>
 50. Petri H, Vissing J, Witting N, Bundgaard H, Køber L. Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1. *Int J Cardiol* [Internet]. 2012 Oct;160(2):82–8. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527311008783>
 51. Nielsen OW. Cross sectional study estimating prevalence of heart failure and left ventricular systolic dysfunction in community patients at risk. *Heart* [Internet]. 2001 Aug 1;86(2):172–8. Available from: <https://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heart.86.2.172>
 52. Cheng S. Long-term Outcomes in Individuals With Prolonged PR Interval or First-Degree Atrioventricular Block. *JAMA* [Internet]. 2009 Jun 24;301(24):2571. Available from:
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2009.888>
 53. Bucci E, Testa M, Licchelli L, Frattari A, el Halabieh NA, Gabriele E, et al. A 34-year longitudinal study on long-term cardiac outcomes in DM1 patients with normal ECG at baseline at an Italian clinical centre. *J Neurol* [Internet]. 2018 Apr 10;265(4):885–95. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-018-8773-3>
 54. Rossi S, della Marca G, Ricci M, Perna A, Nicoletti TF, Brunetti V, et al. Prevalence and predictor factors of respiratory impairment in a large cohort of patients with Myotonic Dystrophy type 1 (DM1): A retrospective, cross sectional study. *J Neurol Sci* [Internet]. 2019 Apr 15 [cited 2022 Oct 17];399:118–24. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.02.012>

55. Boussaïd G, Lofaso F, Santos DB, Vaugier I, Pottier S, Prigent H, et al. Factors influencing compliance with non-invasive ventilation at long-term in patients with myotonic dystrophy type 1: A prospective cohort. *Neuromuscular Disorders* [Internet]. 2016 Oct 1;26(10):666–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896616302024>
56. Meola G, Sansone V, Perani D, Scarone S, Cappa S, Dragoni C, et al. Executive dysfunction and avoidant personality trait in myotonic dystrophy type 1 (DM-1) and in proximal myotonic myopathy (PROMM/DM-2). *Neuromuscular Disorders* [Internet]. 2003 Dec;13(10):813–21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896603001378>
57. Modoni A, Silvestri G, Grazia Pomponi M, Mangiola F, Tonalì PA, Marra C. Characterization of the Pattern of Cognitive Impairment in Myotonic Dystrophy Type 1. *Arch Neurol* [Internet]. 2004 Dec 1;61(12). Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.61.12.1943>
58. van der Velden BG, Okkersen K, Kessels RP, Groenewoud J, van Engelen B, Knoop H, et al. Affective symptoms and apathy in myotonic dystrophy type 1 a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Oct 17];250:260–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.03.036>
59. Benditt JO. Respiratory care of patients with neuromuscular disease. *Respir Care* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2022 Oct 17];64(6):679–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31110036/>
60. Senent C, Golmard JL, Salachas F, Chiner E, Morelot-Panzini C, Meninger V, et al. A comparison of assisted cough techniques in stable patients with severe respiratory insufficiency due to amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2011 Jan;12(1):26–32.
61. Vujnić M, Perić S, Popović S, Raseta N, Ralić V, Dobrić V, et al. Metabolic syndrome in patients with myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve* [Internet]. 2015 Aug 1;52(2):273–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25487787>
62. Matsumura T, Iwahashi H, Funahashi T, Takahashi MP, Saito T, Yasui K, et al. A cross-sectional study for glucose intolerance of myotonic dystrophy. *J Neurol Sci* [Internet]. 2009 Jan 15;276(1–2):60–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X08004449>
63. Heatwole CR, Miller J, Martens B, Moxley III RT. Laboratory Abnormalities in Ambulatory Patients With Myotonic Dystrophy Type 1 [Internet]. 2006. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/>
64. HA AH, TARNOPOLSKY MA, BERGSTRA TG, NAIR GM, AL-QUBBANY A, HEALEY JS. Predictors of Atrio-Ventricular Conduction Disease, Long-Term Outcomes in Patients with Myotonic Dystrophy Types I and II. *Pacing and Clinical Electrophysiology* [Internet]. 2012 Oct;35(10):1262–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1540-8159.2012.03351.x>

65. Wahbi K, Porcher R, Laforêt P, Fayssoil A, Bécane HM, Lazarus A, et al. Development and Validation of a New Scoring System to Predict Survival in Patients With Myotonic Dystrophy Type 1. *JAMA Neurol* [Internet]. 2018 May 1;75(5):573. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2017.4778>
66. O’Cochlain DF, Perez-Terzic C, Reyes S, Kane GC, Behfar A, Hodgson DM, et al. Transgenic overexpression of human DMPK accumulates into hypertrophic cardiomyopathy, myotonic myopathy and hypotension traits of myotonic dystrophy. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2004 Oct 15;13(20):2505–18. Available from: <http://academic.oup.com/hmg/article/13/20/2505/590825/Transgenic-overexpression-of-human-DMPK>
67. O’Brien T, Harper PS, Newcombe RG. Blood pressure and myotonic dystrophy. *Clin Genet* [Internet]. 2008 Apr 23;23(6):422–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-0004.1983.tb01976.x>
68. Choi SH, Yang HK, Hwang JM, Park KS. Ocular Findings of Myotonic Dystrophy Type 1 in the Korean Population. *Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* [Internet]. 2016 Jun 27;254(6):1189–93. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00417-016-3266-5>
69. Burian HM, Burns CA. Ocular Changes in Myotonic Dystrophy. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1967 Jan;63(1):22–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002939467905776>
70. Campanati A, Giannoni M, Buratti L, Cagnetti C, Giuliadori K, Ganzetti G, et al. Skin features in myotonic dystrophy type 1: An observational study. *Neuromuscular Disorders* [Internet]. 2015 May 1;25(5):409–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896615000851>
71. Turner C, Hilton-Jones D. The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2010 Apr 1;81(4):358–67. Available from: <https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp.2008.158261>
72. Mathieu J, Boivin H, Meunier D, Gaudreault M, Begin P. Assessment of a disease-specific muscular impairment rating scale in myotonic dystrophy. *Neurology* [Internet]. 2001 Feb 13;56(3):336–40. Available from: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.56.3.336>
73. HARPER PS. *Myotonic Dystrophy*. London: Saunders; 1989.
74. CAUGHEY JE,. *Dystrophia Myotonica and Related Disorders*. Springfield; 1963.

ANEXO I – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



Continuação do Parecer: 5.400.428

Carta Anuência: Presente a assinada por Bruno Bezerril em 04/02/2022
 Cronograma: Presente contemplando o envio de relatórios parciais e finais ao CEP, ajustado a pendências.
 Orçamento: Presente no valor de R\$580,00 financiado por recursos próprios
 TCLE: Presente ajustado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise bioética deste protocolo de pesquisa, baseado na resolução 466/12 do CNS/MS e em documentos afins e de acordo com o parecer do CEP de número 5.332.195 identificamos que as inadequações foram sanadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP-Bahiana, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação deste protocolo de pesquisa dentro dos objetivos e metodologia proposta.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1876082.pdf	08/04/2022 00:12:07		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto_CEP_Henrique_Submicao.docx	08/04/2022 00:11:07	HENRIQUE COELHO FRANCA	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Folha_Anexa.docx	08/04/2022 00:10:41	HENRIQUE COELHO FRANCA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	08/04/2022 00:10:03	HENRIQUE COELHO FRANCA	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_5332195.pdf	08/04/2022 03:03:50	HENRIQUE COELHO FRANCA	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	07/04/2022 23:58:59	HENRIQUE COELHO FRANCA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_anuencia_Adriele_Viriato_Nucleo_de_Pesquisa.pdf	10/02/2022 12:56:03	HENRIQUE COELHO FRANCA	Aceito
Outros	Ficha_de_coleta.docx	10/02/2022	HENRIQUE	Aceito

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274
 Bairro: BROTAS CEP: 40.285-001
 UF: BA Município: SALVADOR E-mail: cep@bahiana.edu.br
 Telefone: (71)2101-1921

Página 03 de 06



Continuação do Parecer: 5.400.428

Outros	Ficha_de_coleta.docx	12:52:16	FRANCA	Aceito
Orçamento	Orçamento.docx	10/02/2022 10:57:30	HENRIQUE COELHO FRANCA	Aceito
Folha de Rosto	Henrique_Coelho_Franca_FOLHADEROSTO.pdf	10/02/2022 10:53:53	HENRIQUE COELHO FRANCA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 10 de Maio de 2022

Assinado por:
 Neilton Jorge Dias
 (Coordenador(a))

APÊNDICE I. INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS

Ficha de coleta de dados

Pesquisa: Alterações cardiológicas em portadores de Distrofia Miotônica de Steinert.

1) Identificação:

- 1.1) Número do prontuário (registro): _____
- 1.2) Nome do paciente _____
- 1.3) Data de nascimento: ___/___/___
- 1.4) Sexo: () F () M
- 1.5) Raça/Cor autodeclarada: () branca () preta () parda () amarela
- 1.6) Naturalidade: _____
- 1.7) Procedência: _____
- 1.8) Escolaridade: _____

2) Antecedentes familiares

- 2.1) Histórico de Distrofia Miotônica na família? () Sim () Não
- 2.1)1. Se sim, qual o grau de parentesco: _____

3) Cronologia:

- 3.1) Data do surgimento do primeiro sintoma (Mês/Ano): ___/___
- 3.2) Idade ao primeiro sintoma: _____
- 3.3) Primeiro sintoma apresentado:
- () Miotonia em mãos () Fraqueza muscular () Catarata () Infertilidade
- () Cardiopatia () Sintomas bulbares () Outro _____
- 3.4) Data do diagnóstico (Mês/Ano): ___/___
- 3.5) Idade ao diagnóstico: _____
- 3.6) Período entre o início dos sintomas e o diagnóstico (MESES): _____

4) Diagnóstico:

- 4.1) Método diagnóstico:
- () Clínico + ENMG () Clínico + ENMG + Teste molecular
- () Clínico + Teste molecular

5) Comorbidades:

- 5.1) Hipertensão () Sim () Não

Outras:

- 5.2) Envolvimento Oftalmológico: () Sim () Não
 5.2)1. Se "Sim": () Catarata Precoce () Outro _____
- 5.3) Envolvimento endocrinológico: () Sim () Não
 4.3.1) Se "Sim": () Infertilidade () Disfunção erétil () Diabetes melitus () Outro
 Descrição: _____

- 5.4) Envolvimento Cardiológico: () Ausente () Presente
 5.4)1. Manifestações arritmogênicas: () Sim () Não
 5.4)1.1. Se "Sim": () FA () FV () Extra-sístole
 () Flutter Atrial () Disfunção Sinusal
 Descrição: _____

- 5.4)2. Manifestações estruturais: () Sim () Não
 5.4)2.1. Se "Sim: () Grau da Redução de FEVE_____ () Critérios de IC
 () Bloqueio Atrio-ventricular () Uso Cardioversor Desfibrilador Im.
 () Uso de Marca-passo () Hipertrofia de Câmara Cardíaca: _____
 Descrição: _____

- 5.5) Envolvimento Respiratório: () Ausente () Presente
 5.5)1. Uso de VNI () Sim () Não
 5.5)1.1. Uso de CPAP () Sim () Não
 5.5)1.2. Uso de BIPAP? () Sim () Não
 5.5)1.2.1. Se sim, quantas horas por dia:
 () < 4h () Noturno () entre 4 e 20h
- 5.5)2. Uso de AMBU () Sim () Não
 5.5)2.1. Se sim: () Técnicas de auxílio a tosse
 () Melhorar oxigenação () Outro motivo
 Descrição: _____

6) Exame físico

- 6.1) Calvice: () Sim () Não
 6.2) Atrofia de músculos temporais: () Sim () Não
 6.3) Fraqueza de orbicular da boca: () Sim () Não
 6.4) Fraqueza de musculatura cervical flexora () Sim () Não
 6.5) Fraqueza de musculatura cervical extensora () Sim () Não
 6.6) Apagamento de sulcos faciais () Sim () Não

6.7) Fraqueza apendicular () Sim () Não

6.8) Miotonia apendicular () Sim () Não

6.9) Miotonia em língua () Sim () Não

7) Força muscular:

	Direita	Esquerda		Direita	Esquerda
Flexão do antebraço			Abdução da coxa		
Extensão do antebraço			Adução da coxa		
Abdução do braço			Extensão da perna		
Adução do braço			Flexão da perna		
Flexão da coxa			Flexão do pé		
Extensão da coxa			Extensão do pé		

8) Exames complementares:

8.1) Exames complementares realizados:

() ENMG: _____

() Teste molecular: _____

() Ecocardiograma transtorácico: _____

() Eletrocardiograma: _____

() Holter 24h: _____

() Glicemia de jejum: _____

() Hemoglobina glicada: _____

() Testosterona: _____