



**CURSO DE MEDICINA**

**VICTORIA FAUSTINO DA SILVA REIS**

**PERFIL CLÍNICO-DEMOGRÁFICO DE PACIENTES COM DISTROFIAS  
MUSCULARES CONGÊNITAS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS  
NEUROMUSCULARES. SALVADOR-BAHIA. 2014 a 2022.**

**SALVADOR**

**2023**

**Victoria Faustino da Silva Reis**

**PERFIL CLÍNICO-DEMOGRÁFICO DE PACIENTES COM DISTROFIAS  
MUSCULARES CONGÊNITAS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS  
NEUROMUSCULARES. SALVADOR-BAHIA. 2014 a 2022.**

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

Orientadora: Dr<sup>a</sup>. Juliana Magalhães

**Salvador**

**2023**

## **Agradecimentos**

À dra. Juliana Magalhães, por ter aceitado o convite de me orientar e participar dessa grande aventura, que foi a realização desse trabalho, pela confiança e pelo incentivo. À dra. Marcela Machado e a equipe do ambulatório de doenças neuromusculares, por me acolherem, me tratarem tão bem e me incentivarem a fazer um bom trabalho. Ao professor Juarez, por ter percorrido essa trajetória junto comigo, pelas correções e cobranças de prazos. À minha mãe, Márcia e aos meus pais, Wildon e Fábio, por terem ouvido pacientemente minhas reclamações e terem me reconfortado nos momentos de incerteza. Às minhas irmãs, Kamila e Marina, e aos meus sobrinhos, Heloísa e Heitor, pelo amor incondicional. Por fim, agradeço a mim mesma, por ter dado o meu melhor e não ter desistido.

## RESUMO

**Introdução:** As Distrofias Musculares Congênitas (DMCs) compõem um grupo de miopatias hereditárias, predominantemente, caracterizadas por hipotonia associada à fraqueza muscular global e atraso no desenvolvimento motor no primeiro ano de vida. Os três grupos principais são: Colagenopatias, Merosinopatias e Distroglicanopatias. **Objetivos:** Analisar o perfil sociodemográfico e o quadro clínico de pacientes com diagnóstico de DMC em um ambulatório de Doenças Neuromusculares da Bahia de 2014 a 2022. **Metodologia:** Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo, utilizando-se de dados secundários, colhidos através da avaliação de prontuários de pacientes com DMCs atendidos em um ambulatório de referência em doenças neuromusculares da Bahia, que possuam painel de sequenciamento gênico de nova geração. **Resultados:** A maioria dos pacientes com diagnóstico de DMC acompanhados no ambulatório são do sexo masculino, da faixa etária de 1 a 16 anos, portadores de DMC merosina negativa. Nesse cenário, a maioria dos pacientes cursam com fraqueza e hipotonia muscular, além de perda da marcha. **Conclusão:** Apesar de serem raras, as DMCs são uma realidade na prática médica em ambulatórios de doenças neuromusculares. Dessa forma, esse estudo foi importante para sinalizar as manifestações clínicas mais prevalentes dos pacientes, indicando quais condutas devem ser priorizadas, assim como traçou o perfil do público atendido.

**Palavras-chaves:** Distrofia musculares congênitas; DMC; Colagenopatias; Merosinopatias; Distroglicanopatias.

## ABSTRACT

**Background:** Congenital Muscular Dystrophies (CMDs) comprise a group of hereditary myopathies predominantly characterized by hypotonia associated with global muscle weakness and delayed motor development in the first year of life. The three main groups are: Collagenopathies, Merosinopathies and Dystroglycanopathies. **Objectives:** To analyze the demographic profile and clinical picture of patients diagnosed with CMD in a neuromuscular diseases outpatient clinic in Bahia from 2014 to 2022. **Methodology:** This is a retrospective descriptive study, using secondary data, collected through the evaluation of medical records of patients with CMDs seen in a reference outpatient clinic for neuromuscular diseases in Bahia, which have a next-generation gene sequencing panel. **Results:** Most patients diagnosed with CMDs followed at the outpatient clinic are male, in the age range of 1 to 16 years, with merosin-negative CMDs. In this scenario, most patients present with muscle weakness and hypotonia, as well as gait loss. **Conclusion:** Despite being rare, CMDs are a reality in medical practice in neuromuscular disease outpatient clinics. Thus, this study was important to signalize the most prevalent clinical manifestations of patients, indicating which procedures should be prioritized, as well as tracing the profile of the public attended.

**Keywords:** Congenital Muscular Dystrophy; CMD; Collagenopathies; Merosinopathies Dystroglycanopathies.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	6
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	8
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	12
3.1 Geral.....	12
3.2 Específicos.....	12
<b>4 MÉTODOS</b> .....	13
4.1 Desenho do estudo.....	13
4.2 Local e período do estudo.....	13
4.3 População de estudo.....	13
4.4 Coleta de dados.....	13
4.5 Variáveis.....	14
4.6 Análise estatística.....	14
4.7 Considerações éticas, bioéticas e deontológicas.....	14
4.8 Conflito de interesses.....	15
<b>5 RESULTADOS</b> .....	16
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	22
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	26
<b>8 ANEXOS</b> .....	27
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	32

## 1. INTRODUÇÃO

As Distrofias Musculares Congênitas (DMCs) compõem um grupo de miopatias hereditárias, que cursam com manifestação no primeiro ano de vida.<sup>1</sup> Apresentam padrão de herança recessiva, predominantemente, ou dominante, e possuem uma ampla gama de genótipos. Seu quadro clínico inclui: hipotonia associada à fraqueza muscular global e atraso no desenvolvimento motor.<sup>2</sup> Além disso, algumas formas manifestam-se com comprometimento associado ao sistema nervoso central (SNC) e anormalidades oculares.<sup>3</sup>

As DMCs possuem diversas etiologias, devido à diversidade de genótipos envolvidos nessa síndrome. Os três grupos mais estudados e que possuem melhor descrição dos fenótipos são: Colagenopatias, que incluem as Distrofias Musculares de Bethlem e Ulrich, ambas causadas por alterações nos genes do Colágeno VI; Merosinopatias, também conhecidas como DMCs por deficiência de Merosina; Distroglicanopatias, que se refere às Distrofias Musculares de Fukuyama, Síndrome de Walker-Warburg e doença do músculo-olho-cérebro.<sup>3</sup>

Nesse sentido, além das manifestações descritas, cada grupo de DMCs pode apresentar padrões clínicos sugestivos do diagnóstico etiológico, como ocorre com a fraqueza da musculatura facial, principalmente em pacientes portadores de DMC com déficit de merosina ( $\alpha 2$ -laminina) e com a hiper distensibilidade de articulações distais e contraturas de articulações proximais, nas colagenopatias.<sup>4</sup>

O diagnóstico das DMCs é feito através de teste molecular, conhecido como Painel de Sequenciamento de Nova Geração, sendo que o paciente deve ser testado quando há a suspeita clínica da doença.<sup>5</sup> Além disso, a realização de exames complementares, como Ressonância Magnética (RM) de crânio, pode ajudar no diagnóstico específico do subtipo da DMC, especialmente na Merosinopatia, a qual pode apresentar anormalidades na substância branca e a biópsia de músculo, mostrando padrão distrófico.<sup>6</sup> Ademais, é importante realizar avaliação dos outros sistemas para identificar se há acometimento concomitante, como o cardiovascular, respiratório e gastrointestinal, e acompanhar a evolução do quadro.<sup>7</sup>

A epidemiologia das DMCs não é muito clara. Nesse sentido, cada país possui um padrão de incidência própria, entretanto, estudos revelam que as DMCs relacionadas com mutações nos genes da lamina-alpha-2 e do colágeno VI são as mais prevalentes na população mundial. Não obstante, a DMC Fukuyama é mais comum no Japão, porém é rara em outros países.<sup>10</sup>

Um estudo realizado no norte da Itália, que analisou o período de 1979 a 1993, revelou que a incidência de DMCs na região é de  $4.65 \times 10^{-5}$  nascidos vivos e a prevalência é  $6.8 \times 10^{-6}$ .<sup>10</sup> Ainda nesse contexto, uma pesquisa da Suécia utilizando dados de 1979-1994 mostrou uma incidência de  $69.5 \times 10^{-5}$  e prevalência de  $63.1 \times 10^{-5}$ .<sup>11</sup> No entanto, no Brasil, a epidemiologia dessas doenças ainda não é clara.

Diante desse cenário, faz-se necessário a realização de um estudo epidemiológico visando descrever os fenótipos dos pacientes diagnosticados com DMCs na instituição e, conseqüentemente, estimar o seu prognóstico, o que ajudará no planejamento das condutas dos profissionais de saúde.<sup>8</sup>



## 2. REVISÃO DE LITERATURA

As DMCs foram descritas pela primeira vez por *Batten*, em 1903, como uma condição hereditária marcada clinicamente por hipotonia e fraqueza global, que surge até o primeiro ano de vida, e, patologicamente, por um padrão distrófico das fibras musculares.<sup>9</sup> Após essa descoberta, diversos estudos foram produzidos com o objetivo de elucidar as características dessa enfermidade, visando a descrição dos diversos fenótipos dessa síndrome, dentre eles, os mais estudados são: as Colagenopatias, Merosinopatia e Distroglicanopatias.<sup>3</sup> As DMCs possuem diversos genótipos envolvidos na sua fisiopatologia, por isso, cada etiologia promove um quadro clínico específico, além dos sintomas gerais, previamente citados.<sup>2</sup>

A epidemiologia das Distrofias Musculares Congênitas não é muito clara. Nesse sentido, cada país possui um padrão de incidência própria, entretanto, estudos revelam que as DMCs relacionadas com mutações nos genes da lamina-alpha-2 e do colágeno VI, são as mais prevalentes na população mundial. Não obstante, a DMC Fukuyama é mais comum no Japão, porém é rara em outros países.<sup>10</sup>

A Colagenopatia do tipo VI ocorre devido à mutação nos genes do Colágeno VI. O Colágeno VI é formado pelas subunidades  $\beta 1$ ,  $\beta 2$  e  $\beta 3$  codificadas, respectivamente, pelos genes COL6A1 (OMIM # 120220), COL6A2 (OMIM # 120240), COL6A3 (OMIM # 120250) e é importante para a manutenção da estrutura e função da matriz extracelular.<sup>11</sup> Mutações em um dos três genes do colágeno VI (COL6A1, COL6A2 e COL6A3) podem causar dois tipos de DMCs: a forma de Ullrich, fenótipo mais severo, e a forma de Bethlem, com fenótipo moderado.<sup>1</sup>

A DMC de Ullrich (DMCU) (OMIM # 254090) pode possuir padrão de herança autossômico recessivo ou dominante. É caracterizada clinicamente por retrações articulares proximais dos membros, hiperextensibilidade das articulações distais e escoliose, além de fraqueza e atrofia muscular difusas. Ademais, histologicamente, os pacientes podem apresentar predominância de fibras do tipo 1 e presença da proteína merosina na biópsia muscular, assim como necrose e

regeneração das fibras musculares.<sup>12</sup> Em aproximadamente 40% dos pacientes com fenótipo de Ulrich, foram identificadas mutações em um dos três genes do colágeno VI, ocasionando, assim, o comprometimento da função parcial ou total dessa proteína.<sup>13</sup>

Já a forma de *Bethlem* (OMIM # 158810) pode se apresentar também com herança recessiva ou dominante. Caracteriza-se por contraturas distais, hiperextensibilidade das articulações distais dos últimos quatro quirodáctilos e diminuição dos movimentos intrauterinos durante a fase pré-natal. Entretanto, não revela alterações específicas de miopatias na biópsia muscular.<sup>16</sup> Além disso, o paciente pode apresentar alterações na pele, como cicatriz hipertrófica e hiperqueratose folicular. Não foi visualizado acometimento do sistema cardíaco em estudos anteriores, no entanto, alterações do sistema respiratórios costumam aparecer a partir da quinta década de vida.<sup>14</sup> Ambas as formas, Ulrich e Bethlem, possuem severidade variável e são progressivas, no entanto, a forma de Bethlem apresenta evolução lenta. Ademais, a função cognitiva é preservada em ambas as manifestações.

A Merosinopatia é causada pela mutação no gene *LAMA2* (OMIM #156225) na localização 6q22.33, responsável pela produção da proteína lamina-alpha-2, também conhecida como merosina. Essa proteína extracelular é encontrada na membrana dos músculos estriados e das células Schwann, responsáveis pela síntese da bainha de mielina.<sup>19</sup> A clínica é caracterizada por hipotonia muscular, fraqueza com envolvimento de musculatura facial, contraturas distais e sem alteração cognitiva. Além do mais, a creatinofosfoquinase (CPK) encontra-se, normalmente, elevada.<sup>1</sup> Na RM de crânio, pode-se visualizar alterações na substância branca em pacientes com evolução da doença há mais de 6 meses.<sup>20</sup>

Além do subgrupo de Laminopatias supracitado, existe ainda as DMCs relacionadas ao gene *LMNA* (OMIM #150330), gene que codifica a Lamina A e C, mais conhecida como “drop head syndrome”, sendo assim caracterizada pela fraqueza em musculatura cervical flexora e extensora, principalmente.<sup>1</sup> A Distrofia Muscular Emery Dreifuss (DMED), um dos fenótipos causados pela DMC relacionada ao gene *LMNA*, é caracterizada por contraturas musculares,

fraqueza e acometimento cardíaco, inicialmente com distúrbios de condução, evoluindo para cardiomiopatia dilatada posteriormente.<sup>21</sup>

As Distroglicanopatias foram descritas pela primeira vez por Fukuyama, em 1960, como uma categoria das DMCs causada pela mutação homo ou heterozigótica no gene Fukutina (OMIM#607440). Elas são divididas em DMC de Fukuyama (DMCF) (OMIM#253800), Síndrome de Walker-Warburg (SWW) e Doença do Músculo-Olho-Cérebro (MOB), possuindo como genótipos, respectivamente, mutação no gene da fukutina na localização FKTN 9q, FKRP POMGnT1 1p e FKRP POMGnT1 9p.<sup>12</sup>

A DMC de Fukuyama é a umas das principais doenças autossômicas recessivas do Japão, possuindo alta incidência no país.<sup>15</sup> Clinicamente, caracteriza-se por fraqueza muscular global, Reflexos Osteo-Tendíneos (ROT) hipoativos ou ausentes, comprometimento cognitivo severo e atraso no desenvolvimento motor. Além disso, pacientes portadores da distrofia podem cursar com epilepsia.<sup>1</sup> Os exames laboratoriais podem apresentar CPK elevada e a RM de crânio pode revelar lisencefalia, bem como hipoplasia cerebelar e pontina.<sup>16</sup>

A Doença do Músculo-Olho-Cérebro é uma DMC de fenótipo severo, que cursa com déficit oftalmológico, caracterizado com miopatia congênita e/ou glaucoma, displasia de retina microcefalia e déficit cognitivo. Além do mais, a epilepsia está presente em 50% dos casos.<sup>1</sup> A ressonância magnética de crânio pode revelar malformações corticais, lisencefalia, hipoplasia cerebelar e pontinha, além de atrofia de nervo óptico.<sup>17</sup>

A Síndrome de Walker Warburg foi descrita por Walker<sup>20</sup> e Warburg<sup>21</sup> em 1942 e 1978, respectivamente. É uma DMC de fenótipo muito severo, que pode apresentar-se com fraqueza global associado ao atraso motor, envolvimento oftalmológico variável e comprometimento cognitivo importante. A RM de crânio pode revelar lisencefalia, encefalocele occipital, atrofia cerebelar, Síndrome de Dandy-Walker, hidrocefalia e fusão de hemisférios cerebrais. Das DMCs citadas, a SWW é a de pior prognóstico, tendo uma expectativa de vida de no máximo 1 ano de idade, em média.<sup>1</sup>

O diagnóstico das DMCs é realizado através de teste genético, o Painel de Sequenciamento de Nova Geração (NGS).<sup>5</sup> Ademais, exames complementares podem auxiliar o diagnóstico e a estimativa do prognóstico do paciente, como os exames laboratoriais, em especial o CPK, que está elevado em DMCs, exames de imagem, como a ressonância magnética de crânio, que permite visualizar alterações na substância branca em Merosinopatias, por exemplo, e a biópsia de músculo, revelando padrão distrófico.<sup>6</sup>

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral:**

- Analisar o perfil sociodemográfico e o quadro clínico de pacientes com diagnóstico de DMC em um ambulatório de referência de doenças neuromusculares em Salvador-Bahia de 2014 a 2022.

#### **3.2 Específicos:**

- Descrever a distribuição espacial dos casos considerando a cidade residente;
- Descrever o perfil sociodemográfico;
- Caracterizar o perfil clínico dos pacientes.

## **4. MÉTODOS**

### **4.1 Desenho do estudo**

Estudo descritivo com utilização de dados secundários.

### **4.2 Local e período do estudo**

O estudo foi realizado no Serviço de doenças neuromusculares de um Ambulatório Docente Assistencial de uma Escola de Medicina no Estado da Bahia, situado na região Nordeste do Brasil, com área geográfica de 564.760,429km<sup>2</sup>, população estimada de 14.985.284 pessoas, em 2021, PIB per capita de R\$843,00 e IDH de 0,66, estando na 22<sup>a</sup> posição entre os estados e distrito federal brasileiros.<sup>21</sup> O período de 2014 a 2022, no Ambulatório docente Assistencial da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – ADAB.

### **4.3 População de estudo**

Todos os pacientes com quadro clínico sugestivo de DMC atendidos no referido Ambulatório.

#### **Critérios de inclusão:**

- Pacientes com quadro clínico compatível com DMC;
- Teste molecular confirmatório do diagnóstico de nova geração.

#### **Critérios de exclusão:**

- Pacientes cujos dados do prontuário estavam incompletos.

### **4.4 Procedimento de coleta de dados**

Foram coletados dados do prontuário dos pacientes que frequentam regularmente o ambulatório mediante a assinatura digital ou física do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos seus pais/responsável e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) pelo paciente. Nesse contexto, não houve custos para o paciente, nem a necessidade de comparecer ao ambulatório fora do dia da consulta. No caso dos pacientes que não foi possível o contato, devido a indisponibilidade de meios de contato, como número de telefone ou ausência de resposta, os dados dos prontuários foram coletados mediante carta de anuência da instituição. O instrumento utilizado para a coleta de dados foi o programa Excel. A avaliação de prontuários foi executada pelos pesquisadores em horários combinados, de acordo com a autorização da coordenação do ambulatório. O acesso aos dados colhidos foi exclusivamente dos pesquisadores, para garantir a privacidade dos participantes.

### **4.5 Variáveis:**

Idade (em anos), diagnóstico, sexo (masculino e feminino), realização de terapias de reabilitação (fisioterapia motora e/ou respiratória, terapia ocupacional, fonoaudiologia), cidade de origem (pertencente ao estado da Bahia), sintomatologia (fraqueza muscular, hipotonia muscular, hiper distensibilidade de articulações distais, hipoatividade ou abolimento dos ROTs, contraturas proximais, déficit cognitivo, pé torto, sinal de Gowers), idade de início da deambulação, presença de sintomas respiratórios, palato ogival, evolução (perda de deambulação, perda de função previamente existente, mialgia), exames complementares (CPK, exame de imagem, eletroneuromiografia (ENMG), biópsia de músculo e mutação presente no painel NGS.

#### **4.6 Análise de dados**

Para a análise descritiva, as variáveis categóricas foram expressas através de suas proporções e calculou-se as médias e desvios-padrão para as variáveis contínuas com distribuição normal e medianas e quartis para as não-normais.

Os potenciais variáveis confundidoras identificadas pela análise univariada com valor p de até 0,10 serão incluídas nos modelos multivariados. Todos os testes foram bicaudados e foram considerados estatisticamente significantes resultados com valores de  $p \leq 0,05$ . Os dados foram analisados com auxílio do software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS, versão 25.0).

#### **4.7 Considerações éticas e bioéticas**

O projeto de pesquisa foi submetido para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública através da Plataforma Brasil, mediante ao CAAE: 60259622.5.0000.5544. O projeto foi aprovado no dia 01 de outubro de 2022, sob o parecer de número: 5.678.082.

A pesquisa obedeceu aos princípios da Resolução N. ° 466/2012 que se refere aos aspectos sobre pesquisa envolvendo seres humanos abordando os quatro referenciais básico da bioética: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça, preservando em caráter confidencial todas as informações coletadas e analisadas no estudo. Sendo assim, a viabilização desse estudo foi feita mediante a autorização dos participantes, quando foram explicados a natureza e os objetivos da pesquisa, através da aceitação do TALE e TCLE. Para pacientes/responsáveis que não foram possíveis de serem contactados por inacessibilidade, os dados dos prontuários foram coletados mediante termo de anuência.

#### **Conflito de interesses**

Os pesquisadores declaram que não há conflito de interesses.



## 5. RESULTADOS

Dos 21 pacientes com quadro clínico sugestivo de DMC no período analisado, que são atendidos no Ambulatório de Doenças Neuromusculares, 1 (um) possuía prontuário em branco, 4 (quatro) não realizaram sequenciamento de nova geração e 5 (cinco) possuíam testes com ausência de variantes que isoladamente justificassem o quadro clínico. No total, 11 pacientes se enquadraram nos critérios de inclusão e não possuíam os critérios de exclusão, logo, foram analisados.

Entre os 11 pacientes estudados, o mais novo possui 1 ano e o mais velho, 16 anos, apresentando uma mediana de 5 (2 - 6) anos. Em relação ao sexo, oito (72,3%) eram do sexo masculino e três (27,3%) do feminino (Tabela 1).

Tabela 1. Frequência e porcentagem de sexo de pacientes diagnosticados com Distrofias Musculares Congênitas atendidos no Ambulatório de Doenças Neuromusculares. Salvador-Bahia. 2014 a 2022.

<b>Sexo</b>	<b>Frequência</b>	<b>Porcentagem</b>
Feminino	3	27,3
Masculino	8	72,3
Total	11	100,0

Fonte: próprio autor

As cidades de origem referidas foram: Araci, Campo Formoso, Mata de São João, Serrinha, Salvador, Feira de Santana, Camaçari e Alagoinhas.

Dos pacientes estudados, nove realizam terapias reabilitadoras (Tabela 2), sendo elas: fisioterapia motora, fonoaudiologia e hidroginástica. Além disso, cinco pacientes afirmaram realizar acompanhamento com outras especialidades, como pediatria e ortopedia.

Tabela 2. Frequência e porcentagem de realização de terapias de pacientes diagnosticados com Distrofias Musculares Congênitas atendidos no Ambulatório de Doenças Neuromusculares. Salvador-Bahia. 2014 a 2022.

<b>Terapias</b>	<b>Frequência</b>	<b>Porcentagem</b>
Não	2	18,2
Sim	9	81,8
Total	11	100,0

Fonte: próprio autor

Dos 11 pacientes estudados, cinco possuíam o histórico de deambulação em seus registros, sendo que 8 meses foi a menor idade (em meses) registrada como início da deambulação e 48 meses, a maior, apresentando como média de idade para esse marco de Desenvolvimento Neuropsicomotor 28,6 meses (dp:15,9). No entanto, somente quatro pacientes da amostra mantiveram a marcha (Tabela 3), dentre eles, apenas dois realizam terapias reabilitadoras (fisioterapia motora).

Tabela 3. Frequência e porcentagem de manutenção da marcha de pacientes diagnosticados com DMC atendidos no Ambulatório de Doenças Neuromusculares. Salvador-Bahia. 2014 a 2022.

<b>Marcha</b>	<b>Frequência</b>	<b>Porcentagem</b>
Não	7	63,6
Sim	4	36,4
Total	11	100,0

Fonte: próprio autor

Em relação aos demais sinais e sintomas, a maioria dos pacientes cursam com fraqueza muscular, hipotonia muscular, escoliose e hipoatividade dos ROTs (Tabela 4). Além disso, um paciente relata sintomas respiratórios, como ortopneia, despertares noturnos e cefaleia matinal, necessitando de ajuda de ventilação não invasiva para auxiliar no sono; dois pacientes possuem palato ogival; um refere mialgia, principalmente em membros inferiores; dois cursam com hiper distensibilidade de articulações; dois possuem contraturas proximais de articulações e três possuem pé torto. Ademais, três pacientes apresentaram abolição dos ROTs e um realizou sinal de Gowers, segundo descrição de exame físico. Por fim, somente um paciente, 7 anos de idade, possui diagnóstico de déficit cognitivo.

Tabela 4. Frequência e porcentagem de hipotonia muscular, fraqueza muscular, hipoatividade de ROT e escoliose de pacientes diagnosticados com Distrofias Musculares Congênitas atendidos no Ambulatório de Doenças Neuromusculares. Salvador-Bahia. 2014 a 2022.

<b>Sintomatologia</b>	<b>Frequência</b>	<b>Porcentagem</b>
Hipotonia muscular	10	90,9
Fraqueza muscular	10	90,9
Hipoatividade de ROT	8	72,7
Escoliose	3	27,3

Fonte: próprio autor

A respeito dos exames complementares, seis pacientes possuem dosagem de CPK, revelando o valor mínimo de 951, valor máximo de 7000 e média de 3372,83 (dp: 2388,96), apenas um

possui biópsia de músculo, sem alterações histológicas significativas e quatro pacientes possuem ressonância magnética de Crânio. Os principais achados das RM de crânio foram: hipersinal em FLAIR na substância branca peritrigonal bilateral, prováveis zonas terminais de mielinização e alteração de sinal bilateral e difusa da substância branca supratentorial. Além disso, dois pacientes possuem tomografia de crânio, revelando discreta ampliação do espaço liquórico predominante frontal na alta convexidade bilateralmente.

Ainda nesse contexto, dos pacientes estudados, seis possuem ENMG (Tabela 5), sendo que todas revelaram padrão miopático, sem alteração do componente sensitivo.

Tabela 5. Frequência e porcentagem de Exames de Eletromiografia de pacientes diagnosticados com Distrofias Musculares Congênitas atendidos no Ambulatório de Doenças Neuromusculares. Salvador-Bahia. 2014 a 2022.

<b>Realização de ENMG</b>	<b>Frequência</b>	<b>Porcentagem</b>
Não	5	45,5%
Sim	6	54,5%
Total	11	100,0

Fonte: próprio autor

Todos os pacientes realizaram o NGS do laboratório para confirmação do diagnóstico (Tabela 6). Desses, seis possuem mutação no gene *LAMA2*, o que confirma o diagnóstico de Merosinopatia negativa, três apresentaram mutações no gene *LMNA*, DMC associada ao gene *LMNA*, também conhecida como “drop head syndrome” e os demais apresentaram mutações inespecíficas com Variantes de Significado Incerto (quadro 1). Sendo elas, variante de significado incerto em heterozigose no gene *COL13A1* c.1729G>A (p.Gly577Arg), variante em homozigose no gene *COL6A1* c.1A>T (p.Met1?), variante em heterozigose no gene *COL6A3* c.7376G>A (p.Arg2459Gln), variante em heterozigose no gene *GYS1* c.1547C>T (p.Pro516Leu), variante em heterozigose no gene *LAMA2* c.8164G>A (p.Ala2722Thr), em um paciente. Foram identificadas também uma variante patogênica do gene *LAMA2* em heterozigose - "c.4876C>T - p.(Gln1626\*) e duas variantes de significado incerto no gene *COL6A3* - "c.7768<sup>a</sup>>Gp. (Ile2590Val) em outro paciente.

Tabela 6. Diagnóstico etiológico, frequência e porcentagem de pacientes diagnosticados com Distrofias Musculares Congênitas atendidos no Ambulatório de Doenças Neuromusculares. Salvador-Bahia. 2014 a 2022.

<b>Diagnóstico</b>	<b>Frequência</b>	<b>Porcentagem</b>
DMC Merosina negativa	6	54,5%

---

DMC Associada ao gene	3	27,3%
<i>LMNA</i>		
Quadro clínico de	2	18,2%
colagenopatia e VUS nos		
genes do colágeno no NGS		
Total	11	100,0%

---

Fonte: próprio autor

**Quadro 1.** Paciente, idade, gene acometido, posição, variação e padrão da mutação, referência do OMIM de pacientes diagnosticados com DMC atendidos no Ambulatório de Doenças Neuromusculares. Salvador-Bahia. 2014 a 2022.

Paciente	Idade	Gene	Posição	Consequência	Omim	Padrão
I	7	COL13A1	p.Gly577Arg	c.1729G>A	120350	Heterozigose (VUS)
		COL6A1	p.Met1?	c.1 <sup>a</sup> >T	120220	Homozigose (VUS)
		COL6A3	p.Arg2459Gln	c.7376G>A	120250	Heterozigose (VUS)
		LAMA2	p.Ala2722Thr	c.8164G>A	156225	Heterozigose (VUS)
II	5	LMNA	p.Arg298Cys	c.8992C>T	150330	Heterozigose (1 cópia)
III	2	LAMA2	p.Lys1158	chr:129.314.71 5A > T	156225	Homozigose (2 cópias)
IV	1	LMNA	p.Arg249Trp	chr1:156.134.9 10 C > T	150330	Heterozigose (1 cópia)
V	2	LAMA2	p.Arg1326	chr6:129.316.0 89C > T	156225	Heterozigose (1 cópia)
VI	16	LMNA	-	chr1:156.115.0 34A>G	150330	Heterozigose (1 cópia)
VII	4	LAMA2	p.Tyr531Glyfs* 27 Éxon 11 p.Thr1514Trpfs *14 Éxon 32	-	156225	Heterozigose (2 cópias)
VIII	5	LAMA2	p.Gln1626	c.4876C>T	156225	Heterozigose (1 cópia)
		COL6A3	Ile2590Val	c.7768A>G	120250	Homozigose (2 VUS)
IX	10	LAMA2	p.Arg1319	c.3955C>T	156225	Heterozigose
		LAMA2	p.Cys1127Arg	c. 3379T>C	156225	Heterozigose (VUS)
X	2	LAMA2	-	chr6:129.252.2 43AAG>A	156225	Heterozigose (1 cópia)

Continuação do Quadro...

X	2	LAMA2	-	chr6:129.165.685CNV	156225	Heterozigose (1 cópia)
XI	3	COL6A2	p.Phe618del	chr21:46.125.497GTCT > G	120240	Heterozigose (VUS)

Fonte: próprio autor

## 6. DISCUSSÃO

As DMCs são um grupo de miopatias hereditárias, que cursam com manifestação clínica no primeiro ano de vida.<sup>1</sup> Os pacientes apresentam predominantemente hipotonia associada à fraqueza muscular global e atraso no desenvolvimento motor.<sup>2</sup>

O presente estudo revelou uma prevalência de 72,3% de acometimento da DMC em pacientes do sexo masculino, diferentemente de resultados de estudos anteriores sobre o mesmo assunto, que relatam não haver diferença estatística significativa entre a incidência da enfermidade e o sexo.<sup>10,2</sup> Isso pode ter acontecido devido ao número pequeno da amostra. Nesse sentido, as DMC são doenças genéticas autossômicas, portanto, possivelmente não há relação genotípica ligada ao sexo.<sup>3,28</sup>

O quadro clínico mais prevalente entre os pacientes estudados caracterizou-se por fraqueza muscular de predomínio proximal, hipotonia, hiporreflexia e sinal de Gowers, visualizado durante o exame físico, como sinais clínicos classicamente descritos nas DMCs.<sup>29</sup> Além disso, 27,3% da amostra apresentou escoliose, incluindo um paciente que já realizou procedimento cirúrgico para a correção. Não obstante, a escoliose é um achado no exame físico que deve ser valorizado em pacientes que possuem o diagnóstico de doenças neuromusculares, porque, a depender da gravidade, reflete na sua função respiratória.<sup>30</sup>

Dois pacientes apresentaram hiper distensibilidade de articulações e contraturas de articulações, apesar de ambos não possuírem o diagnóstico etiológico claro de qual tipo de DMC que possuem, pois o NGS apresentou VUS, o quadro clínico é sugestivo de colagenopatia.<sup>18,31</sup>

Apesar de ser uma queixa frequente nos ambulatórios de doenças neuromusculares, apenas um paciente apresentou sintomas respiratórios, relacionados à hipoventilação noturna.<sup>32</sup> Essa é a principal preocupação dos ambulatórios de doenças neuromusculares, pois a maioria dos pacientes atendidos nesses serviços falecem devido à insuficiência respiratória crônica de padrão restritivo.<sup>33</sup> O acometimento da função respiratória nesses pacientes pode ocorrer devido a fraqueza de musculatura diafragmática, intercostal e acessória, que leva a diminuição da expansibilidade e posteriormente, atelectasia. Além disso, também pode haver fraqueza da orofaringe e de língua, que pode gerar broncoaspiração de secreções e, conseqüentemente, pneumonias, ou seja, a aparição desses sintomas está relacionada com a evolução do quadro clínico.<sup>34,35</sup>

As dores musculares, principalmente em membros inferiores, assim como câimbras e espasmos musculares são sintomas comumente vivenciados por pacientes portadores de doenças neuromusculares<sup>36</sup>, no entanto, a maioria dos indivíduos desse estudo negaram essa queixa. Esse achado pode estar relacionado com a alta taxa de realização de fisioterapia motora, que por sua vez colabora com o alongamento dos membros e previne dores musculares.<sup>37</sup> Além disso, a literatura revelou a existência de dores psicossomáticas em pacientes com o diagnóstico de doenças neuromusculares.<sup>38</sup>

A maioria dos pacientes estudados reportaram realizar terapias reabilitadoras, como fisioterapia motora e hidroginástica, o que reflete na manutenção da função motora desses indivíduos. Nesse sentido, a equipe multidisciplinar é um importante fator no tratamento de pacientes diagnosticados com essa enfermidade, pois cada especialidade é responsável por intervenções que melhoram a qualidade de vida do paciente. Por exemplo, a fisioterapia motora age com exercícios que visam retardar o aparecimento de contraturas e preservar as funções motoras presentes, enquanto a fisioterapia respiratória realizará a avaliação da capacidade de expansibilidade pulmonar, assim como instruirá a família a respeito de exercícios de fortalecimento da musculatura inspiratória.<sup>39-41</sup>

Apenas um paciente apresentou deficiência intelectual, com diagnóstico aos 7 anos de idade, que apresentou VUS nos seguintes genes: *COL13A1*, *COL6A1*, *COL6A3*, *GYS1* e *LAMA2*. Um estudo publicado em 2012<sup>42</sup> revelou acometimento cognitivo em pacientes portadores de DMC merosina negativa, que não possuíam, necessariamente, malformações cerebrais estruturais, como o que era previsto anteriormente na literatura.<sup>43,44</sup>

A respeito dos exames complementares, nesse estudo, as ressonâncias magnéticas revelaram hipersinal na substância branca peritrigonal bilateral, prováveis zonas terminais de mielinização e alteração de sinal bilateral e difusa da substância branca supratentorial. Um estudo realizado em 2013 associou essas alterações com o diagnóstico de DMC, sendo as anormalidades da substância branca e hipomielinização os achados mais comumente encontrados nos exames de imagem de pacientes com o diagnóstico de laminopatia.<sup>25,45</sup>

No tocante a aferição de CPK, apenas 54% da amostra a realizou, sendo que os resultados de todos os exames estavam alterados, com o valor acima da referência, variando entre 390 e 7.000. Nesse sentido, os pacientes com diagnóstico de DMC merosina negativa apresentaram dosagens de CPK com valores mais elevados, que se mantiveram constantemente altos, a partir



de 951, enquanto os que possuíam VUS em seus respectivos testes genéticos, apresentaram valores mais baixos, a partir de 390. Esse padrão encontrado no presente estudo é similar a descrições dos fenótipos de DMCs na literatura.<sup>6</sup>

Apenas um paciente possui biópsia de músculo, este que não apresentou alterações histológicas significativas, no entanto, existem vários estudos que sinalizam o exame como um importante fator na formulação diagnóstica de DMC.<sup>46,47</sup> Um estudo publicado em 2023 revelou que os achados da biópsia muscular podem contribuir com o diagnóstico de doenças neuromusculares em apenas 31% dos casos, mas não auxiliou no diagnóstico diferencial dessas doenças.<sup>48</sup>

A maioria dos pacientes possuem ENMG como exame complementar apresentando padrão compatível com miopatia e ausência de comprometimento sensitivo. A ENMG é de extrema importância, pois é de fácil acesso, baixo custo e corrobora significativamente com a suspeita de DMC, além de possuir relação direta com a biópsia muscular, reafirmando os achados histológicos da mesma.<sup>49</sup>

O diagnóstico de pacientes portadores de DMC é ainda bastante desafiador, pois apesar dos sintomas se manifestarem em idade precoce, os responsáveis pelo menor tendem a ignorar os sinais, inicialmente, e após alguns meses, procuram diversas especialidades, como ortopedia, antes de receber atendimento neurológico. Por sua vez, o encaminhamento para um serviço especializado em doenças neuromusculares é retardado em decorrência da inespecificidade das manifestações clínicas.<sup>9</sup> Além disso, mesmo com o avanço dos painéis genéticos, muitas mutações ainda são consideradas VUS, pois não possuem descrição na literatura, o que implica em um resultado inconclusivo, logo que não é possível concluir se a variante é patogênica apenas com o NGS.<sup>50,51</sup>

A respeito do diagnóstico genético, a maioria dos pacientes desse estudo, 54,5%, recebeu o diagnóstico de DMC Merosina negativa. Sobre o assunto, há muito discordância na literatura sobre qual é a DMC mais prevalente, pois há uma correlação direta com a população, a exemplo, a DMC de Fukuyama é mais comum no Japão<sup>28,9</sup>. Nesse contexto, não há estudos que apontem a prevalência na população brasileira, no entanto, uma metanálise apontou a incidência de 0.99/100.000 nascidos vivos das DMCs, não revelando o subtipo mais comum<sup>52</sup>.

Este estudo teve como limitações a não obtenção da totalidade de pacientes atendidos no serviço com essa enfermidade, uma vez que o sistema de prontuários da instituição não permite a

pesquisa dos pacientes a partir do CID para fazer a busca ativa, logo, a coleta de dados ocorreu com os indivíduos assíduos do ambulatório. Ademais, como a pesquisa foi realizada a partir da avaliação de prontuários, esses que foram resultados de múltiplas consultas com profissionais distintos, não há homogeneidade dos dados e, por conseguinte, há divergência, principalmente, no exame físico, etapa que fica sujeito à habilidade e experiência de cada examinador de maneira subjetiva, entre as consultas.

## **7. CONCLUSÃO**

Os pacientes diagnosticados com distrofia muscular congênita atendidos no centro de referência em doenças neuromusculares da Bahia apresentam quadro clínico típico da enfermidade, com evolução relativamente lenta, a custos de realização de terapias reabilitadores. Não obstante, a amostra apresentou um padrão de acometimento da enfermidade prevalente em pacientes do sexo masculino e com idades variadas. Ademais, a maioria dos pacientes atendidos são procedentes de cidade do interior da Bahia, sem padrão geográfico correlacional aparente.

Pode-se concluir que é necessário a sensibilização dos profissionais de saúde sobre as manifestações clínicas clássicas da doença, visando o diagnóstico precoce e, posteriormente, encaminhamento oportuno para centros especializados em doenças neuromusculares, que por sua vez, atuarão no esclarecimento do quadro clínico e prognóstico do paciente e tratamento sintomático e profilático do paciente, evitando sequelas definitivas e/ou óbito por insuficiência respiratória.

## 8. ANEXOS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Perfil epidemiológico-clínico de pacientes diagnosticados com distrofias musculares congênitas em centro de referência em doenças neuromusculares da Bahia de 2014 a 2022.

**Pesquisador:** Juliana Silva de Almeida Magalhães

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 60259622.5.0000.5544

**Instituição Proponente:** Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências - FUNDECI

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.678.082

#### Apresentação do Projeto:

As Distrofias Musculares Congênitas (DMC's) compõe um grupo de miopatias hereditárias, caracterizadas por hipotonia associada à fraqueza muscular global e atraso no desenvolvimento motor no primeiro ano de vida. As DMC's possuem diversas etiologias. Os três grupos principais são: Colagenopatias, que inclui a DMC de Bethlem e de Ulrich, Merosinopatias e Distroglicanopatias, se referindo às Distrofia Muscular de Fukuyama, Síndrome de Walker-Warburg e doença do músculo-olho-cérebro. Diante desse cenário, faz-se necessário a realização de um estudo epidemiológico visando estimar fenótipos dos pacientes diagnósticos com DMC's na instituição e, conseqüentemente prever a evolução e desfecho deles, o que ajudará na formação de conduta dos profissionais de saúde.

#### Objetivo da Pesquisa:

Geral:

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

**Bairro:** BROTAS

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**CEP:** 40.285-001

**Telefone:** (71)2101-1921

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 5.678.082

Analisar o perfil sociodemográfico e o quadro clínico de pacientes com diagnóstico de Distrofia Muscular Congênita.

Específicos:

- Relatar a distribuição temporal dos casos de 2014-2022;
- Descrever a distribuição espacial dos casos considerando a cidade residente;
- Identificar o perfil demográfico;
- Caracterizar o perfil clínico dos pacientes diagnosticados com DMC

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Os riscos da pesquisa incluem a exposição de informações e comprometimento da privacidade do paciente. Para limitar ou eliminar esses riscos, O nome dos participantes serão preservados, sendo a identificação efetuada através de codificação numérica, resguardando assim o sigilo e anonimato dos envolvidos na pesquisa. Os dados coletados do prontuário serão acessados somente pela equipe do presente projeto. Os pesquisadores estão cientes e declaram cumprir as diretrizes da resolução 466/12, enfatizando o sigilo e proteção à identidade dos pacientes. Os dados serão utilizados exclusivamente para fins de pesquisa, podendo ser divulgados apenas em eventos científicos e revistas da área de saúde.

Os dados serão guardados em um banco de dados (RedCap) acessado pelo computador dos pesquisadores por 5 anos, após esse período, serão deletados.

Benefícios:

O benefício da pesquisa será descrever o quadro clínico da doença estudada, além da sua epidemiologia, dessa forma, dando mais visibilidade à enfermidade e permitindo que mais estudos sejam feitos sobre ela, ademais possibilitando ação preventivas concomitantemente à uma melhor distribuição de recurso público, sejam realizados.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Desenho do estudo:

Estudo descritivo retrospectivo, exploratório de série temporal, com abordagem quantitativa, utilizando-se de dados secundários de prontuários de um Ambulatório de Doenças Neuromusculares.

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



Continuação do Parecer: 5.678.082

#### Local e período do estudo

O estudo será realizado no Ambulatório docente Assistencial da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – ADAB localizado no estado da Bahia, na região Nordeste do Brasil, que possui 564.760,429km<sup>2</sup> de área, sendo Salvador sua capital, cidade de localização do centro de referência, e população estimada de 14.985.284 pessoas durante o período de 2014 a 2022.

#### População de estudo

Pacientes diagnosticados com Distrofia Muscular Congênita atendidos no Ambulatório docente Assistencial da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – ADAB, que possuam Painel de Sequenciamento de Nova Geração (NGS), de 0 a 18 anos incompletos.

Tamanho amostral: 20 pacientes

Tipo de dados: Secundários (prontuários)

#### Critérios de inclusão:

- Ter quadro clínico compatível com Distrofia Muscular Congênita;
- Ter um teste molecular confirmatório do diagnóstico.

#### Critérios de exclusão:

- Dados do prontuário incompleto.

#### Procedimento de coleta de dados

Serão coletados dados do prontuário dos pacientes que frequentam regularmente o ambulatório e os que forem contactados através do telefone disponibilizado, após a assinatura do TCLE (anexo B), pelos seus pais/responsável e TALE pelo paciente (anexo A), ambos digitalmente (através de assinatura digital e/ou assinatura física e digitalização do documento) pelos pacientes e seus responsáveis que forem contactados via telefone-celular. Nesse contexto, não haverá custos para o paciente, nem a necessidade de comparecer ao ambulatório fora do dia da consulta. Para os pacientes que não forem possíveis de serem contactados, os dados dos prontuários serão

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



Continuação do Parecer: 5.678.082

coletados mediante carta de anuência da instituição. O instrumento que será utilizado para a coleta de dados será o RedCap. A avaliação de prontuários será executada pelos pesquisadores em horários combinados, de acordo com a autorização da coordenação do ambulatório. O acesso aos dados colhidos será exclusivamente dos pesquisadores, para garantir a privacidade dos participantes.

**Variáveis:**

-Idade (idade em anos e faixa etária), idade ao receber o diagnóstico, sexo (masculino e feminino), raça/cor da pele (preto, pardo, branco, amarelo e indígena), cidade de origem (pertencente ao estado da Bahia), sintomatologia (fraqueza muscular, hipotonia muscular, hiper distensibilidade de articulações distais, hipoatividade ou abolimento dos reflexos tendíneos, contraturas proximais, déficit cognitivo), evolução (perda de deambulação, perda de função previamente existente, mialgia), exames complementares (laboratoriais e de imagem) e diagnóstico (clínico e molecular), etiologia da Distrofia Muscular Congênita e mutação presente no painel NGS.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Folha de rosto: Presente assinada por Atson Fernandes em 22/06/2022

Carta Anuência: Presente a assinada por Bruno Bezerril em 21/06/2022

Cronograma: Presente contemplando o envio de relatórios parciais e finais ao CEP

Orçamento: Presente no valor de R\$2.598,80 financiado por recursos próprios

TCLE/TALE: Presente ajustado

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Após reanálise deste protocolo de pesquisa embasada na Res 466/12 do CNS/MS e documentos afins e diante do atendimento do mesmo em relação às pendências assinaladas no Parecer Consubstanciado de nº 5.548.528, recomenda-se a aprovação do protocolo de pesquisa.

**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.

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

**Bairro:** BROTAS

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)2101-1921

**CEP:** 40.285-001

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 5.678.082

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1963168.pdf	30/08/2022 17:35:44		Aceito
Outros	Pendencias_CEP.pdf	18/08/2022 07:35:57	Victoria Faustino	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_VERSAO_1.pdf	17/08/2022 23:37:45	Victoria Faustino	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Anteprojeto_de_pesquisa_Victoria_Faustino_DMC_CEP_CORRIGIDO_VERSAO_1.pdf	17/08/2022 23:37:32	Victoria Faustino	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_E_TCLE_VERSAO_1.pdf	17/08/2022 23:37:08	Victoria Faustino	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	27/07/2022 20:12:12	Victoria Faustino	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_anuencia_Victoria_Faustino_da_Silva_Reis.pdf	22/06/2022 15:11:07	Victoria Faustino	Aceito
Folha de Rosto	Victoria_Faustino_da_Silva_Reis_folhad_eroesto.pdf	22/06/2022 15:10:00	Victoria Faustino	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SALVADOR, 01 de Outubro de 2022

Assinado por:  
**Noilton Jorge Dias**  
(Coordenador(a))

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



## REFERÊNCIAS

1. Schorling DC, Kirschner J, Bönnemann CG. Congenital Muscular Dystrophies and Myopathies: An Overview and Update. *Neuropediatrics*. 2017;48(4):247–61. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.1055/s-0037-1604154](https://doi.org/10.1055/s-0037-1604154)]
2. Reed UC. Doenças neuromusculares. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78:S89–103. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572002000700012>]
3. Leyten QH, Gabreëls FJM, Renier WO, Ter Laak HJ. Congenital muscular dystrophy: A review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 1996;98(4):267–80. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.1016/0303-8467\(96\)00043-1](https://doi.org/10.1016/0303-8467(96)00043-1)]
4. Kang PB, Morrison L, Iannaccone ST, Graham RJ, Bönnemann CG, Rutkowski A, et al. Evidence-based guideline summary: Evaluation, diagnosis, and management of congenital muscular dystrophy. *Neurology*. 2015;84(13):1369–78. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi: [10.1212/WNL.0000000000001416](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001416)]
5. Menezes MP, Evesson FJ, Cooper S, Webster R, Jones K, Kiernan MC, et al. Importance and challenge of making an early diagnosis in LMNA -related muscular dystrophy. 2012;403941. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.1212/WNL.0b013e318250d839](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318250d839)]
6. Bönnemann CG, Wang CH, Quijano-Roy S, Deconinck N, Bertini E, Ferreira A, et al. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord*. 2014;24(4):289–311. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.1016/j.nmd.2013.12.011](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2013.12.011)]
7. Bindu PS, Gayathri N, Bharath RD, Mahadevan A, Sinha S, Taly AB. Case Report Pattern recognition on brain magnetic resonance imaging in alpha dystroglycanopathies. 2010;58(3). [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.4103/0028-3886.65925](https://doi.org/10.4103/0028-3886.65925)]
8. Hayashi YK, Koga R, Ishii H, Matsuishi T, Yamashita Y, Nonaka I. Deficiency of laminin a-2 chain mRNA in muscle in a patient with merosin-negative congenital muscular dystrophy. 1995;(September):1027–30. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.1002/mus.880180918](https://doi.org/10.1002/mus.880180918)]
9. Mostacciuolo ML, Miorin M, Martinello F, Angelini C, Perini P, Trevisan CP. Genetic epidemiology of congenital muscular dystrophy in a sample from north-east Italy. *Hum Genet*. 1996;97(3):277–9. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.1007/BF02185752](https://doi.org/10.1007/BF02185752)]
10. Darin N, Tulinius M. Neuromuscular disorders in childhood: A descriptive epidemiological study from western Sweden. *Neuromuscul Disord*. 2000;10(1):1–9. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.1016/s0960-8966\(99\)00055-3](https://doi.org/10.1016/s0960-8966(99)00055-3)]
11. Emery AEH, Eh E. Population Frequencies of inherited neuromuscular diseases - a world survey. 1991;I(I):19–29. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.1016/0960-8966\(91\)90039-u](https://doi.org/10.1016/0960-8966(91)90039-u)]

12. Jimenez-Mallebrera C, Brown SC, Sewry CA, Muntoni F. Congenital muscular dystrophy: Molecular and cellular aspects. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62(7–8):809–23. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.1007/s00018-004-4510-4](https://doi.org/10.1007/s00018-004-4510-4)]
13. Kirschner J. Congenital muscular dystrophies. 1st ed. Vol. 113, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2013. 1377–1385 p. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.1016/B978-0-444-59565-2.00008-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59565-2.00008-3)]
14. Freitas RTL, Zanoteli E, Morita MPA, Oliveira ASB. Análise da expressão do colágeno VI na distrofia muscular congênita. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63(2-B):514-518. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2005000300027>]
15. Nonaka I, Une Y, Ishihara T, Miyoshino S, Nakashima T, Sugita H. A clinical and histological study of Ullrich's disease (congenital atonic-sclerotic muscular dystrophy). *Neuropediatrics.* 1981;12(3):197–208. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.1055/s-2008-1059651](https://doi.org/10.1055/s-2008-1059651)]
16. Mercuri E, Yuva Y, Brown SC, Brockington M, Kinali M, Jungbluth H, et al. Collagen VI involvement in Ullrich syndrome: A clinical, genetic, and immunohistochemical study. *Neurology.* 2002;58(9):1354–9. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.1212/wnl.58.9.1354](https://doi.org/10.1212/wnl.58.9.1354)]
17. Bertini E, Pepe G. Collagen type VI and related disorders: Bethlem myopathy and Ullrich scleroatonic muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2002;6(4):193–8. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.1053/ejpn.2002.0593](https://doi.org/10.1053/ejpn.2002.0593)]
18. Bushby KMD, Collins J, Hicks D. Collagen Type VI Myopathies. 2014. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.1007/978-94-007-7893-1\\_12](https://doi.org/10.1007/978-94-007-7893-1_12)]
19. Sarkozy A, Foley AR, Zambon AA, Bönnemann CG, Muntoni F. LAMA2-Related Dystrophies: Clinical Phenotypes, Disease Biomarkers, and Clinical Trial Readiness. *Front Mol Neurosci.* 2020;13(August):1–11. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:<https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00123>]
20. Jones KJ, Morgan G, Johnston H, Tobias V, Ouvrier RA, Wilkinson I, et al. The expanding phenotype of laminin  $\alpha$ 2 chain (merosin) abnormalities: Case series and review. *J Med Genet.* 2001;38(10):649–57. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:<http://dx.doi.org/10.1136/jmg.38.10.649>]
21. Rankin J, Ellard S. The laminopathies: A clinical review. *Clin Genet.* 2006;70(4):261–74. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.1111/j.1399-0004.2006.00677.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2006.00677.x)]
22. Kobayashi O, Hayashi Y, Arahata K, Ozawa E, Nonaka I. Congenital muscular dystrophy: Clinical and pathologic study of 50 patients with the classical (Occidental) merosin-positive form. *Neurology.* 1996;46(03):815–818. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.1212/wnl.46.3.815](https://doi.org/10.1212/wnl.46.3.815)]
23. Fukuyama Y, Osawa M SH. Congenital progressive muscular dystrophy of the

- Fukuyama type - clinical, genetic and pathological considerations. *Brain Dev.* 1981;3(01):1–29. [cited 2022 Mar 13]. Doi:[10.1016/s0387-7604\(81\)80002-2](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(81)80002-2)
24. Damska M, Wisniewski K, Sher J SG. Cerebro-oculomuscular syndrome: a variant of Fukuyama congenital cerebro muscular dystrophy. *Clin Neuropathol.* 1982;1(03):93–8. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: PMID: 6820333]
  25. Walker AE. Lissencephaly. *Arch Neurol Psychiatry.* 1942;48:19–29. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.1001/archneurpsyc.1942.02290070023002](https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1942.02290070023002)]
  26. Warburg M. Hydrocephaly, congenital retinal nonattachment, and congenital falciform fold. *Am J Ophthalmol.* 1978;85(01):88–94. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.1016/s0002-9394\(14\)76671-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)76671-1)]
  27. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). [Internet]. [cited 2022 Apr 22]. [Available from: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/ba.html>]
  28. Falsaperla R, Praticò AD, Ruggieri M, Parano E, Rizzo R, Corsello G, et al. Congenital muscular dystrophy: From muscle to brain. *Ital J Pediatr.* 2016;42(1):1–11. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.1186/s13052-016-0289-9](https://doi.org/10.1186/s13052-016-0289-9)]
  29. Carter JC, Sheehan DW, Prochoroff A, Birnkrant DJ. Muscular Dystrophies. *Clin Chest Med.* 2018;39(2):377–89. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.1016/j.ccm.2018.01.004](https://doi.org/10.1016/j.ccm.2018.01.004)]
  30. Lebel DE, Corston JA, McAdam LC, Biggar WD, Alman BA. Glucocorticoid treatment for the prevention of scoliosis in children with Duchenne muscular dystrophy: Long-term follow-up. *J Bone Jt Surg.* 2013;95(12):1057–61. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.2106/JBJS.L.01577](https://doi.org/10.2106/JBJS.L.01577)]
  31. Souza PVS, Bortholin T, Pinheiro JRS, Naylor FGM, Pinto WBV, Oliveira ASB. Collagen type VI-related myopathy. *Pract Neurol.* 2017;17(5):406–7. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:<http://dx.doi.org/10.1136/practneurol-2017-001661>]
  32. Togeiro SMGP, Fontes FH. Hipoventilação relacionada ao sono. *J Bras Pneumol.* 2010;36(suppl 2):47–52. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:<https://doi.org/10.1590/S1806-37132010001400013>]
  33. Paschoal IA, Villalba WDO. Chronic respiratory failure in patients with neuromuscular diseases: diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol.* 33(1):81–92. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:<https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000100016>]
  34. Rezanian K, Goldenberg FD, White S. Neuromuscular disorders and acute respiratory failure: Diagnosis and management. *Neurol Clin.* 2012;30(1):161–85. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.1016/j.ncl.2011.09.010](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2011.09.010)]
  35. Mehta S. Neuromuscular disease causing acute respiratory failure. *Respir Care.* 2006;51(9):1016–21. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: PMID: 16934165]
  36. Strehle EM. Long-term management of children with neuromuscular disorders. *J*

- Pediatr (Rio J). 2009;85(5):379–84. [cited 2023 Mar 13]. Doi:[10.2223/JPED.1929](https://doi.org/10.2223/JPED.1929)
37. Engel JM., Kartin D., Jaffe KM. Exploring chronic pain in youths with neuromuscular disease. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2005;16:1113-1124. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi: [10.1016/j.pmr.2005.08.003](https://doi.org/10.1016/j.pmr.2005.08.003)]
  38. Engel JM, Kartin D, Jaffe KM. Exploring chronic pain in youths with duchenne muscular dystrophy: A model for pediatric neuromuscular disease. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2005;16(4):1113–24. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi: [10.1016/j.pmr.2005.08.003](https://doi.org/10.1016/j.pmr.2005.08.003)]
  39. Ortega-Hombrados L, Molina-Torres G, Galán-Mercant A, Sánchez-Guerrero E, González-Sánchez M, Ruiz-Muñoz M. Systematic review of therapeutic physical exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis over time. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(3):1–15. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.3390/ijerph18031074](https://doi.org/10.3390/ijerph18031074)]
  40. Buonpensiero P, Privitera E. Respiratory Muscle Training in Children and Adults With Neuromuscular Diseases. *Respir Disord Neuromuscul Dis Manag Pract Princ.* 2021;485–94. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.1002/14651858.CD011711.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011711.pub2)]
  41. Watson K, Egerton T, Sheers N, Retica S, McGaw R, Clohessy T, et al. Respiratory muscle training in neuromuscular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2022;31(166). [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.1183/16000617.0065-2022](https://doi.org/10.1183/16000617.0065-2022)]
  42. Messina S, Bruno C, Moroni I, Pegoraro E, D'Amico A, Biancheri R, et al. Congenital muscular dystrophies with cognitive impairment: A population study. *Neurology.* 2010;75(10):898–903. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.1212/WNL.0b013e3181f11dd5](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f11dd5)]
  43. Mercury E, Gruter-Andrew J, Philpot J, Sewry C, Counsell S, Henderson S, Jensen A, Naom I, Bydder G, Dubowitz V, Muntoni F. Cognitive abilities in children with congenital muscular dystrophy: Correlation with brain MRI and merosin status. *Neuromuscul Disord.* 1999;9(6–7):383–7. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.1016/s0960-8966\(99\)00034-6](https://doi.org/10.1016/s0960-8966(99)00034-6)]
  44. Brett FM, Costigan D, Farrell MA, Heaphy P, Thornton J, King MD. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy and cortical dysplasia. *Eur J Paediatr Neurol.* 1998;2(2):77–82. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.1016/s1090-3798\(98\)80045-7](https://doi.org/10.1016/s1090-3798(98)80045-7)]
  45. Matta APDC, Gonsalves MDCD. Merosin-positive congenital muscular dystrophy: Neuroimaging findings. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(1):167–9. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2007000100035>]
  46. Zellweger H, Afifi A, McCormick WF, Mergner M, Iowa CI. Severe Congenital Muscular Dystrophy. *Amer J Dis Child.* 1967;114:591–602. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.1001/archpedi.1967.02090270047003](https://doi.org/10.1001/archpedi.1967.02090270047003)]

47. Parano E, Fiumara A, Falsaperla R, Vita G, Trifiletti RR. Congenital muscular dystrophy: Correlation of muscle biopsy and clinical features. *Pediatr Neurol.* 1994;10(3):233–6. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.1016/0887-8994\(94\)90029-9](https://doi.org/10.1016/0887-8994(94)90029-9)]
48. Ross JL, McKelvie P, Reardon K, Wong H, Wicks I, Day J. Muscle biopsy practices in the evaluation of myopathic disease: A systematic literature review. *Glob Conf Myositis.* 2022;(September 2022):1–20. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.1111/nan.12888](https://doi.org/10.1111/nan.12888)]
49. Werneck LC, Lima JG, Koehler H. Correlation between specific histological and electromyographic findings in neuromuscular disorders. *Arq Neuropsiquiatr.* 1988;46(3):264–71. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:<https://doi.org/10.1590/S0004-282X1988000300006>]
50. Mendell JR, Boué DR, Martin PT. The congenital muscular dystrophies: Recent advances and molecular insights. *Pediatr Dev Pathol.* 2006;9(6):427–43. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[0.2350/06-07-0127.1](https://doi.org/0.2350/06-07-0127.1)]
51. Mcdonald C. Clinical Approach To the Diagnostic Evaluation of Hereditary. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2012;23(3):495–563. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.1016/j.pmr.2012.06.011](https://doi.org/10.1016/j.pmr.2012.06.011)]
52. Mah JK, Korngut L, Fiest KM, Dykeman J, Day LJ, Pringsheim T, et al. A Systematic Review and Meta-analysis on the Epidemiology of the Muscular Dystrophies. *Can J Neurol Sci.* 2015;43(1):163–77. [cited 2023 Mar 13]. [Available from: Doi:[10.1017/cjn.2015.311](https://doi.org/10.1017/cjn.2015.311)]