

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**

**CURSO DE MEDICINA**

**ARIELE AMARAL ALVES**

**PERFIL CLÍNICO E GENOTÍPICO EM PORTADORES DE MIOPATIA CONGÊNITA EM CENTRO DE REFERÊNCIA NA BAHIA: UMA SÉRIE DE CASOS**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

### SALVADOR - BA

**2023**

**Ariele Amaral Alves**

### PERFIL CLÍNICO E GENOTÍPICO EM PORTADORES DE MIOPATIA CONGÊNITA EM CENTRO DE REFERÊNCIA NA BAHIA: UMA SÉRIE DE CASOS

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

Orientador(a): Juliana Silva de Almeida Magalhães.

### SALVADOR

**2023**

### AGRADECIMENTOS

Nessa reta final de entrega desse projeto científico, só me resta agradecimento a diversas pessoas que me ajudaram nesse caminho.

 Primeiramente, quero agradecer a Deus, por além de cuidar de mim, me permitiu trabalhar com aquilo que tanto queria. A mim, por ter insistido diante de todas as dificuldades e por não desistir. Por provar que eu consigo. Obrigada!

 Também gostaria de agradecer àqueles que me ajudaram durante o processo. Aos meus pais por sempre me apoiarem e serem meu porto seguro; à minha irmã, por me escutar e dar suporte quando mais precisei; aos meus amigos, que sempre me encorajaram a continuar; e, à Profª Hermila, por sempre estar disposta a tirar dúvidas e me tranquilizar durante esse processo.

 Por fim, gostaria de agradecer ao Ambulatório de Neuromuscular da Bahiana Saúde, que além de funcionar como ampliador de conhecimentos, me permitiu conhecer diversos profissionais que me ajudaram nessa trajetória e me prestaram suporte; em especial, à minha orientadora, Dra. Juliana Magalhães, pela confiança e por todo auxílio durante essa jornada.

### RESUMO

**Introdução:** Miopatia Congênita consiste em um grupoheterogêneo de doenças

neuromusculares, que se caracteriza por alterações histopatológicas da musculatura esquelética, ocasionada por mutações genéticas. Na clínica, apresenta-se através da hipotonia e da fraqueza muscular, evidenciadas no período neonatal ou na primeira infância. Classifica-se em diversos subtipos: Miopatia Nemalínica, Miopatia Core, Miopatia Centronuclear e Miopatia por desproporção de fibras, com similaridades em sua ocorrência. Com isso, deve-se analisar o padrão genético mais prevalente e as manifestações clínicas mais comuns associadas às alterações genéticas, frente à inexistência de trabalhos sociodemográficos sobre o tema na Bahia. **Objetivo:** relatar as características clínicas e genotípicas de indivíduos diagnosticados com MiopatiaCongênita em Ambulatório Especializado em Doenças Neuromusculares na cidade de Salvador na Bahia. **Metodologia:** trata-se de um estudo descritivo e transversal, utilizando dados secundários, adquiridos através da apreciação de prontuários de indivíduos portadores de Miopatia Congênita. Apenas indivíduos entre 0 e 18 anos incompletos foram incluídos no estudo devido a maior prevalência nessa faixa etária. Foram avaliados dados sobre sexo, idade, idade de início de sintomas, raça/cor, procedência, tônus muscular, reflexos tendinosos, fraqueza muscular, contraturas, relação com Artrogripose Múltipla Congênita, mutação genética e classificação da Miopatia. As variáveis foram, então, sintetizadas e submetidas à análise estatística descritiva. **Resultados:** foram selecionados 8 pacientes, com mediana da idade em 10 anos (intervalo interquartil: 5,5), sendo 50% do sexo masculino, 62,5% de cor parda e 62,5% procedentes de Salvador. A fraqueza muscular foi presente em 100% dos pacientes, bem como 100% apresentaram reflexos tendinosos alterados, seja na hipoatividade (62,5%) ou na ausência (37,5%). Nos pacientes, foram identificados: 37,5% com hipotonia, 75% com contraturas e 87,5% com dimorfismo crânio-fascial. A mutação no gene RYR1 demonstrou predominância em 37,5% e 50% compatíveis com Miopatia Core. **Discussão:** os dados estatísticos relativo à idade e ao sexo apresentam semelhança quanto à distribuição internacional, porém estudos envolvendo exclusivamente o público infantil são escassos. O aparecimento da sintomatologia no 1° ano de vida e a fraqueza muscular, de predomínio proximal, impera tanto na literatura, quanto na amostra. Embora a literatura revele majoritariamente o tipo não específico de Miopatia, na referida amostra, houve a prevalência da Miopatia Core. O predomínio de mutações no gene RYR1 é compatível com a literatura internacional, bem como a existência de mutações nos demais genes encontrados. **Conclusão:** o presente estudo evidenciou, na maioria das vezes, compatibilidade fenotípica, genotípica e epidemiológica a literatura. Houve comprometimento por hipotonia, fraqueza muscular, dismorfismos e alterações motoras e, predominância de acometimento do gene RYR1 e Miopatia Core.

**Palavras-chaves:** Miopatia Congênita; epidemiologia; perfil clínico; genótipo.

### ABSTRATC

**Introduction:** Congenital Myopathy comprises a heterogeneous group of neuromuscular diseases characterized by histopathological changes in skeletal muscle caused by genetic mutations. Clinically, it manifests as hypotonia and muscle weakness, evident in the neonatal period or early childhood. It is classified into various subtypes: Nemaline Myopathy, Core Myopathy, Centronuclear Myopathy, and Fiber Disproportion Myopathy, with similarities in their occurrence. Therefore, it is necessary to analyze the most prevalent genetic pattern and the most common clinical manifestations associated with genetic changes, given the lack of sociodemographic studies on the subject in Bahia. **Objective:** To report the clinical and genotypic characteristics of individuals diagnosed with Congenital Myopathy at a Specialized Neuromuscular Diseases Clinic in the city of Salvador, Bahia. **Methodology:** This is a descriptive cross-sectional study using secondary data obtained through the review of medical records of individuals with Congenital Myopathy. Only individuals between 0 and incomplete 18 years were included in the study due to the higher prevalence in this age group. Data on sex, age, age of symptom onset, race/ethnicity, place of origin, muscle tone, tendon reflexes, muscle weakness, contractures, association with Congenital Multiple Arthrogryposis, genetic mutation, and classification of Myopathy were evaluated. The variables were then synthesized and subjected to descriptive statistical analysis. **Results:** Eight patients were selected, with a median age of 10 years (interquartile range: 5.5), 50% of whom were male, 62.5% of mixed race, and 62.5% from Salvador. Muscle weakness was present in 100% of patients, as well as altered tendon reflexes in 100%, either in hypoactivity (62.5%) or absence (37.5%). Hypotonia was identified in 37.5% of patients, contractures in 75%, and craniofacial dimorphism in 87.5%. A mutation in the RYR1 gene was predominant in 37.5%, and 50% were compatible with Core Myopathy. **Discussion:** Statistical data regarding age and sex distribution show similarities to international distributions, but studies focusing exclusively on the pediatric population are scarce. Symptom onset in the first year of life and predominantly proximal muscle weakness prevail both in the literature and in the sample. Although the literature mostly reveals the nonspecific type of Myopathy, the sample showed a prevalence of Core Myopathy. The predominance of mutations in the RYR1 gene is consistent with international literature, as well as the presence of mutations in the other identified genes. **Conclusion:** The present study evidenced, most of the time, phenotypic, genotypic, and epidemiological compatibility with the literature. There was involvement with hypotonia, muscle weakness, dysmorphisms, and motor alterations, with a predominance of the RYR1 gene and Core Myopathy. **Keywords**: Congenital Myopathy; epidemiology; clinical profile; genotype.

### LISTA DE TABELAS

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabela 1**  | **Perfil epidemiológico** de pacientes com Miopatia Congênita atendidos no Ambulatório em Doenças Neuromusculares em Salvador – Bahia no ano de 2023.  |
| **Tabela 2**  | **Perfil clínico** de pacientes com Miopatia Congênita atendidos no Ambulatório em Doenças Neuromusculares em Salvador – Bahia no ano de 2023.  |
| **Tabela 3**  | **Perfil genotípico** de pacientes com Miopatia Congênita atendidos no Ambulatório em Doenças Neuromusculares em Salvador – Bahia no ano de 2023.  |
| **Tabela 4**  | **Classificação do tipo Miopatia Congênita** de pacientes atendidos no Ambulatório em Doenças Neuromusculares em Salvador – Bahia no ano de 2023.  |
| **Tabela 5**  | **Evolução** de pacientes portadores de Miopatia Congênita atendidos no  |

Ambulatório em Doenças Neuromusculares em Salvador – Bahia no ano de 2023.

### LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|  |  |
| --- | --- |
| **CEP**  | Comitê de Ética e Pesquisa |
| **CNS**  | Conselho Nacional de Saúde |
| **EBMSP**  | Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública |
| **NGS**  | Next-Gereration Sequencing |
| **SBP**  | Sociedade Brasileira de Pediatria  |
| **SUS**  | Sistema Único de Saúde  |
| **TALE**  | Termo de Assentimento Livre Esclarecido |
| **TCLE**  | Termo de Consentimento Livre Esclarecido |

### SUMÁRIO

1. **INTRODUÇÃO**......................................................................................................................4
2. **OBJETIVOS**...........................................................................................................................5
	1. Geral.................................................................................................................................5
	2. Específicos........................................................................................................................5
3. **REFERENCIAL TEÓRICO**.................................................................................................6
	1. Conceito............................................................................................................................6
	2. Epidemiologia..................................................................................................................6
	3. Quadro clínico..................................................................................................................6
	4. Genética...........................................................................................................................7
	5. Exames complementares..................................................................................................8
4. **MÉTODOS**...........................................................................................................................10
	1. Tipo do estudo................................................................................................................10
	2. Local do estudo..............................................................................................................10
	3. Amostra do estudo.........................................................................................................10
	4. Coleta de dados..............................................................................................................11
	5. Variáveis........................................................................................................................12
	6. Plano de análise.............................................................................................................12
	7. Aspectos éticos..............................................................................................................13
	8. Conflito de interesses.....................................................................................................14 **5 RESULTADOS**....................................................................................................................15
5. **DISCUSSÃO**........................................................................................................................ 19
6. **CONCLUSÃO**......................................................................................................................22

**LISTA DE REFERÊNCIAS**..................................................................................................23

**ANEXOS**..................................................................................................................................26

#  1. INTRODUÇÃO

O termo Miopatia refere-se a um grupo de doenças que afetam a musculatura esquelética, em que o sítio da lesão pode acometer o canal, a estrutura ou o metabolismo muscular (1). Tais patologias devem ser classificadas de acordo com a etiologia: adquiridas ou doenças hereditárias (1). Dentre essas condições, há um grupo diverso de doenças que se caracteriza por alterações histopatológicas da musculatura esquelética ocasionada por mutações genéticas (2). A esse grupo, dá-se o nome de Miopatia Congênita, que devido às condições estruturais e genéticas, apresentam, em consequência, manifestações clínicas características (3).

Em estudo realizado em 2021, a distribuição mundial de casos de Miopatia Congênita demonstra ampla variação geográfica, destacando-se que a prevalência em crianças é maior que em adultos, devido à baixa adesão aos cuidados prescritos (4). A Miopatia Congênita é considerada uma Doença Rara, uma vez que afeta até 65 pessoas a cada 100 mil indivíduos, porém estudos que evidenciam a distribuição na população brasileira são escassos (5,6).

O perfil clínico de pacientes portadores de Miopatia Congênita, de forma mais clássica, consiste em hipotonia e fraqueza muscular, sendo a partir desses sinais evidenciados no período gestacional, neonatal ou na primeira infância, que o processo de investigação da condição se inicia (1,2). Esses achados fenotípicos apresentados podem ser variáveis e sobrepostos, porém encontram-se associados a mutações em diversos genes ou um único (3).

Em relação ao envolvimento genético, há mais de 20 genes associados à Miopatia Congênita (7). A identificação do sítio da mutação, por intermédio de diagnóstico molecular, é considerada padrão ouro nesse diagnóstico (2,4,7). Porém, atualmente, são utilizados diversos mecanismos para auxiliar o diagnóstico, como: padrão clínico estabelecido, biópsia muscular com análise histopatológica e ressonância magnética de músculo (2,4).

Portanto, haja vista a lacuna na literatura nacional, torna-se de fundamental importância analisar o padrão genético mais prevalente e as manifestações clínicas mais comuns associadas às alterações genéticas, bem como a distribuição espaço-temporal na Bahia, a partir da análise de dados de prontuários no Ambulatório Especializado em Doenças Neuromusculares. Logo, através desse estudo, será possível estudar o processo patológico da doença, as repercussões clínicas e prognóstico dos pacientes envolvidos, contribuindo para melhor conhecer as características da doença em nosso Estado. Ademais, após divulgação dos dados, espera-se auxiliar profissionais de saúde acerca do conhecimento sobre a doença e a distribuição na Bahia.

### 2. OBJETIVOS

#### 2.1 Geral

• Relatar as características clínicas e genotípicas de pessoas com diagnóstico de Miopatia

 Congênita acompanhados em Ambulatório Especializado em Doenças

Neuromusculares na cidade de Salvador.

#### 2.2 Específicos

* Apresentar o perfil epidemiológico dos indivíduos com diagnóstico de Miopatia Congênita;
* Descrever a evolução clínica dos casos de Miopatia Congênita do Ambulatório Especializado;

### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 CONCEITO

O termo Miopatia refere-se a um grupo de doenças que afetam a musculatura esquelética, em que o sítio da lesão pode acometer o canal, a estrutura ou o metabolismo muscular (1). Tais patologias devem ser classificadas de acordo com a etiologia: adquiridas ou doenças hereditárias (1). Dentre essas condições, há um grupo diverso de doenças que se caracteriza por alterações histopatológicas da musculatura esquelética ocasionada por mutações genéticas (2). A esse grupo, dá-se o nome de Miopatia Congênita, que devido às condições estruturais e genéticas, apresentam, em consequência, manifestações clínicas características com similaridades em sua ocorrência (3).

A Miopatia Congênita, portanto, compreende um grupo heterogêneo de doenças neuromusculares, de caráter hereditário, que envolve a combinação de manifestações fenotípicas, genéticas e histopatológicas expressas na musculatura esquelética com similaridades em sua ocorrência (1–3,8). A Miopatia Congênita, então, inclui Miopatia Nemalínica, Miopatia Core (Central Core e Multiminicore), Miopatia Centronuclear e Miopatia por desproporção de fibras (9).

#### 3.2 EPIDEMIOLOGIA

Em estudo realizado em 2021, a distribuição mundial de casos de Miopatia Congênita demonstra ampla variação geográfica, destacando-se que a prevalência em crianças é maior que em adultos, devido à dificuldade de adesão aos atendimentos (4). A Miopatia Congênita é considerada uma Doença Rara, uma vez que afeta até 65 pessoas a cada 100 mil indivíduos, porém estudos que evidenciam a distribuição na população brasileira são escassos (5,6).

## 3.3 QUADRO CLÍNICO

As primeiras manifestações ocorrem, preferencialmente, no período neonatal ou na infância, porém algumas variantes podem surgir mais tardiamente (1,7). Toda essa sintomatologia, quando descrita de maneira compreensível e revista sistematicamente, auxilia na exclusão de diagnósticos diferenciais e, junto à exames complementares, proporciona o reconhecimento da Miopatia Congênita (1,3).

Os achados clínicos são variados, os quais podem manifestar-se na forma mais clássica através da hipotonia e fraqueza muscular ou mais severos, quando há envolvimento cardiorrespiratório com potencialidade para morte (2,10). A sintomatologia, em geral, normalmente apresenta manifestação estática ou lentamente progressiva (10). Ao subdividir as manifestações fenotípicas de acordo com a idade, têm-se:

1. Período gestacional: redução dos movimentos fetais e polidrâmnio (2,11,12);
2. Período neonatal e infantil: fraqueza facial intensa, podendo estar associada ao dimorfismo craniofacial (face alongada, crânio dolicocéfalo e palato arqueado alto) e à oftalmoparesia com ptose, em casos mais severos (2,10,13). Além disso, há casos com dificuldade de sucção e de deglutição, quando ocorre envolvimento bulbar, sendo necessário gastrostomia em algumas situações (2,10–12). Ademais, alguns pacientes podem cursar com envolvimento de músculos respiratórios, sendo necessário uso de suporte ventilatório (2,10,12). Outro sinal, é o comprometimento ortopédico evidenciado por atraso no desenvolvimento motor, escoliose, lordose, artrogripose e pés tortos, como exemplo (2,10–12).
3. Período infantil tardio: com o crescimento podem ser evidenciadas a redução da massa muscular, desenvolvimento de escoliose, lordose, *pectus carinatum* ou *excavatum*. Além disso, o comprometimento respiratório é proporcional à fraqueza muscular e cardiomiopatias não são tão frequentes em casos de miopatia congênita (2,10,11).

Essas manifestações clínicas são variáveis diante do espectro não apenas da severidade, mas também do tipo de miopatia congênita e mutações genéticas envolvidas (2,10). Ademais, elas podem ser variáveis e sobrepostas, porém encontram-se associadas a mutações em diversos genes ou um único (3).

#### 3.4 GENÉTICA

Em relação ao envolvimento genético, há mais de 20 genes associados à Miopatia Congênita (7). Porém, novos genes têm sido relacionados, graças à ampliação do acesso aos exames moleculares e aos avanços genéticos, como o uso da tecnologia next-gereration sequencing (NGS) (2,7). Em estudo realizado em Londres, no centro neuromuscular Dubowitz, cerca de 79% dos casos obtiveram diagnóstico genético com maior incidência de mutações no gene RYR1 (12). As alterações podem ser dominantes ou recessivas, sendo as recessivas de maior severidade (14). Ademais, os genes podem ser acometidos por mutações relacionadas à deleção, duplicação, mutações com perda de sentido, mutações sem sentido, mutações no splice, dentre outras (11,15,16). Nos últimos anos, além de novos genes estarem sendo identificados, a descoberta de padrões recessivos, anteriormente associado apenas à dominância, tem ocorrido (17).

As modificações genéticas podem acometer o mesmo gene levando à classificação distinta de miopatias, a depender do domínio da proteína afetada (9). Essas proteínas, normalmente, estão diretamente ligadas à homeostase do cálcio e ao acoplamento excitação contração, bem como estruturação de filamentos do sarcômero, regulação redox, movimentação vesicular e vias autofágicas (9). Logo, não há comprometimento intenso do sarcolema, o que explicita, em exames laboratoriais, os níveis de creatina quinase normais ou levemente alterados (2,9).

#### 3.5 EXAMES COMPLEMENTARES

 Os exames laboratoriais que verificam os níveis de creatina quinase, normalmente, são úteis para casos suspeitos de miopatia e servem como diagnóstico diferencial de outras doenças neuromusculares (1). Entretanto, quando se refere a miopatias congênitas, devido à existência de normalidade ou pequena alteração, não fecham o diagnóstico (2). Outro exame complementar, que também auxilia no processo de exclusão de outras suspeitas é a eletroneuromiografia, a qual habitualmente é normal em miopatias congênitas, porém em alguns casos de miopatia nemalínica, fraqueza neonatal severa ou na musculatura distal pode evidenciar um padrão miopático (2,10). Ademais, a ultrassonografia muscular e a ressonância magnética podem conter achados sugestivos e auxiliar no diagnóstico entre as diferentes miopatias (2,10).

Como apresentado, o padrão clínico, testes genéticos, exames laboratoriais e de imagem são utilizados para elucidar a doença neuromuscular. Mas, classicamente, as manifestações clínicas e a biópsia muscular, quando associadas, estão correlacionadas ao diagnóstico de miopatias congênitas (17).

As amostras obtidas na biópsia muscular podem ser observadas em microscópio ótico, microscópio eletrônico e estudos de imuno-histoquímica (1,2). Em estudo realizado na Dinamarca, em pacientes maiores que 5 anos portadores de miopatia congênita, cerca de 50% não obtiveram um padrão histológico específico (14). Dessa forma, a substituição da avaliação histológica tem ocorrido, haja vista que além de ser um método invasivo, procedimental e indisponível no Sistema Único de Saúde (SUS), os painéis genéticos têm mostrado maior eficácia (17,18).

A partir desses exames, então, a Miopatia Congênita pode ser classificada nos seguintes subtipos (7):

1. Nemalínica: presença de bastonetes ou corpos nemalínicos na fibra muscular (19);
2. Miopatia Core: presença de áreas com depleção mitocondrial associada à desorganização do sarcômero com redução da atividade oxidativa (2,15);
3. Centronuclear: presença de núcleo central em várias células musculares (20);
4. Desproporção de fibras: fibras do tipo 1 são menores em no mínimo 12% de diâmetro que a tipo 2 (21).

### 4. MATERIAIS E MÉTODOS

## 4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional e transversal de caráter descritivo e quantitativo, com análise de dados secundários proveniente de prontuários de pessoas em acompanhamento no Ambulatório Especializado em Doenças Neuromusculares da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública com diagnóstico de Miopatia Congênita.

## 4.2 Local do estudo

A Bahiana Saúde é uma policlínica, fundada em 1980, que pertence a Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP). Assiste, em média, 12 mil pessoas por mês, através do atendimento ambulatorial em diversas especialidades, vacinação, exames laboratoriais e complementares. Para realização de tais serviços, a clínica conta com uma infraestrutura adequada composta por salas climatizadas, prontuários eletrônicos, equipamentos e materiais hospitalares, bem como rampas de acesso e cadeira de rodas, para promover maior acessibilidade. Está localizada na capital baiana, Salvador, na Avenida Dom João VI em Brotas.

A população captada no presente estudo representa uma parcela dos pacientes que estão em acompanhamento no Ambulatório Especializado em Doenças Neuromusculares, uma fração do Bahiana Saúde. Composto por uma equipe multiprofissional - médicos, fonoaudiólogos, enfermeiros, psicólogos, nutricionista e fisioterapeutas, o ambulatório assiste pacientes provenientes de diversos Distritos Sanitários de Salvador, bem como de outros municípios.

## 4.3 Amostra do estudo

Pessoas com diagnóstico médico de Miopatia Congênita com idade entre 0 e 18 anos incompletos, acompanhados no ambulatório em Doenças Neuromusculares do Bahiana Saúde, atendidos entre abril e julho de 2023. O intervalo de idade foi determinado (0 – 18 anos incompletos) seguindo orientações da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Adotou-se amostra de conveniência para o estudo.

##### 4.3.1 Critérios de inclusão

• Pacientes de 0 a 18 anos incompletos com diagnóstico de Miopatia Congênita confirmado por teste molecular.

##### 4.3.2 Critérios de exclusão

* Pacientes com dados de prontuário insuficientes, não comtemplando as variáveis estabelecidas;
* Pacientes residentes em outro Estado.

## 4.4 Coleta de dados

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, a identificação de pessoas portadoras de Miopatia Congênita foi feita, a partir de dados já previamente selecionados pela médica neurologista pediátrica, pesquisadora desse estudo. Esse mecanismo funcionou como uma préseleção de indivíduos para essa pesquisa, visando excluir outras pessoas com diagnóstico distinto em acompanhamento no ambulatório em Doenças Neuromusculares do Bahiana Saúde, a fim de captar o maior número de pessoas portadoras de Miopatia Congênita.

A partir da identificação desses pacientes, eles foram selecionados e convidados a participar do estudo no dia da consulta, em ambiente calmo e tranquilo, em que foram abordados os objetivos principais do estudo, bem como benefícios e riscos, ressaltando sempre que a participação é voluntária e não obrigatória, respeitando o tempo de cada paciente em seu processo de decisão. Tendo em vista que a janela interconsulta possa estar fora do cronograma pré-estabelecido, os pacientes foram convidados também a partir de ligação ou chamadas via WhatsApp, em que os cuidados e as explicações presumidas no convite presencial foram mantidos.

Durante a convocação dessas pessoas, foi solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) pelos pais/responsáveis e assinatura ou impressão digital do Termo de Assentimento Livre Esclarecido (TALE) pelo paciente, sendo uma forma de pré-requisito para participação da pesquisa. Portanto, após assinatura do TCLE e TALE, os pesquisadores tiveram acesso ao prontuário dessas pessoas portadoras de Miopatia Congênita. Em casos que não seja possível estabelecer contato com o participante, os dados foram utilizados mediante Carta de Anuência.

Por meio do prontuário, a coleta de dados foi realizada em horários combinados conforme autorização do ambulatório.

Ademais, não houve remuneração por participação da pesquisa e as despesas adicionais já foram previstas.

## 4.5 Variáveis coletadas

Foi utilizado como instrumento de coleta de dados, uma planilha no Excel, contendo as seguintes variáveis**:**

##### 4.5.1 Perfil

* Idade
* Gênero (masculino e feminino)
* Raça/cor da pele (preto, branco, pardo, amarelo e indígena)
* Cidade de origem (pertencente ao Estado da Bahia)

##### 4.5.2 Perfil Clínico

* Fraqueza muscular (proximal e distal)
* Fraqueza facial
* Dimorfismo craniofacial
* Hipotonia muscular
* Reflexos tendíneos
* Contraturas
* Escoliose
* Comprometimento bulbar
* Histórico familiar
* Consanguinidade parental
* Atraso motor
* Deambulação
* Funcionalidade

##### 4.5.3 Exame Diagnóstico

* Idade de início dos sintomas
* Idade ao receber o diagnóstico
* Etiologia da Miopatia Congênita
* Mutação presente no painel NGS

#### 4.6 Plano de Análise

Os dados dos participantes envolvidos na pesquisa foram registrados em um banco de dados no *software* Excel® (Microsoft, California, EUA), componente do pacote Microsoft 360.

Para variáveis qualitativas (gênero, raça, cidade de residência, fraqueza muscular, fraqueza facial, dismorfismo craniofacial, hipotonia muscular, reflexos tendíneos, contraturas, escoliose, atraso motor, deambulação, funcionalidade, mialgia, etiologia da Miopatia Congênita e mutação genética), será expresso o valor absoluto e frequência relativa; para variáveis quantitativas contínuas com distribuição normal, será calculado a média e o desvio-padrão e para não normais, será utilizado a mediana e o intervalo interquartis. A título de nota, foi considerada uma distribuição normal aquela em que as variâncias são homogêneas, os erros são independentes e a frequência dos erros amostrais, de modo que a distribuição tenha um formato próximo a uma curva de Gauss. Considera-se intervalo interquartis, a diferença entre quartil superior e o quartil inferior.

Os resultados foram apresentados por meio de tabelas desenvolvidos por meio do *software* Excel® (Microsoft, California, EUA).

#### 4.7 Aspectos éticos

Seguindo orientações da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, o projeto iniciou após a submissão e aprovação, CAAE:65805622.3.0000.5544 (ANEXO C), pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública/EBMSP.

 Os pacientes portadores de Miopatia Congênita foram convidados a participar, de forma voluntária, sendo informadas sobre benefícios, riscos e objetivos da pesquisa. Após explicação do projeto e aceitação, o participante e o responsável foram convidados a assinar um TALE e um TCLE, respectivamente. Para pacientes em consulta, a assinatura física desses termos é obrigatória, caso queira participar do estudo, sendo essa obtida após consulta. Para pacientes com intervalo interconsulta maior que o pré-estabelecido no cronograma desse projeto, o convite foi feito por ligação ou chamadas via WhatsApp e a assinatura digital, sendo também obrigatória, caso queira participar do estudo.

Durante o desenvolvimento do projeto, houve manutenção do sigilo das informações obtidas no prontuário. Logo, para o armazenamento de dados em planilha do *software* Excel®

(Microsoft, California, EUA), os participantes foram codificados em uma sequência numérica específica, a fim de preservar sua identidade, ou seja, o anonimato. Também, com intuito de proteção de dados, o acesso à planilha do *software* Excel® (Microsoft, California, EUA) foi concedido exclusivamente aos pesquisadores responsáveis do estudo.

##### 4.7.1 Benefícios

A partir desse estudo, considera-se que as informações obtidas sobre o perfil clínico e padrão genotípico, de forma epidemiológica, funcionarão como instrumento para guiar/auxiliar profissionais de saúde no atendimento desses pacientes e outros no futuro, de forma mais aprimorada. Além disso, espera-se também que a partir das análises realizadas, as condutas tornem-se condutas eficientes para cada perfil de paciente, diante da alteração genotípica e fenotípica encontrada.

##### 4.7.2 Riscos

Essa pesquisa teve riscos mínimos considerando a possibilidade de exposição das informações e da privacidade dos participantes. Com intuito de minimizar ou eliminar esses riscos, não foram divulgadas informações com potencial violação do anonimato, como nome do paciente, nome da mãe e endereço. Além disso, os dados coletados foram restritos à equipe responsável pelo projeto. Os dados foram armazenados em um banco de dados com acesso exclusivo em computadores dos pesquisadores. Esse banco de dados será mantido por 5 anos, sendo destruídos, após esse período.

**4.8 Conflito de interesse**

Os pesquisadores declaram que não há conflito de interesse.

### 5. RESULTADOS

#### 5.1 EPIDEMIOLOGIA

Durante o período de abril a julho de 2023, foram convidados 12 pacientes em acompanhamento ativo no Ambulatório Especializado em Doenças Neuromusculares da Clínica Bahiana Saúde. Vale salientar que o convite para participarem da pesquisa foi realizado por duas vias: (1) de forma online e (2) de forma presencial. A título de nota, a convocação online, por via WhatsApp, contemplou 7 pacientes em que todos demonstraram interesse em colaborar com a referida pesquisa, porém a condição necessária para que o público-alvo estivesse envolvido no processo de amostragem se restringiu ao reenvio do TCLE e TALE assinado. Neste sentido, apenas 3 reenviaram a devida documentação e não foram excluídos pelos critérios de elegibilidade. Para convocação presencial, em atendimento ambulatorial, contemplou 5 pacientes, em que todos demonstraram interesse e assinaram o TCLE.

 A população do estudo (n = 8), quanto à variável “idade” apresenta distribuição não normal. Logo, a mediana da idade foi 10 anos (intervalo interquartil: 5,5), com idade mínima de 1 ano e idade máxima de 14 anos. Há uma distribuição equivalente entre sexo, sendo do sexo masculino (50%) e predomínio da cor/raça parda (62,5%). Foram documentadas 4 cidades de nascimento, sendo Salvador a principal cidade (62,5%).

**Tabela 1** – **Características demográficas** de pacientes com Miopatia Congênita atendidos no

Ambulatório em Doenças Neuromusculares em Salvador – Bahia no ano de 2023

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Variável analisada**  | **N**  | **%**  |
| **Sexo** Masculino  |  4  |  50,0  |
| Feminino  | 4  | 50,0  |
| **Raça/cor** Parda  |  5  |  62,5  |
| Preto  | 1  | 12,5  |
| Branca  | 2  | 25,0  |
| **Cidade de residência** Salvador  |  5  |  62,5  |
| Feira de Santana  | 1  | 12,5  |
| Serrinha  | 1  | 12,5  |
| Euclides da Cunha  | 1  | 12,5  |

#### 5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

 Os dados sobre o perfil clínico dos pacientes avaliados encontram-se reunidos e resumidos na tabela 2. Evidencia-se que os sinais mais frequentes foram fraqueza muscular proximal, presente em 100% dos pacientes e dismorfismo crânio facial em 62,5% dos pacientes.

 **Tabela 2 – Perfil clínico** de pacientes com Miopatia Congênita atendidos no Ambulatório em Doenças Neuromusculares em Salvador – Bahia no ano de 2023

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Variável analisada**  | **N**  | **%**  |
| **Tônus muscular** Normal  |  5  |  62,5  |
| Hipotonia  | 3  | 37,5  |
| Ausente  | -  | -  |
| **Reflexos tendíneos** Normal  |  -  |  -  |
| Hipoativo  | 5  | 62,5  |
| Ausente | 3  | 37,5  |
| **Fraqueza muscular proximal** Presente |  8  |  100,0  |
| Ausente | -  | -  |
| **Fraqueza muscular axial** Presente |  3  |  37,5  |
| Ausente | 5  | 62,5  |
| **Dismorfismo crânio facial** Presente |  7  |  87,5  |
| Ausente | 1  | 12,5  |
| Sem dados  | -  | -  |
| **Contraturas** Presente |  6  |  75,0  |
| Ausente | 2  | 25,0  |
| **Escoliose** Presente |  5  |  62,5  |
| Ausente | 3  | 37,5  |
| **Artrogripose** Presente |  2  |  25,0  |
| Ausente | 6  | 75,0  |
| **Comprometimento bulbar** Presente |  5  |  62,5  |
| Ausente | 3  | 37,5  |
| **Consanguinidade parental** Presente  |  0  |  0  |
| Ausente  | 5  | 62,5  |
| Sem dados  | 3  | 37,5  |
| **Histórico Familiar** Presente  |  1  |  12,5  |
| Ausente  | 6  | 75,0  |
| Sem dados | 1  | 12,5  |

#### 6.3 CARACTERÍSTICAS GENOTÍPICAS E TIPO DE MIOPATIA CONGÊNITA

Referente ao perfil genotípico da amostra presente nesse estudo, há uma prevalência na mutação do gene RYR1 (37,5%). Demais dados expressos na tabela 3.

**Tabela 3 – Perfil genotípico** de pacientes com Miopatia Congênita atendidos no Ambulatório em Doenças Neuromusculares em Salvador – Bahia no ano de 2023

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Variável analisada**  | **N**  | **%**  |
| **Gene** RYR1  |  3  |  37,5  |
| DMN2  | 1  | 12,5  |
| NEB  | 2  | 25,0  |
| ACTA1  | 1  | 12,5  |
| TNT/AGRN  | 1  | 12,5  |
| **Padrão** Heterozigose  |  6  |  75,0  |
| Homozigose  | 0  | 0  |
| Sem dados  | 2  | 25,0  |

Quanto ao tipo de Miopatia Congênita encontrada na amostra, houve maioridade na Core (50%).Demais dados expressos na tabela 4.

**Tabela 4 – Classificação do tipo Miopatia Congênita** em pacientes atendidos no Ambulatório em Doenças Neuromusculares em Salvador – Bahia no ano de 2023

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Variável analisada**  | **N**  | **%**  |
| **Tipo** Core  |  4  |  50,0  |
| Nemalínica  | 2  | 25,0  |
| Centronuclear  | 1  | 12,5  |
| Associada a ACTA1  | 1  | 12,5  |

#### 5.4 EVOLUÇÃO CLÍNICA

 No que se refere a evolução desses pacientes, tem-se que a deambulação embora limitada em alguns casos, 75% dos indivíduos a mantém.

**Tabela 5 – Evolução** de pacientes portadores de Miopatia Congênita atendidos no Ambulatório em Doenças Neuromusculares em Salvador – Bahia no ano de 2023

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Variável analisada**  | **N**  | **%**  |
| **Atraso motor** Presente  |  7  |  87,5  |
| Ausente  | 1  | 12,5  |
| **Deambulação** Presente  |  6  |  75,0  |
| Ausente  | 1  | 12,5  |
| NA  | 1  | 12,5  |

### 6. DISCUSSÃO

#### 6.1 EPIDEMIOLOGIA

No presente estudo, a distribuição entre sexos masculino e feminino se apresentou de forma equivalente, a qual demonstra semelhança frente à literatura (12,22). No que tange a idade dos pacientes, a amostra obteve idade mínima e máxima de 1 ano e 14 anos respectivamente. A título de nota, foi considerada a do último atendimento e pode-se concluir que a mediana das idades igual a 10 anos parcialmente semelhante a outros estudos (12,22). A raça de prevalência nessa pesquisa foi a parda, provavelmente, associada à miscigenação presente sobretudo na Bahia. Além disso, a cidade de Salvador apresentou maior número de afetados possivelmente porque além de ser a capital do Estado da Bahia com maior população, o centro de referência em doenças neuromusculares da Bahia encontra-se em Salvador, dificultando o acesso dos pacientes provenientes de outras cidades do interior baiano.

#### 6.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EVOLUÇÃO CLÍNICA

Os primeiros sintomas, na amostra coletada, iniciaram principalmente na fase de lactente (entre 0 e 2 anos), sendo correspondente com à literatura (22), embora haja evidências de sintomatologia durante a gravidez (12). A presença de fraqueza muscular foi predominantemente proximal na amostra supracitada de forma semelhante ao encontrado na literatura, embora a presença de fraqueza axial também foi constatada em outros estudos, os achados clínicos obtidos nesse estudo demonstraram maior expressividade comparativamente (14,22).

Referente à presença de dismorfismo crânio-fascial, na população estudada, a maior parcela da amostra (87,5%) é acometida e alteração mais comumente encontrada foi o palato em ogiva (71,4%) dos participantes com alterações crânio-fasciais. Comparando-se ao que está disponível na literatura internacional, os pacientes portadores de Miopatia Congênita apresentam maiores taxas de comprometimento fascial e, em concordância com a amostra, o palato em ogiva é uma das alterações mais comum (14).

Em relação ao comprometimento osteoarticular, na amostra foram estudados a presença de: contraturas, artrogripose, escoliose, atraso motor e deambulação. Em relação às contraturas, houve predominância em 75% da população estudada, entretanto, embora a presença de contração articular seja presente em outros estudos, a proporção encontrada na amostra foi significantemente maior (14,23). A Artrogripose Múltipla Congênita (AMC) consiste em um grupo heterogêneo, na clínica, é caracterizada por contraturas articulares congênitas, em mais de uma área do corpo (24). Os dados referentes a essa condição em participes da pesquisa revela grande representatividade (25%), diferentemente da literatura, em que apenas um estudo evidenciou a presença dessa patologia, porém em proporções de menor impacto (22). A escoliose é uma condição comum encontrada em portadores de Miopatia Congênita, sendo majoritária nessa amostra. Entretanto, outros estudos com perfil semelhante à presente pesquisa, os portadores de Miopatia Congênita e escolioses simultaneamente, além de não predominante, não houve semelhança entre a porcentagem encontrada (12,22). Diante do acometimento muscular, no que tange ao atraso de marcos motores, foi presente em 75% da amostra. Entretanto, na literatura comparativa, não há uma equidade em relação às proporções obtidas por participante com marcos do desenvolvimento motor, sendo, portanto, variável (12,14,22,23). Em relação a deambulação, embora muitos pacientes tenham obtido a habilidade de deambular, em sua maioria, apresentam limitações no seu desenvolvimento (22,23).

Em análise clínica, sobre aspectos neurológicos do exame físico, evidenciou-se que a hipotonia foi presente em 37,5% da amostra e os reflexos tendíneos encontravam-se alterados em 100%, embora em maior proporção na hipoatividade. Os estudos populacionais até então realizados não evidenciaram dados sobre essa análise, embora citem a existência de hipotonia (22,23). Todavia, em relato de casos e em estudos de análise gênica, há evidência desse aparecimento (7,11,13,15,25,26).

O comprometimento bulbar, sobretudo, com envolvimento respiratório foi variável nos estudos e, na amostra, evidenciou-se de forma compatível, ou seja, entre o intervalo encontrado nos estudos (12,22,23).

Na amostra em análise, não foi encontrado expressividade em consanguinidade parental e histórico familiar foi restrito à 12,5% dos participantes. Na literatura, a consanguinidade não é amplamente abordada, porém há um estudo com pequena expressividade em pais consanguíneos e prole afetada (12). No que se refere à recorrência familiar, vários estudos populacionais evidenciam essa correlação, embora em taxas relativamente menores que a encontrada na presente amostra (12,14,22,27).

#### 6.3 CARACTERÍSTICAS GENOTÍPICAS E TIPO DE MIOPATIA CONGÊNITA

As características genotípicas mais prevalentes na amostra em portadores de Miopatia Congênita foram o subtipo core (50%), mutação em heterozigose, logo, herança autossômica dominante e gene RYR1 afetado. Em outros estudos populacionais, há uma variabilidade entre o subtipo predominante de miopatia, variando entre miopatia não específica, core e nemalínica (12,22,23,27). O gene mais afetado para Miopatia Congênita, foi RYR1, em proporções semelhantes a disponível na referida amostra. Ademais, o padrão de herança em heterozigose é prevalente na literatura e nesse estudo (12,22,27).

### 7. CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo evidenciaram compatibilidade fenotípica, genotípica e epidemiológica, em parâmetros gerais, em portadores de Miopatia Congênita mundialmente.

Ademais, o padrão em lactentes (0-2 anos) para início de sinais e sintomas foi preponderante. Na amostra, houve significativo comprometimento por hipotonia, fraqueza muscular, dismorfismo crânio-facial, atraso em marcos do desenvolvimento motor e impacto na deambulação que, na maioria das vezes, apresentou limitação. O comprometimento genético evidenciado demonstrou acometimento predominante do gene RYR1, heterozigose e

padrão autossômico dominante, sendo a Miopatia Core mais prevalente.

Esse trabalho, portanto, aponta para realização de trabalhos com amostras maiores, frente à baixa frequência na literatura, sobretudo, nacional.

 Como limitação do estudo, tem-se o número reduzido de pacientes portadores de Miopatia Congênita na amostra, e como já foi dito, verificou-se restrição de artigos nacionais e internacionais, sobretudo, em crianças.

### LISTA DE REFERÊNCIAS

1. Barohn RJ, Dimachkie MM, Jackson CE. A pattern recognition approach to patients with a suspected myopathy. Vol. 32, Neurologic Clinics. W.B. Saunders; 2014. p. 569–

93.

1. Cassandrini D, Trovato R, Rubegni A, Lenzi S, Fiorillo C, Baldacci J, et al. Congenital myopathies: Clinical phenotypes and new diagnostic tools. Ital J Pediatr. 2017 Nov 15;43(1).
2. Nance JR, Dowling JJ, Gibbs EM, Bönnemann CG. Congenital myopathies: An update. Curr Neurol Neurosci Rep. 2012 Apr;12(2):165–74.
3. Huang K, Bi FF, Yang H. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Congenital Myopathy. Vol. 12, Frontiers in Neurology. Frontiers Media S.A.; 2021.
4. Ana Bonavigo E. DIRETRIZES PARA ATENÇÃO INTEGRAL ÀS PESSOAS COM DOENÇAS RARAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE-SUS [Internet]. 2014. Available from: www.saude.gov.br/sas
5. Moreno Cristiane. Estudo clínico, histológico e molecular na miopatia congênita nemalínica e na miopatia congênita com alterações mínimas [Internet]. 2016 [cited 2022 May 19]. Available from: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5138/tde-

06022017-150033/publico/CristianedeAraujoMartinsMoreno.pdf

1. Muhammad E, Reish O, Ohno Y, Scheetz T, DeLuca A, Searby C, et al. Congenital myopathy is caused by mutation of HACD1. Hum Mol Genet. 2013 Dec;22(25):5229–

36.

1. Zhou H, Jungbluth H, Sewry CA, Feng L, Bertini E, Bushby K, et al. Molecular mechanisms and phenotypic variation in RYR1-related congenital myopathies. Brain.

2007 Aug;130(8):2024–36.

1. Jungbluth H, Ochala J, Treves S, Gautel M. Current therapeutic approaches to the congenital myopathies 1 1 [Internet]. 2016. Available from: http://www.elsevier.com/open-access/userlicense/1.0/
2. North KN, Wang CH, Clarke N, Jungbluth H, Vainzof M, Dowling JJ, et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. Neuromuscul Disord. 2014 Feb;24(2):97– 116.
3. Calame DG, Fatih J, Herman I, Akdemir ZC, Du H, Jhangiani SN, et al. Biallelic Pathogenic Variants in TNNT3 Associated With Congenital Myopathy . Neurol Genet.

2021 Jun;7(3):e589.

1. Colombo I, Scoto M, Manzur AY, Robb SA, Maggi L, Gowda V, et al. Congenital myopathies Natural history of a large pediatric cohort. 2014.
2. Yildirim M, Balasar O, Kose E, Dogan MT. Mild congenital myopathy due to a novel variation in SPEG gene. Intractable Rare Dis Res. 2021;10(3):220–2.
3. Witting N, Werlauff U, Duno M, Vissing J. Phenotypes, genotypes, and prevalence of congenital myopathies older than 5 years in Denmark. Neurol Genet. 2017;3(2).
4. Chauveau C, Bonnemann CG, Julien C, Kho AL, Marks H, Talim B, et al. Recessive TTN truncating mutations define novel forms of core myopathy with heart disease.

Hum Mol Genet. 2014 Feb;23(4):980–91.

1. Bertini E, Biancalana V, Bolino A, Buj Bello A, Clague M, Guicheney P, et al. 118th ENMC international workshop on advances in myotubular myopathy. 26-28 September 2003, Naarden, The Netherlands. (5th workshop of the international consortium on myotubular myopathy). In: Neuromuscular Disorders. 2004. p. 387–96.
2. Ravenscroft G, Bryson-Richardson RJ, Nowak KJ, Laing NG. Recent advances in understanding congenital myopathies [version 1; referees: 2 approved]. Vol. 7, F1000Research. F1000 Research Ltd; 2018.
3. Nix JS, Moore SA. What every neuropathologist needs to know: The muscle biopsy. Vol. 79, Journal of Neuropathology and Experimental Neurology. Oxford University Press; 2020. p. 719–33.
4. Laitila J, Wallgren-Pettersson C. Recent advances in nemaline myopathy. Vol. 31, Neuromuscular Disorders. Elsevier Ltd; 2021. p. 955–67.
5. Jungbluth H, Wallgren-Pettersson C, Laporte J. Centronuclear (myotubular) myopathy.

Vol. 3, Orphanet Journal of Rare Diseases. 2008.

1. Clarke NF, North KN. Congenital Fiber Type Disproportion-30 Years On [Internet]. Vol. 62, Journal of Neuropathology and Experimental Neurology. 2003. Available from: https://academic.oup.com/jnen/article/62/10/977/2916428
2. Maggi L, Scoto M, Cirak S, Robb SA, Klein A, Lillis S, et al. Congenital myopathies – Clinical features and frequency of individual subtypes diagnosed over a 5-year period in the United Kingdom. Neuromuscul Disord [Internet]. 2013;23(3):195–205. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2013.01.004
3. Akiyama C, Nonaka I. A follow-up study of congenital non-progressive myopathies.

Brain Dev. 1996;18(5):404–8.

1. Isaacson G, Drum ET. Difficult airway management in children and young adults with arthrogryposis. World J Otorhinolaryngol - Head Neck Surg [Internet]. 2018;4(2):122–

5. Available from: https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2018.04.003

1. Aghbolaghi AG, Lechpammer M. A rare case of centronuclear myopathy with DNM2 mutation: genotype phenotype correlation. Autops Case Reports. 2017;7(2):43–8.
2. Ockeloen CW, Gilhuis HJ, Pfundt R, Kamsteeg EJ, Agrawal PB, Beggs AH, et al.

Congenital myopathy caused by a novel missense mutation in the CFL2 gene.

Neuromuscul Disord. 2012 Jul;22(7):632–9.

1. Amburgey K, McNamara N, Bennett LR, McCormick ME, Acsadi G, Dowling JJ. Prevalence of congenital myopathies in a representative pediatric united states population. Ann Neurol. 2011;70(4):662–5.

### ANEXO A TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (TALE)

Olá, você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que tem como título

“Características Clínicas e Genotípicas em Indivíduos com Diagnóstico de Miopatia

Congênita em Centro de Referência em Doenças Neuromusculares da Bahia de 2014 a 2022”, realizada pelas pesquisadoras Juliana Silva de Almeida Magalhães, médica pediatra e neurologista infantil, e Ariele Amaral Alves, aluna do curso de Medicina da EBMSP.

Você foi convidado para participar dessa pesquisa por você ter sido diagnosticado com uma doença Miopatia Congênita. Assim como você, outras pessoas também têm essa doença, por isso queremos entender os sintomas (o que vocês sentem) são parecido.

Vamos utilizar algumas informações que seu/sua pai/mãe/avó já trouxe para o médico em outras consultas. Então, você não vai precisar vir mais vezes aqui, nem fazer novos exames. Também vamos estudar sobre a história da sua doença. Para isso, nós vamos precisar acessar suas informações médicas, que estão no prontuário/ficha de atendimento. Mas fique tranquilo. Você não vai ser identificado e todas as informações ficaram disponíveis apenas para os pesquisadores, armazenadas de forma segurança. Em caso de danos comprovadamente causados pela pesquisa, você terá direito a indenização.

Essa pesquisa é importante, pois queremos conhecer quem são os pacientes com essa doença, o que eles sentem e o que podemos fazer para melhorar o atendimento. Além disso, as informações coletadas vão contribuir para o conhecimento da doença e incentivar que mais estudos sejam feitos. Por isso, gostaríamos de contar com sua participação. Mas, fica tranquilo, caso você não queira participar, ninguém vai ficar chateado e não vamos mudar a forma que te atendemos. Você pode dizer “sim” agora e mudar de opinião depois e você também pode decidir não participar do estudo, mesmo que seus pais digam “sim”. Você decide.

Em caso de dúvidas sobre este estudo, você, seus pais ou responsáveis poderão perguntar para mim a qualquer momento, através do telefone (75) 98308-1329 ou por um e-mail para arielealves20.1@bahiana.edu.br. Dúvidas éticas ou fazer denúncias sobre a pesquisa ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (CEP-BAHIANA; Endereço: Av. Dom João VI, 274, Brotas, Salvador (BA) – CEP:

40.285-001; Fone: (71) 2101-1921 ou celular (71) 98383-7127 e email: cep@bahiana.edu.br.

Concordando em fazer essa pesquisa, você deve assinar ou colocar sua digital no campo abaixoem duas vias (cópias) iguais. Uma delas ficará com o pesquisador responsável e outra com paciente participante da pesquisa (você). Eu,

 , nascido em

 , aceito participar do estudo, que tem como título “Características Clínicas e Genotípicas em Indivíduos com Diagnóstico de Miopatia Congênita em Centro de Referência em Doenças Neuromusculares da Bahia de 2014 a 2022”. Declaro que fui devidamente informado (a), de maneira clara e objetiva, sobre os objetivos e riscos dessa pesquisa. Todas minhas dúvidas foram esclarecidas e sei que posso retirar minha participação a qualquer momento. Tendo meu responsável assinado esse documento, concordo em participar da pesquisa e recebi uma via do Termo de Assentimento Livre Esclarecido (TALE).

 Salvador, Bahia, de de .

Nome do responsável do paciente

Nome do paciente

Assinatura do pesquisador

### ANEXO B TERMO DE CONSENTIMENTIO LIVRE ESCLARECIDO (TCLE)

Para pais e responsáveis

Seu (sua) filho (a) está sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem como título “Características Clínicas e Genotípicas em Indivíduos com Diagnóstico de Miopatia Congênita em Centro de Referência em Doenças Neuromusculares da Bahia de 2014 a 2022”, realizado pelas pesquisadoras Juliana Silva de Almeida Magalhães, médica neurologista pediátrica, especialista em doenças neuromusculares e professora adjunta do Departamento de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) e Ariele Amaral Alves, aluna de Medicina da EBMSP.

O convite ocorreu diante acompanhamento dele (a) no Ambulatório de Doenças

Neuromusculares na Bahiana e ter sido diagnosticado com uma doença chamada de Miopatia Congênita, que apresenta um defeito na contração normal do músculo. Logo, queremos quantificar o número de pessoas com essas doenças e ver se há semelhança entre os nossos pacientes.

Essa pesquisa é importante para vermos, em geral, quem são os pacientes com essa doença, o que eles sentem e o que podemos fazer para melhorar o nosso atendimento, além de querermos obter mais conhecimento sobre a Miopatia Congênita. Além disso, as informações coletadas vão contribuir para o conhecimento da doença e incentivar que mais estudos sejam feitos. Para o desenvolvimento dessa pesquisa, queremos saber a idade, sexo, cor, cidade que mora, algumas características típicas da Miopatia Congênita, história médica e exames de sangue, de imagem e genético do paciente.

Para isso, precisamos acessar as informações médicas de seu/sua filho/filha, que estão no prontuário/ficha médica, mas só teremos acesso, caso concorde em participar. A participação da pesquisa é voluntária, cabendo aos responsáveis e ao paciente decidir isso. Caso não queira participar, garantimos nossa forma de agir com vocês não vai mudar. Nosso atendimento permanecerá o mesmo. Caso concordem participar da pesquisa, o responsável deverá autorizar e assinar um termo de consentimento, podendo ele(a) ou você retirar o consentimento e interromper sua participação a qualquer momento. Mesmo deixando de fazer parte do estudo, você vai ter o mesmo atendimento de quem está participando.

O risco da pesquisa é o vazamento de informações, porém garantimos que acesso às informações é restrito aos pesquisadores e o sigilo de todas as informações do paciente de acordo com as normas do Conselho Nacional de Saúde (CNS), na Resolução 466/12. Isso é tudo que pode identificar o paciente não vai ser divulgado para pessoas que não fazem parte da pesquisa. Logo, não haverá reconhecimento da paciente por outros, pois o nome ou o material que indique a participação não será liberado sem a autorização do responsável. Os resultados da pesquisa podem ser mostrados a vocês, caso queiram. Por 5 anos, os dados dessa pesquisa serão armazenados, sendo após esse período, destruídos. Em casos de danos comprovadamente causados pela pesquisa, o paciente terá direito a indenização.

Para a participação, não precisa pagar e nem receberá nada em troca financeiramente. Porém, se tiver alguma despesa por causa da pesquisa, nós nos comprometamos a te entregar o valor correspondente. Vale lembrar que com esse estudo esperamos ajudar novas pessoas com o mesmo problema e atender melhor os pacientes no futuro.

Em caso de dúvidas sobre esse estudo, vocês poderão consultar os pesquisadores responsáveis pelo telefone (75) 98308-1329 ou por um e-mail para arielealves20.1@bahiana.edu.br. Dúvidas éticas ou fazer denúncias sobre a pesquisa ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (CEP-BAHIANA; Endereço: Av. Dom João VI, 274, Brotas, Salvador (BA) – CEP: 40.285-001; Fone: (71) 2101-1921 ou celular (71) 98383-7127 e e-mail: cep@bahiana.edu.br.

Caso concorde participar da pesquisa, será necessário a assinatura no campo abaixo, concordando com a participação e autorizando acesso aos dados do prontuário. Esse termo (TCLE) encontra-se impresso em duas vias iguais, assinada em todas as folhas, sendo que uma ficará com o pesquisador responsável e a outra será entregue ao participante.

Eu, ,

responsável por (nome da criança) , aceito que meu filho/filha participe do estudo, que tem como título “Características Clínicas e Genotípicas em Indivíduos com Diagnóstico de Miopatia Congênita em Centro de Referência em Doenças Neuromusculares da Bahia de 2014 a 2022”. Declaro que fui devidamente informado (a), de maneira clara e objetiva, sobre os objetivos e riscos dessa pesquisa. Todas as minhas dúvidas foram esclarecidas e sei que posso retirar minha participação a qualquer momento. Recebi uma cópia deste termo de consentimento, li e concordo que meu filho/filha participe.

 Salvador, Bahia, de de .

Nome do responsável do paciente

Nome do paciente

Assinatura do pesquisador

### ANEXO C

