



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

CURSO DE MEDICINA

BLENDANTUNESCACIQUECURCINO DE EÇA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM ARTROGRIPOSE MÚLTIPLA
CONGÊNITA**

SALVADOR

2021

BLENDANTUNESCACIQUECURCINO DE EÇA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM ARTROGRIPOSE MÚLTIPLA
CONGÊNITA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para aprovação parcial do quarto ano de medicina.

Orientadora: Prof. Dra. Marcela Câmara

SALVADOR

2021

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus pais, Mônica e Gilvane, que sempre me ensinaram a seguir os meus sonhos e me incentivaram no caminho para me tornar uma boa médica.

AGRADECIMENTOS

Meu primeiro agradecimento será aos meus pais, Mônica e Gilvane, que nunca mediram esforços para me ajudar a concretizar esse sonho, que é cursar Medicina, que cuidam de mim e me incentivam todos os dias, mesmo de longe.

Ainda, agradeço a minha família, por todo o apoio, em especial a minha Tia Márcia, pelas palavras de conforto e carinho em momentos difíceis e a Tia Fernanda Miranda, por sempre me fazer acreditar no meu potencial.

Agradeço aos professores que me ajudaram a desenvolver esse trabalho, Profa. Marcela Câmara, Profa. Mary Gomes e Prof. Diego Rabelo, por compartilharem seus conhecimentos e serem tão pacientes e cuidadosos comigo.

Por fim e não menos importante, gostaria de agradecer a meus amigos: Ana Luiza Dutra, Carolina Magalhães, Clara Saffe, Beatriz Tejo, Christine Almeida, Júlia Vieira, Katheryne Carvalho, Amanda Vilas Boas, Raissa Barreto, Caio Lopes, Victor Ting, Roberto Santos, Gabrielle Almeida e Maria Cecília Ferraz que me apoiaram, fizeram com que a construção desse trabalho fosse mais tranquila e acreditaram em mim, dizendo que tudo daria certo.

A todos vocês, meu sincero obrigada.

RESUMO

Introdução: Artrogripose Múltipla Congênita (AMC) é um termo utilizado para definir um grupo heterogêneo de condições clínicas caracterizadas por contraturas múltiplas articulares observadas desde o nascimento em mais de 2 articulações do corpo. Os pacientes com AMC convivem com importantes limitações relacionadas a função e mobilidade das articulações que interferem diretamente nas suas atividades diárias e sociais. Entretanto, nenhum estudo avaliou o perfil epidemiológico dos pacientes acometidos por Artrogripose no Brasil e, por isso, se faz essencial analisar esses dados para a prevenção e promoção da saúde desses indivíduos e dos futuros doentes. **Objetivos:** Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes acometidos por Artrogripose com redução na funcionalidade, atendidos no ambulatório de doenças neuromusculares da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. **Métodos:** Estudo observacional do tipo transversal com indivíduos acompanhados no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do Centro de Neurociências, situado na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, Bahia. Os dados sociodemográficos e clínicos foram extraídos de prontuários médicos. A análise dos dados foi feita por estatística descritiva das variáveis para obtenção dos resultados. **Resultados:** Foram estudados 42 pacientes diagnosticados com AMC, sendo que 42,9% eram procedentes de grandes centros, como Salvador, 45,23% se autodeclaravam da cor branca, 25,57% foram encaminhados por Ortopedistas para acompanhamento no ambulatório, 85,7% possuíam o pé torto como principal manifestação clínica, 38,09% tinham 16 articulações acometidas por contraturas, 23,8% tinham histórico familiar positivo para a doença, 19,0% tinham diagnóstico etiológico de Miopatia Congênita ou Amioplasia, a maioria deles possuíam dados maternos positivos e condizentes com o surgimento das contraturas e 26,19% apresentaram complicações. **Conclusão:** Os resultados do presente estudo evidenciaram que o perfil epidemiológico dos pacientes acometidos por AMC na Bahia é compatível com o perfil mundial. A não adesão ao tratamento ou falta de diagnóstico pode significar progressão rápida da doença com diminuição da funcionalidade e qualidade de vida daquele paciente. Dessa forma, aponta-se para a necessidade de incentivo e crescimento das políticas de saúde no conhecimento e tratamento da AMC.

Palavras-Chave: Artrogripose. Articulações. Contraturas. Funcionalidade.

ABSTRACT

Introduction: Congenital Multiple Arthrogyrosis (AMC) is a term used to define a heterogeneous group of clinical conditions characterized by multiple joint contractures seen since birth in more than 2 joints in the body. AMC patients live with important limitations related to joint function and mobility that directly interfere with their daily and social activities. However, no study has evaluated the epidemiological profile of patients affected by Arthrogyrosis in Brazil and, therefore, it is essential to analyze these data for the prevention and promotion of the health of these individuals and future patients. **Objectives:** To describe the epidemiological profile of patients affected by Arthrogyrosis with reduced functionality, seen at the neuromuscular disease outpatient clinic of the Bahian School of Medicine and Public Health. **Methods:** Observational cross-sectional study with individuals followed up at the Neuromuscular Diseases Outpatient Clinic of the Neuroscience Center, located at the Bahiana School of Medicine and Public Health (EBMSP), Salvador, Bahia. Sociodemographic and clinical data were extracted from medical records. Data analysis was performed using descriptive statistics of the variables to obtain the results. **Results:** 42 patients diagnosed with AMC were studied, of which 42.9% were from large centers, such as Salvador, 45.23% declared themselves to be white, 25.57% were referred by orthopedists for follow-up at the outpatient clinic, 85, 7% had clubfoot as the main clinical manifestation, 38.09% had 16 joints affected by contractures, 23.8% had a positive family history for the disease, 19.0% had an etiological diagnosis of Congenital Myopathy or Amioplasmia, most of them had positive maternal data consistent with the appearance of contractures and 26.19% had complications. **Conclusion:** The results of the present study showed that the epidemiological profile of patients affected by AMC in Bahia is compatible with the worldwide profile. Failure to adhere to treatment or lack of diagnosis can mean rapid progression of the disease with decreased functionality and quality of life for that patient. Thus, it points to the need to encourage and grow health policies in the knowledge and treatment of AMC.

Keywords: Arthrogyrosis. Joints. Contractures. Functionality.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Fluxograma 1 – Mecanismos causadores da acinesia fetal	15
Fluxograma 2 - Protocolo de investigação em casos de Artrogripose	18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Procedência dos Pacientes Referentes a Amostra do Estudo. N = 42. Salvador – BA, março de 2021.	25
Tabela 2. Raça/cor dos Pacientes Referentes a Amostra do Estudo. N = 42. Salvador – BA, 2021.	26
Tabela 3. Dados Demográficos Referentes a Amostra do Estudo. N = 42. Março, 2021. Salvador – BA, 2021.	26
Tabela 4. Dados Clínicos Referentes a Amostra do Estudo. N = 42. Março, 2021. Salvador – BA, 2021.	27
Tabela 5. Número de articulações acometidas pelas contraturas dos Pacientes Referentes a Amostra do Estudo. N = 42. Salvador – BA, 2021.	28
Tabela 6. Diagnóstico Etiológico Referente a Amostra do Estudo. N = 42. Março, 2021 Salvador – BA, 2021.	29
Tabela 7. Dados Maternos Referente aos Pacientes da Amostra do Estudo. N = 42. Março, 2021 Salvador – BA, 2021.	30
Tabela 8. Número de Pacientes da Amostra do Estudo que apresentaram alterações nos exames complementares. Março, 2021. N = 42. Salvador – BA, 2021.	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AACD	Associação de Assistência à Crianças com Deficiência
AMC	Artrogripose Múltipla Congênita
CNVs	Variantes do número de cópias
CPK	Creatinino Fosfoquinase
DA	Artrogripose Distal
EBMSP	Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
ENMG	Eletroneuromiografia
CIF	Classificação Internacional de Funcionalidade
NGS	Sequenciamento da próxima geração
OMS	Organização Mundial da Saúde
RM	Ressonância Magnética
USG	Ultrassonografia
ZIKAV	Zika Vírus

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVO	12
3	REVISÃO DE LITERATURA	13
3.1	A Artrogripose e sua história	13
3.2	Da etiologia a manifestações clínicas	14
3.3	Do diagnóstico a associação com outras doenças	17
3.4	Da progressão ao tratamento	19
3.5	Acometimento da função	20
4	METODOLOGIA	22
5	RESULTADOS	25
6	DISCUSSÃO	32
7	CONCLUSÃO	37
	REFERÊNCIAS	38
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	43
	APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO DOS PAIS/RESPONSÁVEIS	47
	APÊNDICE C – TERMO DE ASSENTIMENTO	53
	ANEXO A – PARECER DO CEP	55

1 INTRODUÇÃO

Artrogripose Múltipla Congênita (AMC) é um termo utilizado para definir um grupo heterogêneo de condições clínicas caracterizadas por contraturas múltiplas articulares observadas desde o nascimento em mais de 2 articulações do corpo ¹. É um conceito descritivo para mais de 400 etiologias até o momento ². Independente da etiologia, a Artrogripose tem como causa comum e universal, a acinesia fetal que tende a ser mais grave, quanto mais precoce é a limitação dos movimentos fetais dentro do útero ³.

Estudos datados de 1841 marcam o ano em que a Artrogripose foi descrita pela primeira vez e, desde então, ela vem sendo delineada e pesquisada em diferentes países, evidenciando que a doença possui uma prevalência de um a cada 3000 nascidos vivos, sendo que o sexo masculino é o mais acometido ⁴. Dentro do universo das 400 etiologias que podem desencadear a Artrogripose, sabe-se que ao redor do mundo, mais de um terço das possíveis causas, são de origem genética ⁵. Outros possíveis motivos incluem doenças maternas, intercorrências gestacionais e doenças infecciosas, a exemplo da infecção congênita pelo Zika Vírus ⁶. Entre 2015 e 2016, diversos trabalhos demonstram esta realidade no Brasil, onde foi observado em uma série de crianças com microcefalia, 8% apresentavam Artrogripose associada, configurando-se como uma condição que leva a limitação na funcionalidade e aumento de mortalidade nestes pacientes acometidos por Zika ⁷.

Os pacientes com Artrogripose convivem com importantes limitações relacionadas a função e mobilidade das articulações que interferem diretamente nas suas atividades diárias e sociais ⁸. E por isso, grandes trabalhos destacam a complexidade da Artrogripose adicionada a importância de encará-la como uma considerável causa de mortalidade e encargos econômicos substanciais ⁹. Ressaltam, também, que nem todos os pacientes têm acesso ao acompanhamento individualizado e multidisciplinar indispensável para o desenvolvimento e pleno domínio das suas funções e bem-estar, dentro do cenário de suas limitações ¹⁰. Entretanto, nenhum estudo avaliou o perfil epidemiológico dos pacientes acometidos por Artrogripose no Brasil e, por isso, se faz essencial analisar esses dados para a prevenção e promoção da saúde desses indivíduos e dos futuros doentes.

2 OBJETIVO

Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes acometidos por Artrogripose com redução na funcionalidade, atendidos no ambulatório de doenças neuromusculares da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 A Artrogripose e sua história

A Artrogripose Múltipla Congênita (AMC) é o termo utilizado para descrever múltiplas contraturas articulares congênitas, observadas em 2 ou mais áreas do corpo e que podem estar associadas a outras anomalias estruturais, como a do sistema nervoso central ¹¹. Configurando-se como um sinal e não um diagnóstico, as contraturas podem ser causadas por mais de 400 etiologias descobertas até o momento^{3,12}. Como as contraturas podem envolver qualquer parte do corpo, limitando a amplitude dos movimentos, funcionalidade e independência do indivíduo, sua qualidade de vida será diretamente afetada caso eles não sejam tratados corretamente e a longo prazo³.

Apesar de ter sido relatada pela primeira vez por Otto em 1841, outro pesquisador, Neil Gordon encontrou e descreveu o caso de uma criança do sexo feminino com 8 anos de idade residente da cidade de Norwich, Inglaterra no ano de 1156 que apresentava, desde o seu nascimento, deformidades em mãos e pés, com presença de contraturas em outras localidades do corpo que limitava a deambulação e exercício de atividades cotidianas, caracterizando um possível quadro de Artrogripose em tempos mais remotos do que se acreditava que ela teria surgido ¹³. Ainda, o Museu do Louvre, em Paris, França abriga, como uma de suas obras, uma pintura datada do século XVII, chamada de “The Clubfoot”, que retrata uma criança, no ano de 1642, que possuía características físicas compatíveis com amiotrofia, uma das condições mais comuns associadas a Artrogripose ¹⁴. Por definição, a Artrogripose Múltipla Congênita (AMC) configura-se como um grupo de indivíduos que nascem com múltiplas contraturas em suas articulações e em várias áreas do corpo, configurando-se não como um diagnóstico, mas sim, como um sinal de diversas etiologias ¹⁵. Porém, na prática, essas contraturas são responsáveis por acometer a integridade da função motora, predispondo o paciente a possíveis imobilizações dos membros e, conseqüentemente, prejudicando o pleno desenvolvimento de uma vida independente e saudável ¹⁶.

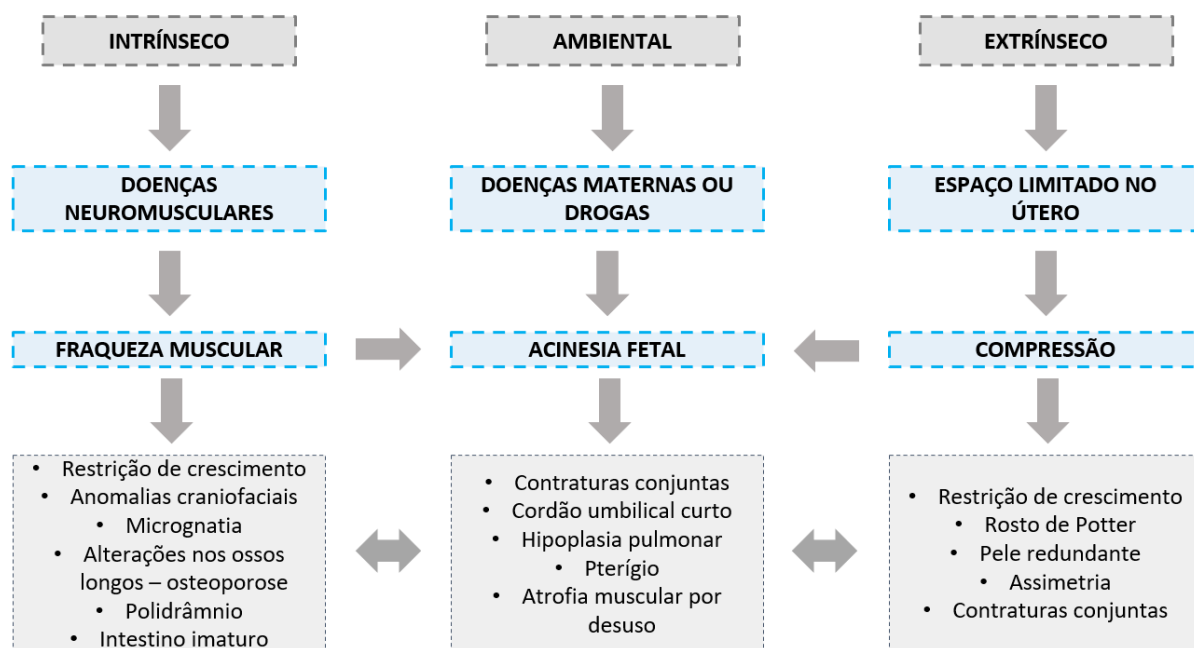
Na década de 1960, a prevalência da Artrogripose na Escócia era de 1 em 56.000 nascidos vivos enquanto que entre os anos de 1979 a 1994, na Suécia, a prevalência dessa doença aumentou para 1 a cada 5.100 nascidos vivos, evidenciando que o

diagnóstico para detecção de novos casos de Artrogripose vem sendo feito com mais eficácia ao redor do mundo com o passar do tempo ¹⁷⁻¹⁹. Diversos trabalhos mostraram que a Amioplastia é o tipo de AMC mais comum. Darin et al, em uma descrição de série de casos, encontrou 34% de pacientes com Artrogripose com envolvimento do Sistema Nervoso Central e 18% apresentaram envolvimento neuromuscular ¹⁷. A maioria dos estudos também relatam que a Artrogripose geralmente está associada a outras doenças e que, quando isso acontece, a mortalidade é alta ¹⁹.

3.2 Da etiologia a manifestações clínicas

A etiologia da Artrogripose é multifatorial e todas elas possuem uma causa comum, a acinesia fetal. Na acinesia fetal, não há movimento suficiente das articulações durante a gravidez para permitir o desenvolvimento normal do feto ¹⁰. Quanto mais tempo o feto permanecer em acinesia, mais graves serão as contraturas e essa diminuição do movimento pode estar relacionada a anormalidades neuropáticas e musculares, aumento de tecido conjuntivo ao redor das articulações, desuso e atrofia dos músculos e superfícies articulares anormais ²⁰. O fluxograma 1 evidencia as etiologias relacionadas a Artrogripose que podem ser divididas em fatores intrínsecos que evidenciam alterações relacionadas ao feto não se desenvolver adequadamente ou fatores extrínsecos e ambientais que englobam diferentes condições para além do feto em si ²¹.

Fluxograma 1 – Mecanismos causadores da acinesia fetal.



Fonte: Adaptado de “Arthrogryposis (multiple congenital contractures): Diagnostic approach to etiology, classification, genetics, and general principles”, 2014.

As anormalidades referentes aos movimentos fetais podem ser identificadas no exame de Ultrassonografia durante o pré-natal aproximadamente na 8ª semana de gestação, porém é mais comum que as contraturas da Artrogripose sejam identificadas primeiro no segundo trimestre da gravidez por ter uma maior facilidade de visualização²². O incentivo a realização do pré-natal e ao acompanhamento após o nascimento é de suma importância, já que aproximadamente 60% dos diagnósticos etiológicos da Artrogripose são feitos antes dos 2 anos de idade¹⁰.

Como a AMC possui um universo complexo em que seus pacientes abrangem diversas apresentações, cada autor a classifica de maneira diferente, tentando englobar em cada categoria sua heterogeneidade, sempre se baseando no fenótipo e em exames complementares¹².

Em 1981, a pesquisadora Hall sugeriu uma divisão pragmática da Artrogripose em três categorias, o tipo I que engloba o acometimento apenas dos membros; tipo II que evidencia o envolvimento dos membros e outras áreas do corpo ou sistemas; e tipo III que abrange o mau funcionamento do sistema nervoso central ou associado ao comprometimento cognitivo, sendo que classificação continua sendo utilizada por diversos autores como uma base do protocolo de investigação da doença¹⁰.

Em 2009, Bamshad, revisitando a antiga classificação, evidenciou que para a divisão e possível estabelecimento de um diagnóstico diferencial, é importante primeiro constatar se o doente tem função neurológica normal, visto na Amioplastia e na Artrogripose Distal e, por outro lado, um exame neurológico anormal indica que um elevado grau de acinesia fetal gerado por anormalidades no sistema nervoso central ou periférico, principalmente distúrbios musculares primitivos, caracterizando anomalias na estrutura ou função muscular⁶. A amioplastia é reconhecida pelo posicionamento característico no período neonatal, contraturas simétricas e tecido muscular hipoplásico que pode ser substituído por tecido adiposo e fibroso, sua fisiopatologia ainda é desconhecida, porém suspeita-se de falta de maturação das células do corno anterior da medula espinhal pelo prejuízo na circulação sanguínea do feto no início da gravidez²³. Já a Artrogripose Distal, é um grupo formado por dez síndromes autossômicas dominantes na qual se caracteriza por contraturas articulares distais, acometendo principalmente mãos e pés, limitando a movimentação dos mesmos e sem relação com doenças musculares primárias^{12,24}.

Já em 2019, em uma reavaliação das diversas formas de classificação da Artrogripose, a pesquisadora Judith Hall evidencia que não existe uma classificação única que consiga abordar todas as diferentes etiologias da doença porém, destaca que além da distinção entre as características individuais do paciente associada a classificação específica como Amioplastia, Artrogripose Distais, Síndromes do Pterígio, dentre outras, é de suma importância que os médicos detectem sinais físicos únicos e incomuns que serão úteis na identificação de distúrbios específicos e possível classificação da etiologia daquele paciente²¹.

Ainda, como as Doenças Neuromusculares associadas a Artrogripose são muito frequentes, foi-se criada uma classificação que não inclui os fatores maternos responsáveis por contribuir para a acinesia fetal, mas que evidencia e divide as etiologias musculares em: neuropáticas, incluindo anormalidades estruturais e funcionais dos nervos; miopáticas, incluindo anormalidades estruturais e funcionais do músculo, bem como distúrbios metabólicos que afetam o músculo; anormalidades da junção neuromuscular; problemas do tecido conjuntivo, incluindo tendões, articulações e até ossos; displasia e deficiências de mielina; anormalidades do sistema nervoso central, incluindo anomalias estruturais do cérebro e da medula espinhal; e erros metabólicos / inatos que afetam o movimento fetal^{21,25}.

Porém, como as etiologias extrínsecas e ambientais também são responsáveis por um número considerável de casos, autores como Judith Hall e Neil Gordon defendem sua consideração na classificação da etiologia ^{3,13}. Fatores como: Comprometimento vascular, que privam estruturas vitais como cérebro, músculos e osso de oxigênio e, conseqüentemente, comprometem o seu desenvolvimento; Doenças maternas como Diabetes Mellitus, Esclerose Múltipla, Miastenia Gravis, infecções (Toxoplasmose, Rubéola, Varicela), toxinas e drogas (álcool, misoprostol, fenitoína, cocaína) tem relação direta com o desenvolvimento de contraturas congênitas nos bebês; Anormalidades do ambiente uterino incluindo quaisquer distúrbios relacionados a limitação mecânica dos movimentos fetais, como gravidez múltipla, oligodrâmnio, útero bicorno, tumores sólidos e fibrose uterina; e uso de medicamentos como Citotec, na tentativa de interrupção da gravidez, também são responsáveis pelo desenvolvimento de contraturas ^{3,8,26}.

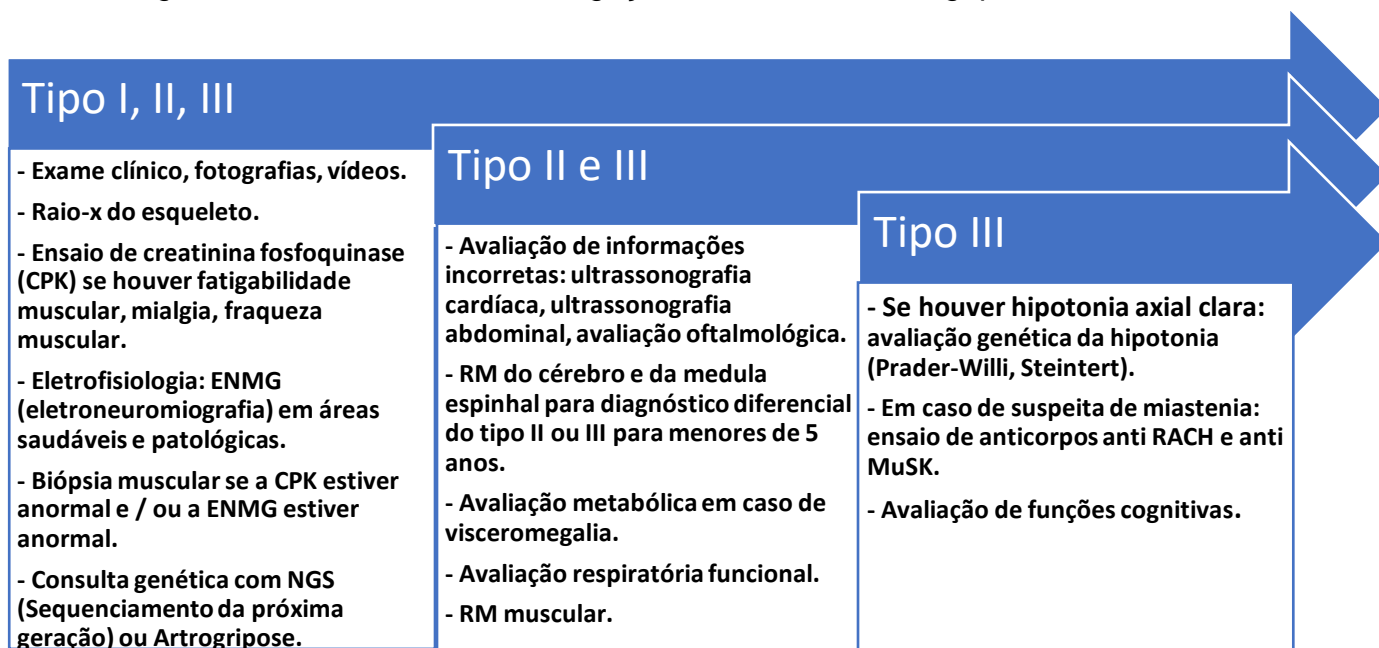
Embora a terceira Conferência Internacional de Artrogripose tenha exigido o desenvolvimento de um sistema de classificação único, o campo médico atual ainda parece estar em transição em que não existe um sistema de classificação totalmente abrangente para a AMC, mas várias abordagens diferentes que geralmente se sobrepõem ²⁷. Para avançar, será necessária uma colaboração multidisciplinar, bem como o envolvimento de pesquisadores, clínicos e famílias da AMC a fim de ser possível que um sistema de classificação atenda a todas essas necessidades ²¹.

3.3 Do diagnóstico a associação com outras doenças

A suspeita de AMC começa quando uma posição anormal das articulações ou diminuição do movimento fetal são percebidos na Ultrassonografia (USG) durante a realização do pré-natal, embora muitos diagnósticos sejam feitos após o nascimento, não detectados no USG de rotina ⁶. A partir dessa suspeita, é necessário estabelecer o diagnóstico etiológico da doença através de uma avaliação abrangente e atenciosa do histórico materno, de gravidez passadas e partos, pré-natal, além do histórico familiar integral de três gerações, exame físico completo e focado nas articulações acometidas associado a um exame neurológico detalhado. Adicionado as informações iniciais, exames complementares como: Laboratoriais mais específicos, a fim de

avaliar a fraqueza generalizada, a quantidade e condição da massa muscular, se há algum indício de infecção e integridade do material genético; Ressonância Magnética (RM) será utilizada para diagnóstico de acometimentos cerebrais como microcefalia e ventriculomegalia e informações adicionais sobre as contraturas, escoliose e atrofia musculares; Radiografia para analisar as anormalidades ósseas; Série de fotos e vídeos do paciente em diversas posições, ao longo do tempo e em diferentes idades a fim de avaliar a evolução e progressão da doença, são de fundamental importância para entendimento do quadro clínico, planejamento de intervenções cirúrgicas e tratamento do paciente ^{5,28}. O fluxograma 1 evidencia um protocolo que descreve as diferentes investigações a serem realizadas para um determinado diagnóstico etiológico de Artrogripose, de acordo com o tipo clínico (I, II, III), a fim de padronizar as práticas profissionais ¹⁰. Outros exames diagnósticos como estudos eletrofisiológicos, exames patológicos e sequenciamento de genes são úteis na determinação de um diagnóstico diferencial ².

Fluxograma 2 – Protocolo de investigação em casos de Artrogripose.



Fonte: Adaptado de “Arthrogryposis in children: Etiological assessments and preparation of a protocol for etiological investigations”, 2018.

Caracterizada pelo grande impacto na saúde pública brasileira no ano de 2015, a Infecção pelo Zika Vírus (ZIKAV) se espalhou pela Região Nordeste, atravessando a barreira placentária das mulheres grávidas e causando danos irreversíveis aos bebês ^{29,30}. Evidenciada pelas anormalidades cerebrais graves e complexas, como a

microcefalia, o ZIKAV possui um espectro variado de manifestações que incluem desde a diminuição do tecido cerebral com calcificações subcorticais, hipertonia, danos na região posterior dos olhos, convulsões, síndromes piramidais/extrapiramidais até malformações congênitas, principalmente a Artrogripose ^{30,31}. Quando se trata da relação entre a Síndrome do ZIKAV com Artrogripose, 70 a 80% dos pacientes irão apresentar anormalidades neurológicas e no desenvolvimento neuropsicomotor, além das contraturas congênitas ³². E é devido à complexidade e alta prevalência no nosso país, que a Associação de Assistência a Crianças com Deficiência (AACD) localizada na cidade de Recife – Brasil, vem se tornado um centro de referência em cuidado crianças diagnosticadas com Artrogripose devido a infecção pelo ZIKAV e estimulação do desenvolvimento de estudos a fim de atenuar os efeitos da doença na vida dos portadores ⁷.

3.4 Da progressão ao tratamento

Assim que se estabelecer o diagnóstico de AMC, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que no primeiro atendimento, os domínios da estrutura e funções do corpo, atividades e participação sejam avaliados, conforme descrito na Classificação Internacional de Funções da Organização Mundial da Saúde (OMS) – Crianças e Jovens (CIF-CY) ³³. Como no primeiro ano de vida o paciente tem um alto índice de recuperação dos sintomas e das intervenções, o tratamento deve ser iniciado o mais precoce possível, de preferência, nas primeiras horas de vida a fim de se obter melhores resultados, sendo continuado ao longo da infância e adolescência ². O tratamento da intervenção cirúrgica ortopédica com alargamento, posicionamento e tala aliado a fisioterapia diária intensiva focando no treinamento funcional, aumentam a mobilidade articular e a força muscular do portador de AMC ^{24,34}. Quanto ao prognóstico, ele depende da classificação, mas geralmente, como as contraturas não são progressivas, elas melhoram com a fisioterapia, porém, em casos mais graves, mesmo após a correção cirúrgica, elas tendem a se repetir ²⁴. Portanto, devido à complexidade dos sintomas, uma equipe multidisciplinar composta por médicos neurologistas, neuropediatras, geneticistas, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, psicólogos e familiares são essenciais para estabelecimento do diagnóstico precoce, rede de cuidado diário e instalação do tratamento adequado que objetiva restaurar a

capacidade de cuidados pessoais, mobilidade, deambulação funcional e qualidade de vida em longo prazo, sendo específico para cada indivíduo e trazendo resultados satisfatórios com um perfil de risco aceitável para os portadores de Artrogripose ^{5,6}.

3.5 Acometimento da função

Na população adulta, estudos destacam que a rotina diária dos portadores é constantemente afetada pela fraqueza muscular e deformidades articulares causadas pela Artrogripose³⁵. Domínios como a saúde mental, física e social vão sendo comumente alterados desde a infância até a vida adulta, porém, nessa faixa etária, a dor nas articulações se configura como maior empecilho para uma vida independente, mobilidade global das articulações e funcionalidade dos membros³⁵⁻³⁷. Por isso, a Classificação Internacional de Funcionamento (CIF) ressalta que, nos pacientes adultos, uma boa qualidade de vida que otimiza a função e minimiza a incapacidade é pautada na interação entre as estruturas e funções corporais do indivíduo, atividade, participação, fatores ambientais e pessoais, porém, essa plena realidade nem sempre está presente no cotidiano dos portadores de AMC ³⁸.

Na população pediátrica, o objetivo de garantir uma boa qualidade de vida a longo prazo também é focado no aumento progressivo da independência, principalmente na deambulação, já que é na infância ela se desenvolve e necessita de tratamento precoce e acompanhamento eficaz para acontecer ³⁹. As crianças portadoras de AMC são acompanhadas em centros especializados, porém a transição para a vida adulta ainda possui muitos obstáculos e configura-se como uma caminhada árdua a fim de aperfeiçoar a amplitude de movimentos, deambulação, funcionalidade dos membros e melhorar a qualidade de vida ³⁶.

Ainda, além das limitações funcionais e/ou intelectuais que interferem em sua vida diária, é importante destacar a forma como o paciente e a sua família se sentem em relação as circunstâncias que a doença proporciona ^{36,40}. Diversos estudos analisaram a função e qualidade de vida separadamente em jovens e crianças portadores de AMC e demonstraram que por mais que os escores relacionados as funções físicas e escolares dos doentes sejam inferior ao de pessoas normais, os escores de satisfação dos pais com a qualidade de vida dos mesmos vem se elevando a cada pesquisa ³⁶. Por mais que existam limitações, muitos pacientes são instruídos,

tem ocupações e um certo grau de independência e são devido a fatos como esse que a Artrogripose Múltipla Congênita vem sendo cada vez mais pesquisada e menos limitante na vida dos doentes ⁴⁰.

4 METODOLOGIA

4.1. Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo com dados secundários, observacional, tipo transversal, descritivo, recorte de um projeto de tese em andamento titulado por “Caracterização clínica, morfológica e molecular das Artrogriposes Múltiplas de causa Neuromuscular”, da doutoranda Marcela Câmara Machado Costa, vinculado ao programa de Patologia experimental da Fiocruz/Bahia.

4.2. Local e Período do Estudo

O estudo aconteceu no Bahiana Saúde, no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do Centro de Neurociências, vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS), pertencente à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, na cidade de Salvador, Bahia, no intervalo de tempo de seis meses. O Centro de Neurociências presta atendimento a pacientes de todo o Estado da Bahia para diagnóstico e tratamento de Doenças neuromusculares, HTLV e Epilepsia. O ambulatório de Doenças Neuromusculares atende pacientes com doenças neuromusculares distintas, é composto por uma equipe multidisciplinar composta por neurologistas, neuropediatras, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, psicólogo, enfermeiros e nutricionista, para uma abordagem holística e multidisciplinar deste grupo de doenças.

4.3 População Estudada

4.3.1 População alvo e acessível

A população alvo do estudo foram os pacientes com diagnóstico clínico de Artrogripose Múltipla Congênita atendidos no ambulatório de doenças neuromusculares do Bahiana Saúde.

4.3.2 Critérios de Inclusão e de exclusão

Os pacientes incluídos foram aqueles com diagnóstico clínico de Artrogripose, de todas as etiologias e aqueles em investigação de etiologia das contraturas articulares, de qualquer faixa etária, que possuem limitações funcionais, comportamentais e/ou intelectuais com alterações na qualidade de vida devido à doença. O estudo não teve critérios de exclusão.

4.3.3 Amostra

A amostra do estudo é caracterizada como de conveniência, uma vez que foi utilizado o número de pacientes com Artrogripose atendidos no ambulatório de doenças neuromusculares totalizando 42 pacientes.

4.3.4 Fonte de dados

As informações para realização do estudo relativas ao perfil epidemiológico dos pacientes acometidos por AMC são de origem secundária e obtidas através da coleta de dados de prontuários dos pacientes atendidos no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do Bahiana Saúde.

4.4 Coleta de dados

A coleta foi realizada através da análise do prontuário do paciente no qual foi convocado para o estudo no dia do atendimento virtual ou presencial com a equipe multidisciplinar do ambulatório e permitiu o acesso as informações. Os dados foram inseridos e organizados no programa Excel, em forma de planilha para futura análise e discussão. Todos os pacientes participaram do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A) e/ou Termo de Consentimento dos Pais/Responsáveis (Apêndice B) e/ou do Termo de Assentimento (Apêndice C) a depender de cada caso.

4.5 Variáveis

- Procedência
- Raça/Cor
- Serviço de origem
- Sexo
- Idade
- Apresentações clínicas
- Casos semelhantes na família
- Diagnósticos etiológicos
- Dados maternos
- Exames complementares
- Complicações

4.6 Plano de Análise

Os dados foram transferidos da planilha Excel para serem processados e analisados no Software Estatístico SPSS (Statistical Package for Social Science), versão 21.0 da Plataforma Windows. Foram realizadas análises descritivas, utilizando-se tabelas com número absoluto (n) e frequência relativa (%) para variáveis categóricas. Foi utilizada medidas de tendência central e de dispersão para expressar a variável quantitativa idade. Para verificar o tipo de distribuição (se normal ou não normal), utilizou-se os testes Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. Assim a variável idade foi expressa por mediana +/-, intervalo interquartil (IQ) por ter apresentado distribuição não normal.

4.7 Aspectos éticos

Esse projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), no qual foi aprovado através do CAAE de número 48551015.3.0000.0049 e parecer de número 1510521 (Anexo A) obedecendo rigorosamente a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde que respalda as pesquisas com seres humanos associada ao desenvolvimento e engajamento ético, inerente ao progresso científico e tecnológico.

5 RESULTADOS

No Ambulatório de Doenças Neuromusculares da EBMSp, foram identificados 42 pacientes receberam o diagnóstico de Artrogripose Múltipla Congênita (AMC) e que apresentam alteração funcional. A amostra final do estudo incluiu os 42 pacientes que atendiam aos critérios de inclusão. Não foram excluídos pacientes pelos critérios de exclusão.

Os pacientes são procedentes de diversas regiões do estado de acordo com a Tabela 1, sendo que Salvador e Salgueiro foram as cidades que possuem o maior número de pacientes com 18 casos (42,9%) e 4 casos (9,5%) respectivamente.

Tabela 1. Procedência dos Pacientes Referentes a Amostra do Estudo. N = 42. Salvador – BA, março de 2021.

Procedência	n de pacientes	n de pacientes em %
Salvador	18	42,9
Salgueiro	4	9,5
Simões Filho	1	2,4
Itiúba	1	2,4
Dias D'ávila	1	2,4
Feira de Santana	3	7,1
Irecê	1	2,4
Estância	1	2,4
Valente	1	2,4
Barrocas	2	4,8
Alagoinhas	1	2,4
Campo Formoso	1	2,4
Oliveira dos Brejinhos	1	2,4
Caldeirão	1	2,4
Jacobina	1	2,4
Jaguaquara	1	2,4
Juazeiro	1	2,4
Jaguaribe	1	2,4
Procedência Desconhecida	1	2,4
18 variáveis	42 pacientes	

Fonte: Elaboração Própria

Os dados referentes a raça/cor dos 42 pacientes estão reunidos na Tabela 2, sendo que a cor branca e parda foram as mais prevalentes com 19 autodeclarados (45,23%) e 18 autodeclarados (42,85%), respectivamente.

Tabela 2. Raça/cor dos Pacientes Referentes a Amostra do Estudo. N = 42. Salvador – BA, 2021.

Raça/cor	n de pacientes	n de pacientes em %
Branca	19	45,23
Parda	18	42,85
Preta	5	11,90
3 raças	42 pacientes	

Fonte: Elaboração Própria

Os 42 pacientes foram encaminhados para avaliação pelos especialistas reportados pelos: 12 casos (28,57%) encaminhados pela Ortopedia, 10 (23,8%) pela Genética, 5 (11,9%) pelo Neuropediatra, 6 (14,28%) pela Fisioterapia, 1 (2,38%) pela Neurologia, 1 (2,38%) pela Cardiologia, 4 (9,52%) pela Pediatria, 1 (2,38%) de forma espontânea e 2 (4,76%) não lembram.

Os dados demográficos estão reunidos na Tabela 3. Na população da amostra, 21 (50%) pacientes eram do sexo masculino e 21 (50%) eram do sexo feminino. A mediana da idade dos pacientes foi de 4,0 (IQ 1 e 12).

Tabela 3. Dados Demográficos Referentes a Amostra do Estudo. N = 42. Março, 2021. Salvador – BA, 2021.

Variáveis Demográficas	n	
Sexo n (%)		
Masculino	21	50,0
Feminino	21	50,0
Idade * (IQ 25 – 75)	42	4,0 (1 – 12)
2 variáveis demográficas	42 pacientes	

Fonte: Elaboração Própria

Legenda: *idade em anos. IQ = Intervalo Interquartil

Os dados clínicos referentes a amostra estão reunidos na Tabela 4. Evidencia-se que a contratura mais frequente foi o pé torto, presente em 36 pacientes (85,7%), seguido

das alterações em mãos, que acomete 29 pacientes (69,0%) e, em terceiro lugar, a luxação de quadril, documentada em 25 pacientes (59,5%).

Tabela 4. Dados Clínicos Referentes a Amostra do Estudo. N = 42. Março, 2021. Salvador – BA, 2021.

Variáveis Clínicas	n	n (%)
Hipotonia		
Sim	20	47,6
Não	22	52,4
Fossetas		
Sim	11	26,2
Não	31	73,8
Pé torto		
Sim	36	85,7
Não	6	14,3
Luxação quadril		
Sim	25	59,5
Não	17	40,5
Alterações em coluna vertebral		
Sim	19	45,2
Não	23	54,8
Dismorfias faciais		
Sim	22	52,4
Não	20	47,6
Contraturas em cotovelos		
Sim	17	40,5
Não	25	59,5
Contraturas em punhos		
Sim	11	26,2
Não	31	73,8
Contraturas em joelhos		
Sim	23	54,8
Não	19	45,2
Alterações em mãos		
Sim	29	69,0
Não	13	31,0
Palato alto		
Sim	27	64,3
Não	15	35,7

Variáveis Clínicas (continuação)	n	n (%)
Disfagia		
Sim	7	16,7
Não	35	83,3
Microcefalia		
Sim	4	9,5
Não	38	90,5
Escoliose		
Sim	18	42,9
Não	24	57,1
Alterações cognitivas		
Sim	9	21,4
Não	33	78,6
16 variáveis clínicas	42 pacientes	

Fonte: Elaboração Própria

O número de articulações acometidas pelas contraturas estão descritas na Tabela 5. Constata-se que a maioria dos pacientes, totalizando o número de 16 (38,09%) possuem o número de 4 articulações acometidas por contraturas seguidos pelo número 7 pacientes (16,66%) que possuem tanto 8 e 10 articulações acometidas.

Tabela 5. Número de articulações acometidas pelas contraturas dos Pacientes Referentes a Amostra do Estudo. N = 42. Salvador – BA, 2021.

Número de articulações	n de pacientes	n de pacientes em %
0	1	2,38
3	2	4,76
4	16	38,09
5	1	2,38
6	5	11,90
7	2	4,76
8	7	16,66
10	7	16,66
14	1	2,38
8 variantes de articulações	42 pacientes	

Fonte: Elaboração Própria

Dez pacientes (23,80%) apresentaram histórico familiar desta patologia, sendo que todos eles possuem parentesco de 1º grau.

A investigação complementar evidenciou os diagnósticos etiológicos relacionados à AMC encontrados na amostra, descritos na Tabela 6. Sendo o mais prevalente, com 8 casos (19%) a Miopatia congênita, seguida pela Amioplastia também com 8 casos (19,0%) e AMC central com 6 casos (14,3%).

Tabela 6. Diagnóstico Etiológico Referente a Amostra do Estudo. N = 42. Março, 2021 Salvador – BA, 2021.

Diagnósticos Etiológicos/ Fenótipos	n	n (%)
Miopatia Congênita	8	19,0
Síndrome de Beals	3	7,1
Amioplastia	8	19,0
DMC	3	7,1
AMC por causa neurogênica	1	2,4
Freeman-Sheldon	1	2,4
Steinert congênito	1	2,4
AMC central	6	14,3
Ehrles Danlos	1	2,4
Regressão caudal	1	2,4
Escobar	1	2,4
Neuropatia	2	4,8
Artrogripose distal	2	4,8
Amioplastia MMII	2	4,8
Artrogripose de MMII	1	2,4
Diagnóstico não conhecido/suspeito	1	2,4
16 diagnósticos	42 pacientes	

Fonte: Elaboração Própria

Legenda: DMC: Distrofia Muscular Congênita; AMC: Artrogripose Múltipla Congênita.

Como se trata de uma doença congênita, os dados maternos são importantes na história do paciente. A tabela 7 descreve alguns desses dados. Evidenciando que o parto cesariano ocorreu na maioria dos pacientes totalizando 19 casos (45,2%), seguido do parto vaginal que ocorreu em 18 casos (42,9%). Além disso, 40 mães de pacientes (95,5%) não possuíam doença materna, sendo que a única mãe de paciente que possuía (2,4%) era portadora de Diabetes Mellitus Gestacional. Em 28 casos (66,7%), as mães dos pacientes acometidos por AMC não tiveram intercorrências durante a gravidez e 12 delas (28,6%) tiveram. Quanto aos movimentos fetais, 22

mães (52,4%) tiveram os movimentos fetais interrompidos durante a gestação, assim como 9 mulheres (21,7%) apresentaram alterações na USG, 6 (14,3%) utilizaram alguma medicação que interferiu no desenvolvimento do feto, 6 (14,3%) fizeram uso de álcool durante a gestação, 9 (21,4%) tinham sofrido aborto prévio e nenhuma mãe (0,00%) fez uso de drogas durante a gestação.

Tabela 7. Dados Maternos Referente aos Pacientes da Amostra do Estudo. N = 42. Março, 2021 Salvador – BA, 2021.

Variáveis maternas	n	n (%)
Tipo de parto		
Vaginal	18	42,9
Cesariano	19	45,2
Fórceps	1	2,4
Não soube informar	4	9,5
Doença materna prévia		
Sim	1	2,4
Não	40	95,5
Não soube informar	1	2,4
Intercorrências durante a gravidez		
Sim	12	28,6
Não	28	66,7
Não soube informar	2	4,8
Movimentos fetais		
Presentes	22	52,4
Não presentes	17	40,5
Não soube informar	3	7,1
USG alterado		
Sim	9	21,7
Não	30	71,4
Não soube informar	3	7,1
Uso de medicação		
Sim	6	14,3
Não	33	78,6
Não soube informar	3	7,1
Uso de álcool		
Sim	6	14,3
Não	35	83,3
Não soube informar	1	2,4
Aborto prévio		
Sim	9	21,4
Não	31	73,8
Não soube informar	1	2,4

Variáveis maternas (continuação)	n	n (%)
Uso de drogas		
Sim	0	0,0
Não	41	97,6
Não soube informar	1	2,4
9 variáveis maternas	42 pacientes na amostra	

Fonte: Elaboração Própria

Outros exames complementares foram realizados para auxiliar o diagnóstico e a quantidade de pacientes que apresentaram alterações estão descritos na Tabela 7. Evidencia-se que dentre os exames citados, que o Ecocardiograma estava anormal 28 pacientes (66,7%) e Biópsia muscular alterada em 18 casos (42,9%).

Tabela 8. Número de Pacientes da Amostra do Estudo que apresentaram alterações nos exames complementares. Março, 2021. N = 42. Salvador – BA, 2021.

Exames complementares	n	n (%)
Eletroneuromiografia	14	33,3
Biópsia muscular	18	42,9
CPK	5	11,9
Ecocardiograma	28	66,7
Sorologia	10	23,8
RM de crânio	12	28,6
RM de coluna	4	9,5
Ultrassonografia de abdômen	19	45,2
Espirometria	7	16,7
RX de coluna	13	31,0
TC de crânio	1	2,4
11 exames	42 pacientes na amostra	

Fonte: Elaboração Própria

Legenda: RM: Ressonância magnética.

Por fim, 11 pacientes (26,19%) apresentaram alguma complicação, como por exemplo, indicação de gastrostomia e traqueostomia, que impactam diretamente na sua qualidade de vida e representam importantes desfechos causados pela Artrogripose.

6 DISCUSSÃO

O estudo revelou que os casos de Artrogripose Múltipla Congênita residentes no estado da Bahia possuíam as características clínicas, sociodemográficas e familiares de acordo com o perfil mundial em relação á maioria das variáveis analisadas, espacialização com distribuição heterogênea e focalizada nos grandes centros urbanos.

É verificado no cenário da Artrogripose a nível internacional, existem variações na prevalência de casos entre os países, devido a oscilação de recursos e profissionais disponíveis para o diagnóstico da Artrogripose ¹⁹. Essa oscilação também é percebida dentro do estado da Bahia, quando grandes centros como Salvador, possuem uma maior prevalência de casos da doença (49,2%) em relação as cidades do interior.

Neste estudo, comprovou-se que a cor branca (45,23%) e parda (42,85%) predominaram nos pacientes acometidos pela doença, porém, não foram encontrados estudos que discuta essa variável em outra população.

Como a Artrogripose Múltipla Congênita afeta diretamente o tecido conjuntivo e ósseo e são, principalmente, de origem genética ³⁵, os profissionais que mais receberam encaminhamentos dos pacientes acometidos foram os ortopedistas (28,57%) e geneticistas (23,8%). O acompanhamento individualizado e a longo prazo baseado em cirurgias ortopédicas para alívio de dor e correção de contraturas, mobilização de membros com próteses, análise genética para descoberta da etiologia e planejamento familiar são essenciais no desenvolvimento de um olhar holístico sobre esse paciente e a sua família ²⁴. Por mais que essas duas sejam as especialidades com mais encaminhamentos, todos os pacientes são submetidos a uma avaliação multidisciplinar, já que a doença possui repercussões sistêmicas importantes que afetam diretamente a qualidade de vida do doente ^{5,39}.

Verificou-se que os casos de Artrogripose foram distribuídos igualmente entre o sexo feminino (50,0%) e o masculino (50%) dentro dessa amostra. Os estudos realizados no âmbito mundial, ao mesmo tempo em que evidencia o sexo masculino como a maior prevalência dentro dessa patologia ⁴, outros mostram que o sexo feminino e

masculino pode ser igualmente afetado, confirmando o resultado revelado nessa amostra do estudo ⁴¹.

Sendo a Artrogripose uma doença congênita, o bebê já nasce com as características clínicas da doença ¹³. A longevidade do paciente varia de acordo com a gravidade dos sintomas e adesão ao tratamento multidisciplinar portanto, como foi observado nessa amostra (4,0, [IQ:1-12]), não se tem como precisar uma idade padrão para desenvolvimento de sintomas ou início da doença, uma vez que a individualidade é uma característica muito marcante da Artrogripose Múltipla Congênita ⁴⁰.

As características clínicas referentes a Artrogripose são inúmeras e a sua manifestação depende da etiologia, do ambiente e da particularidade de cada indivíduo ⁴². As duas etiologias mais comuns, Amioplastia e Artrogripose distal apresentam como sintomas/sinais as deformidades congênitas nos pés, contraturas distais (principalmente em pés e mãos), alterações de quadris e joelhos, camptodactílias, diminuição de massa muscular e rotação característica dos membros ^{12,43}. Conforme o que se foi encontrado nos resultados deste estudo, em que a prevalência do pé torto (85,7%) e alterações em mãos (69,0%) se mostraram como as principais manifestações clínicas dos pacientes com Artrogripose, autores como Kimber e Hall também verificaram esses sinais e sintomas como mais prevalentes em seus trabalhos ^{12,44}. É importante ressaltar que a realização de cirurgias e uso de órteses visam melhorar a funcionalidade do paciente através do suporte ortopédico e, portanto, diminuir o impacto gerado por esses sintomas na vida do indivíduo ^{33,45}.

Assim como descrito na definição da patologia, a Artrogripose é uma doença que envolve múltiplas contraturas, podendo ser simétricas ou não, envolvendo pelo menos duas diferentes áreas do corpo ⁶. Assim, como evidenciado por esse estudo, em que 38,09% dos pacientes apresentaram 4 articulações acometidas e 16,66%, 8 e 10 articulações acometidas, existe uma diversidade de padrões que a doença estabelece em cada indivíduo e, por isso, o tratamento multidisciplinar e contínuo é tão importante e necessário para a qualidade de vida desses pacientes ⁴⁰.

Podendo a Artrogripose ser de etiologia genética, o histórico familiar oferece um conhecimento valioso acerca da herança, fenótipo, diagnóstico e possível necessidade de aconselhamento familiar ²⁸. Informações como o tipo de herança,

relações consanguíneas na família, gestação gemelar e recorrência familiar da doença, devem ser investigadas durante o pré-natal e a resposta positiva a esses itens corrobora para preenchimento de critérios diagnósticos da doença e comprovação do quadro clínico ^{22,46,47}, como evidenciou-se em 10 pacientes (23,80%) deste estudo que possuem histórico familiar positivo para Artrogripose.

Devido a pluralidade de etiologias que podem causar a Artrogripose Múltipla Congênita, uma avaliação holística e abrangente deve ser feita para determinação de um diagnóstico preciso ⁶. No período pós-natal, exames laboratoriais como CPK, atividade de transaminases, marcadores de processos infecciosos, anticorpos maternos e estudos citogenéticos e moleculares podem ser úteis na determinação da patologia ⁵. Porém, metade dos indivíduos acometidos por esta patologia não conseguem um diagnóstico no período neonatal e, quando se reconhece a acinesia fetal intraútero, exames como ultrassons são úteis na detecção das contraturas ^{3,48}. Dentro dessa investigação das possíveis causas, estudos de autores como Hall e Kalampokas apontam que a etiologia mais prevalente da Artrogripose Múltipla Congênita é a Amioplasi, representando pelo menos 1/3 de todos os casos com um quadro clínico composto por contraturas em cotovelos, punhos, rotação interna dos ombros envolvendo um padrão simétrico ^{3,6,9} acompanhada pela Artrogripose Distal, síndrome hereditária autossômica que acomete articulações distais, seguidos das Miopatias formada por um grupo heterogêneo de doenças, caracterizado pela anormalidade estrutural e funcional dos miócitos ^{8,9}. No presente estudo, a Amioplasi (19%) foi a etiologia mais prevalente, junto a Miopatia Congênita (19%), seguida da AMC central (14.3%), comprovando-se o que foi encontrado nos estudos citados acima e trazendo um padrão de prevalência das etiologias referentes a Artrogripose Múltipla Congênita.

Para o diagnóstico de Artrogripose, os dados maternos aliada a condição do feto são de suma importância para a definição de condutas e prognóstico do doente ¹³. Estudos como “Arthrogryposis: A Review and Approach to Prenatal Diagnosis” e “Review of perinatal management of arthrogryposis at a large UK teaching hospital serving a multiethnic population” comprovam que o tipo de parto influencia diretamente na saúde do bebê, uma vez que evidencia que até 10% dos neonatos portadores de Artrogripose podem desenvolver fraturas no processo do parto e, portanto o aconselhamento familiar e planejamento do parto deve acontecer previamente a fim

de evitar potenciais complicações ^{28,49}. Devido a esse cenário e como comprovado no presente estudo e nos estudos citados acima, o parto cesáreo (45,2%) é preferível em relação ao parto vaginal (42,9%) visando evitar possíveis traumas no bebê. Porém, nesse trabalho, evidenciou-se que 40 mães dos pacientes (95,5%) não possuíam doença materna, configurando-se como um padrão divergente quando comparados com os trabalhos citados acima, já que eles trazem que a maioria das progenitoras dos doentes são cometidas por diferentes distúrbios maternos, como esclerose múltipla, diabetes, miastenia gravis, distrofia miotônica, anticorpos maternos e infecções maternas que estão associadas a mecanismos que levam á acinesia e consequentemente, desenvolvimento das contraturas ¹⁸.

Além disso, nessa população comprovou-se que a 28 casos (66,7%) das mães não tiveram intercorrências durante a gravidez, porém, não há estudos que discuta essa variável em outra população. Como conceituado na definição da Artrogripose, a diminuição dos movimentos fetais é responsável pela ocorrência das contraturas, anormalidades do sistema nervoso, muscular, cartilaginoso e ósseo, sendo, portanto, responsável pela maior parte da sintomatologia futura do bebê ⁴⁶.

Ainda, assim como evidenciado nesse estudo, em que 22 mães (52,4%) tiveram os movimentos fetais interrompidos durante a gestação, os importantes trabalhos referentes a essa patologia, constataam que a acinesia fetal é comum na maioria das mães dos pacientes acometidos e menos de 10% são identificáveis no primeiro trimestre de gravidez, já que poucos casos (21,7%) apresentam alterações na USG gerando, portanto, fenótipos graves ⁵⁰. A utilização de medicamentos como o Misoprostol, para indução do aborto ou com efeitos teratogênicos, álcool e drogas, como cocaína, por mais que tenham baixa prevalência (14,3%, 14,3%, 0,0% respectivamente) em comparação as outras causas, atravessam a placenta da mãe sendo, também, responsáveis pelo desenvolvimento de Artrogripose no bebê através de mecanismos de comprometimento vascular intrauterino ^{3,51,52}. Assim como evidenciado em estudos como “Arthrogryposis multiplexa congenita: an epidemiologic study of nearly 9 million births in 24 EUROCAT registers”, por mais que um número pequeno de mães (21,4%) sofreram abortos prévios, dentro da investigação da história materna, a presença dessa complicação configura como fator de risco para o desenvolvimento de Artrogripose em gravidez futuras ^{19,53}.

Apesar dos sinais clássicos característicos da Artrogripose, exames complementares precisam ser feitos para auxiliar e confirmar o diagnóstico etiológico da doença ³. Ao contrário do que é dito nos importantes artigos sobre o diagnóstico da Artrogripose, em que a ultrassonografia é o principal exame complementar para se identificar a doença ⁵, esse estudo mostrou que o Ecocardiograma (66,7%) e a biópsia muscular (42,9%) foram os principais exames que apresentaram alterações. Responsável por diagnosticar não só as contrações intraútero, a USG é de baixo custo, em tempo real, reconhece outras alterações como microcefalia, hidrocefalia e polidrâmio, tornando-se de suma importância no acompanhamento do bebê com Artrogripose ^{13,54}. Em contrapartida, exames como a biópsia muscular e ecocardiograma se firmam como possibilidades no diagnóstico quando etiologias mais específicas como a miopatia e alterações cardíacas podem ser detectadas por eles, respectivamente, configurando-se assim, como métodos diagnósticos essenciais no cuidado multidisciplinar do portador de Artrogripose ^{55,56}.

Além da sintomatologia clássica da doença, dependendo da gravidade do quadro e histórico do paciente, complicações acontecem em um número considerável de pacientes ¹, como foi evidenciado nesse estudo (26,19%). Intercorrências respiratórias como utilização de ventilação mecânica invasiva ou necessidade de realização de traqueostomia, problemas gastrointestinais com indicação de gastrostomia e alterações cardíacas são citadas como as principais complicações causadas pela Artrogripose que impactam diretamente na piora do prognóstico desse paciente e em sua qualidade de vida ^{36,57}.

As limitações encontradas para realização desse estudo são principalmente de causas estruturais do sistema de saúde. Fatores como a realização do estudo em apenas um centro de referência em um único estado no atendimento de pacientes acometidos por Artrogripose, não oferece poder de generalização e comparação direta com o território Nacional. Além disso, a escassez de recursos diagnósticos e profissionais qualificados para tratar a doença no interior do estado dificulta o diagnóstico e, portanto, a determinação de um perfil epidemiológico preciso e compatível em relação a todo o estado da Bahia.

7 CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo evidenciaram que o perfil epidemiológico dos pacientes acometidos por Artrogripose na Bahia é compatível com o perfil mundial.

O maior número de casos nos grandes centros em relação ao interior do estado, se dá pela disponibilidade de profissionais de saúde qualificados e escassez dos meios de diagnóstico. Assim como, não há um padrão de idade para início dos sinais e sintomas, já que a Artrogripose possui uma individualidade importante de acordo com cada indivíduo, podendo variar de paciente para paciente e, portanto, sendo elas representadas por inúmeras características como pé torto, alteração em mãos e luxação de quadril.

No presente estudo, houve uma associação entre dados maternos positivos, como presença de complicações no parto, uso de álcool e drogas, abortos prévios e o surgimento das contraturas articulações da AMC. No entanto, foi demonstrado que contraturas ainda podem existir, mesmo quando o histórico materno é negativo, sugerindo outras etiologias que não seja a materna.

A maioria dos pacientes conseguem o diagnóstico etiológico até os 2 anos de idade, sendo tratados de forma multidisciplinar, diminuindo assim, as complicações que a doença causa. A não adesão ao tratamento ou falta de diagnóstico pode significar progressão rápida da doença com diminuição da funcionalidade e qualidade de vida daquele paciente. Dessa forma, aponta-se para a necessidade de incentivo e crescimento das políticas de saúde no conhecimento e tratamento da Artrogripose Múltipla Congênita.

REFERÊNCIAS

1. Gleich SJ, Tien M, Schroeder DR, Hanson AC, Flick R, Nemergut ME. Syndromes : No Evidence of Hyperthermia. 2017;124(3):908–14.
2. Parsch K, Pietrzak S. Arthrogryposis multiplex congenita. Vol. 36, Orthopade. 2007. p. 281–92.
3. Arthrogryposis (multiple congenital contractures)Diagnostic.pdf.
4. Lowry RB, Sibbald B, Bedard T, Hall JG. Prevalence of multiple congenital contractures including arthrogryposis multiplex congenita in Alberta, Canada, and a strategy for classification and coding. Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol. 2010;88(12):1057–61.
5. Binkiewicz-glińska A, Wierzba J, Szurowska E, Wielodyscyplinarna O, Doświadczeń ZUW. ARTHROGRYPOSIS MULTIPLEX CONGENITAL , MULTIDISCIPLINARY CARE , INCLUDING OWN EXPERIENCÉ ARTHROGRYPOSIS MULTIPLEX CONGENITAL. 2016;
6. Ma L, Yu X. Arthrogryposis multiplex congenita: classification, diagnosis, perioperative care, and anesthesia. Front Med. 2017;11(1):48–52.
7. Aragao MFVV, Brainer-Lima AM, Holanda AC, Van Der Linden V, Aragao LV, Silva MLM, et al. Spectrum of spinal cord, spinal root, and brain mri abnormalities in congenital Zika syndrome with and without Arthrogryposis. Am J Neuroradiol. 2017;38(5):1045–53.
8. Kowalczyk B, Feluś J. Arthrogryposis: An update on clinical aspects, etiology, and treatment strategies. Arch Med Sci. 2016;12(1):10–24.
9. Kalampokas E, Kalampokas T, Sofoudis C, Deligeoroglou E, Botsis D. Diagnosing Arthrogryposis Multiplex Congenita : A Review. 2012;2012.
10. Wallach E, Louvier UW-, Espil-taris C, Rivier F, Baudou E, Cances C. ScienceDirect Arthrogryposis in children: Etiological assessments and preparation of a protocol for etiological investigations. Arch Pédiatrie [Internet]. 2018;4–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2018.05.004>
11. Bedard T, Lowry RB. Disease coding systems for arthrogryposis multiplex congenita. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2019;181(3):304–9.
12. Hall JG, Kimber E, Bosse HJP Van. Genetics and Classifications. 2017;37(5):4–8.
13. Gordon N. Arthrogryposis multiplex congenita. Brain Dev. 1998;20(7):507–11.
14. Ramachandran M, Aronson JK. The diagnosis of art: Arthrogryposis and Ribera's The Clubfoot. J R Soc Med. 2006;99(6):321–2.
15. Kimber E, Tajsharghi H, Kroksmark A, Oldfors A, Tulinius M. Distal

- arthrogryposis : clinical and genetic findings. 2012;877–87.
16. Samet M. M U I. 1994;1:57–9.
 17. Darin N, D P, Kimber E, Kroksmark A, Tulinius M, D P. prevalence , etiology , and outcome M ultiple congenital contractures : Birth. 2002;(Mcc).
 18. Nichols T. Natural history study of arthrogryposis multiplex congenita , amyoplasia type. 2011;
 19. Midelfart J, Loane M, Erik N, Rasmussen S, Kjersti A. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology Arthrogryposis multiplexa congenita : an epidemiologic study of nearly 9 million births in 24 EUROCAT registers. 2011;159:347–50.
 20. Bo CG, Wang CH, Quijano-roy S, Deconinck N, Bertini E, Ferreiro A, et al. ScienceDirect Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies q. 2014;24:289–311.
 21. Hall JG, Kimber E, Dieterich K. Classification of arthrogryposis. 2019;(March):1–4.
 22. Baty BJ, Cubberley D, Morris C, Carey J. Prenatal diagnosis of distal arthrogryposis. Am J Med Genet. 1988;29(3):501–10.
 23. Hall JG, Aldinger KA, Tanaka KI, Al HET. Amyoplasia Revisited. 2014;700–30.
 24. Steen U, Wekre LL, Vøllestad NK. Physical functioning and activities of daily living in adults with amyoplasia, the most common form of arthrogryposis. A cross-sectional study. Disabil Rehabil [Internet]. 2018;40(23):2767–79. Available from: <https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1357211>
 25. Bamshad M, Van Heest AE, Pleasure D. Arthrogryposis: A review and update. J Bone Jt Surg - Ser A. 2009;91(SUPPL. 4):40–6.
 26. Hall JG, Ogranovich A, Pontén A, van Bosse HJP. Summary of the 2nd international symposium on arthrogryposis, St. Petersburg, Russia, September 17-19, 2014. Am J Med Genet Part A. 2015;167(6):1193–5.
 27. Hageman G, Ippel EPF, Beemer FA, De Pater JM, Lindhout D, Willemse J. The diagnostic management of newborns with congenital contractures: A nosologic study of 75 cases. Am J Med Genet. 1988;30(4):883–904.
 28. Rink BD. Arthrogryposis: A review and approach to prenatal diagnosis. Obstet Gynecol Surv. 2011;66(6):369–77.
 29. Lahorgue M, Regina C, Marinowic D, Kalil F, Holmer H, Comerlato M, et al. Microcephaly and Zika virus : a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in. J Pediatr (Rio J) [Internet]. 2016;(xx). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2016.02.009>
 30. Lage MC, Carvalho AL De, Ventura PA, Taguchi TB, Fernandes AS, Pinho SF,

- et al. Clinical , Neuroimaging , and Neurophysiological Findings in Children with Microcephaly Related to Congenital Zika Virus Infection. 2019;1–9.
31. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects - Reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med*. 2016;374(20):1981–7.
 32. Linden V Van Der, Leite E, Filho R, Lins OG, Linden A Van Der, Fátima M De, et al. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis : retrospective case series study.
 33. Oishi S, Agranovich O, Zlotolow D, Wall L, Stutz C, Pajardi G, et al. Treatment and outcomes of arthrogryposis in the upper extremity. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2019;181(3):363–71.
 34. Azbell K, Dannemiller L. A Case Report of an Infant with Arthrogryposis. *Pediatr Phys Ther*. 2015;27(3):293–301.
 35. Dai S, Dieterich K, Jaeger M, Wuyam B. Disability in adults with arthrogryposis is severe , partly invisible , and varies by genotype. 2018;1–10.
 36. Altiok H, Flanagan A, Krzak JJ, Hassani S. Quality of life, satisfaction with life, and functional mobility of young adults with arthrogryposis after leaving pediatric care. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2019;181(3):461–8.
 37. Cirillo A, Collins J, Sawatzky B, Hamdy R, Dahan-Oliel N. Pain among children and adults living with arthrogryposis multiplex congenita: A scoping review. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2019;181(3):436–53.
 38. Gagnon M, Caporuscio K, Veilleux LN, Hamdy R, Dahan-Oliel N. Muscle and joint function in children living with arthrogryposis multiplex congenita: A scoping review. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2019;181(3):410–26.
 39. Sawatzky B, Jones T, Miller R, Noureai H. The relationship between joint surgery and quality of life in adults with arthrogryposis: An international study. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2019;181(3):469–73.
 40. Nouraei H, Sawatzky B, MacGillivray M, Hall J. Long-term functional and mobility outcomes for individuals with arthrogryposis multiplex congenita. *Am J Med Genet Part A*. 2017;173(5):1270–8.
 41. Valdés-Flores M, Casas-Avila L, Hernández-Zamora E, Kofman S, Hidalgo-Bravo A. Characterization of a group unrelated patients with arthrogryposis multiplex congenita. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2016;92(1):58–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2015.04.008>
 42. Ayadi, K1. Ayadi K, Trigui M, Abid A, Cheniour A, Zribi M KHL' arthrogrypose : manifestations cliniques et prise en charge. *AP* [Internet]. 2015;1–10. A from: <http://dx. doi. org/10. 1016/j. arcped. 2015. 05. 01.>, Trigui M, Abid A, Cheniour A, Zribi M, Keskes H. L ' arthrogrypose : manifestations cliniques et prise en charge. *Arch Pediatr* [Internet]. 2015;1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2015.05.014>

43. Hall JG, Reed SD, Driscoll EP. Part I. Amyoplasia: A common sporadic condition with congenital contractures. *Am J Med Genet.* 1983;15(4):571–90.
44. Kimber E. AMC: amyoplasia and distal arthrogryposis. *J Child Orthop.* 2015;9(6):427–32.
45. Eriksson M, Jylli L, Villard L, Kroksmark AK, Bartonek Å. Health-related quality of life and orthosis use in a Swedish population with arthrogryposis. *Prosthet Orthot Int.* 2018;42(4):402–9.
46. Filges I, Hall JG. Failure to identify antenatal multiple congenital contractures and fetal akinesia - proposal of guidelines to improve diagnosis. *Prenat Diagn.* 2013;33(1):61–74.
47. Bamshad M, Bohnsack JF, Jorde LB, Carey JC. Distal Arthrogryposis Type 1 : Clinical Analysis of a Large Kindred. 1996;285:282–5.
48. Miskin M, Rothberg R, Rudd NL, Benzie RJ, Shime J. Arthrogryposis multiplex congenita-prenatal assessment with diagnostic ultrasound and fetoscopy. *J Pediatr.* 1979;95(3):463–4.
49. Kleijer WJ, van der Sterre MLT, Garritsen VH, Raams A, Jaspers NGJ. Review of perinatal management of arthrogryposis at a large UK teaching hospital serving a multiethnic population. *Prenat Diagn.* 2011;31(10):1184–8.
50. Witters I, Moerman P, Fryns JP. Fetal akinesia deformation sequence: A study of 30 consecutive in utero diagnoses. *Am J Med Genet.* 2002;113(1):23–8.
51. Gonzalez CH, Marques-Dias MJ, Kim CA, Sugayama SMM, Da Paz JA, Huson SM, et al. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet.* 1998;351(9116):1624–7.
52. Coelho KEFA, Sarmiento MVF, Veiga CM, Speck-Martins CE, Safatle HPN, Castro C V., et al. Misoprostol embryotoxicity: Clinical evaluation of fifteen patients with arthrogryposis. *Am J Med Genet.* 2000;95(4):297–301.
53. Hall JG. Arthrogryposis associated with unsuccessful attempts at termination of pregnancy. *Am J Med Genet.* 1996;63(1):293–300.
54. Sucuoglu H, Ornek NI, Caglar C. Case Report Arthrogryposis Multiplex Congenita : Multiple Congenital Joint Contractures. 2015;2015(Figure 1):1–4.
55. AN ADULT WITH A RARE FORM OF CONGENITAL FIBER TYPE.
56. Hafner P, Phadke R, Manzur A, Smith R, Jaiser S, Schutz P, et al. Electromyography and muscle biopsy in paediatric neuromuscular disorders – Evaluation of current practice and literature review. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2019;29(1):14–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.10.003>
57. Dumas HM, Fragala-Pinkham MA, Rosen EL, O'Brien JE. Construct validity of

the pediatric evaluation of disability inventory computer adaptive test (PEDI-CAT) in children with medical complexity. *Disabil Rehabil* [Internet]. 2017;39(23):2446–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/09638288.2016.1226406>

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do Estudo: **Caracterização clínica, morfológica e molecular das artrogiroses de causa neuromuscular**

Pesquisador Responsável: Marcela Câmara Machado Costa

O (A) Senhor (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que o (a) senhor (a) não consiga entender, converse com o pesquisador responsável pelo estudo ou com um membro da equipe desta pesquisa para esclarecê-los.

A proposta deste termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) é explicar tudo sobre o estudo e solicitar a sua permissão para participar do mesmo.

OBSERVAÇÃO: Caso o paciente não tenha condições de ler e/ou compreender este TCLE, o mesmo poderá ser assinado e datado por um membro da família ou responsável legal pelo paciente.

Objetivo do Estudo

Os objetivos do estudo são:

1. Realizar o diagnóstico da causa da artrogirose de causa muscular por biópsia muscular e análise molecular
 2. Estabelecer a frequência das principais causas das artrogiroses atendidas no ambulatório de referência em doenças neuromusculares do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES)
-

Duração do Estudo

A duração total do estudo é de 2 (dois) anos

A sua participação no estudo será de aproximadamente 2 (dois) anos

Descrição do Estudo

Participação do estudo aproximadamente 30 indivíduos.

Este estudo será realizado (informar a unidade/órgão): Serviço de Genética Médica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos e no Laboratório de Patologia e Biointervenção do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz- Fiocruz/Bahia

O (a) Senhor (a) foi escolhido (a) a participar do estudo porque apresenta clinicamente contraturas em mais de duas articulações do corpo, chamadas de artrogiroses, desde o nascimento. Muitas doenças causam essa artrogirose e estas causas devem ser esclarecidas para melhor tratamento clínico e aconselhamento genético, ou seja, para orientação dos riscos de novos familiares apresentarem a doença.

O (a) Senhor (a) não poderá participar do estudo se: não assinar o termo de consentimento livre e esclarecido

Procedimento do Estudo

Após entender e concordar em participar, serão realizados:

1. Avaliação clínica com exame neurológico: realizada pela pesquisadora, com informações sobre as contrações das articulações e exame neurológico;
 2. Realização de eletroneuromiografia: exame realizado de rotina, por neurologista, onde são avaliados os nervos periféricos e músculos, por meio de realização de teste com eletrodos em pele e agulha estéril; este é um exame amplamente realizado de rotina;
-

-
3. Realização de biópsia de músculo: é retirado um pedaço do músculo para avaliação no laboratório. As biópsias serão feitas no músculo deltóide esquerdo, localizado no braço ou em quadríceps, localizado na parte lateral da coxa. As biópsias serão realizadas após a aplicação de anestésico local, com a abertura da pele com um bisturi e retirada de três pedaços de músculo de cerca de 0,5 centímetros. Por fim, serão dados pontos para fechar o local da biópsia, o qual poderá ser retirado no ambulatório de doenças neuromusculares após 7 dias, pela pesquisadora Marcela Costa. Esse procedimento não é experimental, sendo utilizado na prática médica para o estudo do músculo;
 4. Coleta de sangue periférico para análise de DNA: coleta de sangue por punção periférica de 10 ml de sangue da veia do antebraço, e colocado em tubo com EDTA para avaliação do DNA.

Descrever como os resultados dos exames estarão disponíveis, por exemplo: Os resultados dos exames serão fornecidos aos pacientes após realização e processamento do material, de acordo com resultados encontrados na eletroneuromiografia, biópsia de músculo e análise de DNA e poderão ser entregues pelo próprio pesquisador ou retirado no Serviço de Genética Médica do 6 andar do Hospital Universitário Professor Edgard Santos

Riscos Potenciais, Efeitos Colaterais e Desconforto

Biópsia de músculo: O procedimento da biópsia pode ser um pouco doloroso, mas *tem riscos mínimos*, como o hematoma. Além disso, todo o material utilizado para a biópsia será *esterilizado*, de tal forma que o risco de infecção local é pequeno. Raramente ocorre desmaios no momento da coleta.

Coleta de sangue: dor, hematoma ou pequeno desconforto no local da coleta. Raramente desmaios ou infecções no local da punção podem ocorrer

Benefícios para o participante

Não há benefício direto para o participante desse estudo. Trata-se de estudo clínico testando a hipótese de que muitas causas de artrogrupos de devem a causa neuromuscular.

Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício. Porém, os resultados obtidos com este estudo poderão ajudar a conhecer melhor essas doenças e melhor tratamento a depender da causa da artrogrupos.

Compensação

Você não receberá nenhuma compensação para participar dessa pesquisa e também não terá nenhuma despesa adicional.

Participação Voluntária/ Desistência do Estudo

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária, ou seja, você somente participa se quiser.

A não participação no estudo não implicará em nenhuma alteração no seu acompanhamento médico tão pouco alterará a relação da equipe médica com o mesmo. Após assinar o consentimento, você terá total liberdade de retirá-lo a qualquer momento e deixar de participar do estudo se assim o desejar, sem quaisquer prejuízos à continuidade do tratamento e acompanhamento na instituição.

Novas Informações

Qualquer novas informações que possam afetar a sua segurança ou influenciar na sua decisão de continuar a participação no estudo serão fornecidas a você por escrito. Se você decidir continuar neste estudo, terá que assinar um novo (revisado) Termo de Consentimento Informado para

documentar seu conhecimento sobre novas informações.

Em Caso de Danos Relacionados à Pesquisa

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Utilização de Registros Médicos e Confidencialidade

Todas as informações colhidas e os resultados dos testes serão analisados em caráter estritamente científico, mantendo-se a confidencialidade (segredo) do paciente a todo o momento, ou seja, em nenhum momento os dados que o identifique serão divulgados, a menos que seja exigido por lei. Os registros médicos que trazem a sua identificação e esse termo de consentimento assinado poderão ser inspecionados por agências reguladoras e pelo CEP.

Os resultados desta pesquisa poderão ser apresentados em reuniões ou publicações, contudo, sua identidade não será revelada nessas apresentações.

Quem Devo Entrar em Contato em Caso de Dúvida

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os responsáveis pelo estudo nesta instituição são Marcela Câmara Machado Costa, Angelina Xavier Acosta, Sócrates Bezerra de Matos, Emilia Katiane Embiruçu Leão, que poderão ser encontrados no endereço: Rua Augusto Viana S/N, 6^o andar do Hospital Universitário Professor Edgard Santos ou nos respectivos telefones: 71 32838109 ou 71988922458 (24 horas) ou 71 987060591 (24 horas)

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar:

PESQUISADORA RESPONSÁVEL: MARCELA CÂMARA MACHADO COSTA
ENDEREÇO: SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA- RUA AUGUSTO VIANA, S/N
ANDAR: 6^o ANDAR HORÁRIOS DE ATENDIMENTO: SEGUNDA A SEXTA FEIRA DAS 7:00 ÀS 19 H
SALVADOR (BA) - CEP: 40110060
FONE: (71) 32838109 / (71) 988922458 E-MAIL: MARCELACMCOSTA@GMAIL.COM

OU

PESQUISADOR : SÓCRATES BEZERRA DE MATOS
ENDEREÇO: SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA- RUA AUGUSTO VIANA, S/N
ANDAR: 6^o ANDAR HORÁRIOS DE ATENDIMENTO: SEGUNDA A SEXTA FEIRA DAS 7:00 ÀS 19H
LABORATÓRIO DE CITOGENÉTICA
SALVADOR (BA) - CEP: 40110060
FONE: (71) 32838107 / (71) 987060591 E-MAIL: SBIOMATOS@YAHOO.COM.BR

CEP/HUPES- COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS- UFBA
SALVADOR (BA) - CEP: 4011060
FONE: (71) 3283-8043 / E-MAIL: cep.hupes@gmail.com

Declaração de Consentimento

Concordo em participar do Estudo intitulado: "**Caracterização clínica, morfológica e molecular das artrogiroses múltiplas de causa neuromuscular**"

Li e entendi o documento de consentimento e o objetivo do estudo, bem como seus possíveis riscos e benefícios. Tive a oportunidade de perguntar sobre o estudo e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Entendo que estou livre para decidir não participar desta pesquisa. Entendo que ao assinar este documento, não estou abdicando de nenhum dos meus direitos legais.

Eu autorizo a utilização dos meus registros médicos (prontuário médico) pelo pesquisador, autoridades regulatórias e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição.

_____ Nome do Sujeito de Pesquisa Letra de Forma ou à Máquina	_____ Data
_____ Assinatura do Sujeito de Pesquisa	
_____ Nome do Representante Legal do Sujeito de Pesquisa Letra de Forma ou à Máquina (quando aplicável)	_____ Data
_____ Assinatura do Representante Legal do Sujeito de Pesquisa (quando aplicável)	
_____ Nome da pessoa obtendo o Consentimento	_____ Data
_____ Assinatura da Pessoa Obtendo o Consentimento	
_____ Nome do Pesquisador Principal	_____ Data
_____ Assinatura e Carimbo do Pesquisador Principal	

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO DOS PAIS/RESPONSÁVEIS

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para pais/responsáveis por menores

Título do Estudo: Caracterização clínica, morfológica e molecular das artrogripes de causa neuromuscular

Pesquisador Responsável: Marcela Câmara Machado Costa

O (A) seu filho (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que o (a) senhor (a) não consiga entender, converse com o pesquisador responsável pelo estudo ou com um membro da equipe desta pesquisa para esclarecê-los.

A proposta deste termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) é explicar tudo sobre o estudo e solicitar a sua permissão para que seu filho (a) possa participar do mesmo, após a sua aceitação e do seu filho (a) , através da assinatura da criança do TERMO DE ASSENTIMENTO PARA MENORES

OBSERVAÇÃO: Caso o paciente não tenha condições de ler e/ou compreender este TCLE, o mesmo poderá ser assinado e datado por um membro da família ou responsável legal pelo paciente.

Objetivo do Estudo

Os objetivos do estudo são:

1. Realizar o diagnóstico da causa da artrogripse de causa muscular por biópsia muscular e análise molecular
 2. Estabelecer a frequência das principais causas das artrogripes atendidas no ambulatório de referência em doenças neuromusculares do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES)
-

Duração do Estudo

A duração total do estudo é de 2 (dois) anos. A participação do seu filho(a) no estudo será de aproximadamente 2 (dois) anos

Descrição do Estudo

Participação do estudo aproximadamente 30 indivíduos.

Este estudo será realizado no Serviço de Genética Médica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos e no Laboratório de Patologia e Biointervenção do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz- Fiocruz/Bahia

O (a) seu filho (a) foi escolhido (a) a participar do estudo porque apresenta clinicamente contraturas em mais de duas articulações do corpo, chamadas de artrogriposes, desde o nascimento. Muitas doenças causam essa artrogripose e estas causas devem ser esclarecidas para melhor tratamento clínico e aconselhamento genético, ou seja, para orientação dos riscos de novos familiares apresentarem a doença.

O (a) seu filho (a) não poderá participar do estudo se: não assinar o termo de consentimento livre e esclarecido e seu filho(a) não concordar em participar do estudo ou assinar o termo de assentimento para menores

Procedimento do Estudo

Após entender e concordar em participar, serão realizados:

1. Avaliação clínica com exame neurológico: realizada pela pesquisadora, com informações sobre as contrações das articulações e exame neurológico;
2. Realização de eletroneuromiografia: exame realizado de rotina, por neurologista, onde são avaliados os nervos periféricos e músculos, por meio de realização de teste com eletrodos em pele e agulha estéril; este é um exame amplamente realizado de rotina;
3. Realização de biópsia de músculo: é retirado um pedaço do músculo para avaliação no laboratório. As biópsias serão feitas no músculo deltoide esquerdo, localizado no braço ou em quadríceps, localizado na parte lateral da coxa. As biópsias serão realizadas após a aplicação de anestésico local, com a abertura da pele com um bisturi e retirada de três pedaços de músculo de cerca de 0,5 centímetros. Por fim, serão dados pontos para fechar o local da biópsia, o qual poderá ser retirado no ambulatório de doenças neuromusculares após 7 dias, pela pesquisadora Marcela Costa. Esse procedimento não é experimental, sendo utilizado na prática médica para o estudo do músculo;
4. Coleta de sangue periférico para análise de DNA: coleta de sangue por punção periférica de 10 ml de sangue da veia do antebraço, e colocado em tubo com EDTA para avaliação do DNA.

Os resultados dos exames serão fornecidos aos pacientes após realização e processamento do material, de acordo com resultados encontrados na eletroneuromiografia, biópsia de músculo e análise de DNA e poderão ser entregues pelo próprio pesquisador ou retirado no Serviço de

Riscos Potenciais, Efeitos Colaterais e Desconforto

Biópsia de músculo: O procedimento da biópsia pode ser um pouco doloroso, mas tem riscos mínimos, como o hematoma. Além disso, todo o material utilizado para a biópsia será esterilizado, de tal forma que o risco de infecção local é pequeno. Raramente ocorre desmaios no momento da coleta.

Coleta de sangue: dor, hematoma ou pequeno desconforto no local da coleta. Raramente desmaios ou infecções no local da punção podem ocorrer

Benefícios para o participante

Não há benefício direto para o participante desse estudo. Trata-se de estudo clínico testando a hipótese de que muitas causas de artrogripes de devem a causa neuromuscular. Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício. Porém, os resultados obtidos com este estudo poderão ajudar a conhecer melhor essas doenças e melhor tratamento a depender da causa da artrogripse.

Compensação

Você não receberá nenhuma compensação para participar desta pesquisa e também não terá nenhuma despesa adicional.

Participação Voluntária/Desistência do Estudo

A participação do seu filho (a) neste estudo é totalmente voluntária, ou seja, ele (a) somente participa se o senhor (a) ou seu filho (a) quiserem.

A não participação no estudo não implicará em nenhuma alteração no seu acompanhamento médico tão pouco alterará a relação da equipe médica com o mesmo. Após assinar o consentimento, você terá total liberdade de retirá-lo a qualquer momento e deixar de participar do estudo se assim o desejar, sem quaisquer prejuízos à continuidade do tratamento e acompanhamento na instituição.

Novas Informações

Quaisquer novas informações que possam afetar a sua segurança ou influenciar na sua decisão de continuar a participação no estudo serão fornecidas a você por escrito. Se você decidir continuarneste estudo, terá que assinar um novo (revisado) Termo de Consentimento

Informado para documentar seu conhecimento sobre novas informações.

Em Caso de Danos Relacionados à Pesquisa

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Utilização de Registros Médicos e Confidencialidade

Todas as informações colhidas e os resultados dos testes serão analisados em caráter estritamente científico, mantendo-se a confidencialidade (segredo) do paciente a todo o momento, ou seja, em nenhum momento os dados que o identifique serão divulgados, a menos que seja exigido por lei.

Os registros médicos que trazem a sua identificação e esse termo de consentimento assinado poderão ser inspecionados por agências reguladoras e pelo CEP.

Os resultados desta pesquisa poderão ser apresentados em reuniões ou publicações, contudo, sua identidade não será revelada nessas apresentações.

Quem Devo Entrar em Contato em Caso de Dúvida

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os responsáveis pelo estudo nesta instituição são Marcela Câmara Machado Costa, Angelina Xavier Acosta, Sócrates Bezerra de Matos, Emilia Katiane Embiruçu Leão, que poderão ser encontrados no endereço: Rua Augusto Viana S/N,60 andar do Hospital Universitário Professor Edgard Santos ou nos respectivos telefones: 71 32838109 ou 71988922458.

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar:

PESQUISADORA RESPONSÁVEL: MARCELA CÂMARA MACHADO COSTA

ENDEREÇO: SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA- RUA AUGUSTO VIANA, S/N

ANDAR: 60 ANDAR HORÁRIOS DE ATENDIMENTO: SEGUNDA A SEXTA FEIRA DAS 7 ÀS 19 H.

SALVADOR (BA) - CEP: 40110060

FONE: (71) 32838109 ou (71) 988922458 (24 h) / E-MAIL:

MARCELACMCOSTA@GMAIL.COM

OU

PESQUISADOR : SÓCRATES BEZERRA DE MATOS

ENDEREÇO: SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA- RUA AUGUSTO VIANA, S/N

ANDAR: 6^o ANDAR HORÁRIOS DE ATENDIMENTO: SEGUNDA A SEXTA FEIRA DAS 7:00
ÀS 19H

LABORATÓRIO DE CITOGENÉTICA

SALVADOR (BA) - CEP: 40110060

FONE: (71) 32838107 / (71) 987060591 E-MAIL: SBIOMATOS@YAHOO.COM.BR

CEP/HUPES- COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS- UFBA

SALVADOR (BA) - CEP: 4011060

FONE: (71) 3283-8043 / E-MAIL: cep.hupes@gmail.com

Declaração de Consentimento

Concordo em meu filho (a) participar do Estudo intitulado: "Caracterização clínica, morfológica e molecular das artrogriposes de causa neuromuscular"

Li e entendi o documento de consentimento e o objetivo do estudo, bem como seus possíveis riscos e benefícios. Tive a oportunidade de perguntar sobre o estudo e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Entendo que estou livre para decidir não participar desta pesquisa. Entendo que ao assinar este documento, não estou abdicando de nenhum dos direitos legais do meu filho (a)

Eu autorizo a utilização dos meus registros médicos (prontuário médico) pelo pesquisador, autoridades regulatórias e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição

Nome do Sujeito de Pesquisa Letra de Forma ou à Máquina

Data

Nome do Representante Legal do Sujeito de Pesquisa
(quando aplicável)

Data

Nome do Representante Legal do Sujeito de Pesquisa
(quando aplicável)

Nome do Pesquisador Principal

Data

Assinatura e Carimbo do Pesquisador Principal

APÊNDICE C – TERMO DE ASSENTIMENTO

TERMO DE ASSENTIMENTO (no caso do menor)

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa **“CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, MORFOLOGICA E MOLECULAR DAS ARTROGRIPOSES DE CAUSA NEUROMUSCULAR”**. Neste estudo pretendemos como objetivos:

1. Realizar o diagnóstico da causa da artrogripose, que são contraturas de mais de duas articulações no corpo, de causa muscular, por biópsia do músculo e análise de DNA do sangue;
2. Estabelecer quais as causas principais das artrogriposes atendidas no ambulatório de referência em doenças neuromusculares do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (Hupes)

O motivo que nos leva a estudar esse assunto é realizar o correto diagnóstico da causa da artrogripose para melhor tratamento, além de conhecer quais as causas mais frequentes que levam a artrogripose em nosso meio.

Para este estudo adotaremos o(s) seguinte(s) procedimento(s):

1. Avaliação médica com neurologista, realizada pela pesquisadora, com realização de exame neurológico;
2. Realização de eletroneuromiografia: exame feito com eletrodos (placas) colocadas sobre a pele e agulha estéril, que vai avaliar seus nervos e músculos.
3. Realização de biópsia de músculo: é retirado um pedaço do músculo para avaliação no laboratório. As biópsias serão feitas no braço esquerdo, ou na parte lateral da coxa. Será realizada anestesia local, com agulha fina, em seguida um corte com um bisturi e retirada de três pedaços de músculo de cerca de 0,5 centímetros. Por fim, serão dados pontos para fechar o local da biópsia, o qual poderá ser retirado no ambulatório de doenças neuromusculares após 7 dias, pela pesquisadora Marcela Costa
4. Coleta de sangue periférico para análise de DNA: coleta de sangue por punção de veia periférica de 10 ml de sangue da veia do antebraço, para avaliação do DNA.

Para participar deste estudo, o responsável por você deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. Você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido(a) em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se. O responsável por você poderá retirar o

consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido(a) pelo pesquisador que irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Você não será identificado em nenhuma publicação. Este estudo apresenta risco mínimo (risco da biópsia de músculo: O procedimento da biópsia pode ser um pouco doloroso, mas tem riscos mínimos, como o hematoma. Além disso, todo o material utilizado para a biópsia será esterilizado, de tal forma que o risco de infecção local é pequeno. Raramente ocorre desmaios no momento da coleta. Risco da coleta de sangue: dor, hematoma ou pequeno desconforto no local da coleta. Raramente desmaios ou infecções no local da punção podem ocorrer) isto é, o mesmo risco existente em atividades rotineiras como conversar, tomar banho, ler etc. Apesar disso, você tem assegurado o direito a ressarcimento ou indenização no caso de quaisquer danos eventualmente produzidos pela pesquisa.

Os resultados estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a permissão do responsável por você. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida a você.

Eu, _____, portador(a) do documento de Identidade _____ (se já tiver documento), fui informado(a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações, e o meu responsável poderá modificar a decisão de participar se assim o desejar. Tendo o consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo assentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Salvador, ____ de _____ de _____ .

Assinatura do(a) menor

Assinatura do(a) pesquisador(a)

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar:

PESQUISADORA RESPONSÁVEL: MARCELA CÂMARA MACHADO COSTA

ENDEREÇO: SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA- RUA AUGUSTO VIANA, S/N

ANDAR: 60 ANDAR HORÁRIOS DE ATENDIMENTO: SEGUNDA A SEXTA FEIRA
DAS 7:00 ÀS 19 H

SALVADOR (BA) - CEP: 40110060

FONE: (71)32838109 ou (71) 988922458 (24 horas)/ E-MAIL:

MARCELACMCMCOSTA@GMAIL.COM

OU

PESQUISADOR : SÓCRATES BEZERRA DE MATOS

ENDEREÇO: SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA- RUA AUGUSTO VIANA, S/N

ANDAR: 6^o ANDAR HORÁRIOS DE ATENDIMENTO: SEGUNDA A SEXTA FEIRA DAS 7:00
ÀS 19H

LABORATÓRIO DE CITOGENÉTICA

SALVADOR (BA) - CEP: 40110060

FONE: (71) 32838107 / (71) 987060591 E-MAIL: SBIOMATOS@YAHOO.COM.BR

CEP/HUPES- COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS- UFBA

SALVADOR (BA) - CEP: 4011060

FONE: (71) 3283-8043 / E-MAIL: cep.hupes@gmail.com

ANEXOS

ANEXO A – PARECER DO CEP

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Caracterização clínica, morfológica e molecular das artrogriposes de causa neuromuscular.

Pesquisador: Marcela Câmara Machado Costa

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP);

Versão: 3

CAAE: 48551015.3.0000.0049

Instituição Proponente: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.510.521

Apresentação do Projeto:

O estudo avaliará pacientes provenientes do ambulatório de doenças neuromusculares, do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, encaminhados para este ambulatório por pediatras, ortopedistas, neuropediatras, neurologistas e geneticistas de todo o Estado da Bahia, para definição diagnóstica. A casuística será formada por pacientes ou representantes legais que concordarem em participar do estudo, após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Estima-se uma casuística de 30 pacientes para o presente estudo, com faixa etária desde o nascimento até idade adulta, incluindo casos com abordagem ortopédica prévia das contraturas múltiplas.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Definir a etiologia das artrogriposes de origem neuromuscular, e classificar a doença de acordo com o local de lesão: nervo periférico, junção neuromuscular ou músculo.

Objetivo Secundário:

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela **CEP:** 40.110-060
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 1.510.521

- Caracterizar os achados clínicos e demográficos, estabelecendo o perfil epidemiológico das artrogiroses;
- Descrever os principais achados em biópsia muscular nos pacientes com artrogirose múltipla de causa neuromuscular;
- Investigar presença de mutação em genes candidatos associados às artrogiroses de causa neuromuscular;
- Estabelecer uma correlação genótipo-fenótipo, de modo a direcionar o estudo molecular baseado em achados clínicos e de biópsia muscular.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos envolvidos para os participantes são os relacionados a coleta de sangue e tecido muscular, com explicação pelo pesquisador no momento da coleta dos mesmos, com riscos de pequenos hematomas locais e infecção local, de rara ocorrência, que apresentam baixa gravidade e facilmente manejados pelo profissional médico.

O presente protocolo de pesquisa será realizado seguindo fielmente as instruções dos guias de Boas Práticas Laboratoriais (BPL), dessa forma reduzindo ao máximo as possibilidades de risco durante o processamento do tecido biopsiado e os ensaios imunohistoquímicos

Benefícios:

Diagnóstico da causa da artrogirose.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide conclusões.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide conclusões.

Recomendações:

Vide conclusões.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O presente estudo atendeu a todas as solicitações descritas abaixo conforme solicitado no parecer número: 1.426.482.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela **CEP:** 40.110-060
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 1.510.521

1- Lembramos que o Termo de assentimento deve ser elaborado em uma linguagem que permita a compreensão pelo menor do protocolo de pesquisa ao qual será submetido.

PENDÊNCIA ATENDIDA

2- Além disso, segundo a Resolução CNS 466/12 o TCLE e o termo de assentimento deverão conter informações de contato do pesquisador responsável, tais como endereço e telefone sem restrições de horário.

PENDÊNCIA ATENDIDA

O protocolo atende portanto aos requisitos da Res CNS 466/12, tendo sido considerado aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela **CEP:** 40.110-060
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 1.510.521

sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, durante e ao término do estudo.

Situação: Projeto Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_542364.pdf	24/03/2016 18:00:30		Aceito
Outros	Assentimento_Para_Menores2.doc	24/03/2016 17:59:52	Marcela Câmara Machado Costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2.pdf	24/03/2016 17:59:17	Marcela Câmara Machado Costa	Aceito
Orçamento	TCLEpais2.doc	24/03/2016 17:57:56	Marcela Câmara Machado Costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2.doc	24/03/2016 17:56:39	Marcela Câmara Machado Costa	Aceito
Outros	Polyanna.pdf	21/08/2015 13:00:43	Marcela Câmara Machado Costa	Aceito
Outros	Emilia.pdf	21/08/2015 13:00:24	Marcela Câmara Machado Costa	Aceito
Outros	Marco.pdf	21/08/2015 13:00:02	Marcela Câmara Machado Costa	Aceito
Outros	Angelina.pdf	21/08/2015 12:59:40	Marcela Câmara Machado Costa	Aceito
Outros	Luiz.pdf	21/08/2015 12:58:58	Marcela Câmara Machado Costa	Aceito
Outros	Marcele.pdf	21/08/2015 12:58:20	Marcela Câmara Machado Costa	Aceito
Outros	Socrates.pdf	21/08/2015 12:58:02	Marcela Câmara Machado Costa	Aceito
Outros	Marcela.pdf	21/08/2015 12:57:41	Marcela Câmara Machado Costa	Aceito
Outros	Equipe.pdf	21/08/2015 12:57:17	Marcela Câmara Machado Costa	Aceito

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar

Bairro: Canela

CEP: 40.110-060

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-8043

Fax: (71)3283-8140

E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 1.510.521

Outros	anuencia.pdf	21/08/2015 12:56:53	Marcela Câmara Machado Costa	Aceito
Outros	compromisso_pesquisador.pdf	21/08/2015 12:55:45	Marcela Câmara Machado Costa	Aceito
Outros	Encaminhamento.pdf	21/08/2015 12:37:22	Marcela Câmara Machado Costa	Aceito
Folha de Rosto	Folha de rosto assinada.pdf	24/07/2015 07:14:28		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto Artrogriposes-CEP.pdf	22/06/2015 11:56:40		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 15 de Abril de 2016

Assinado por:
REGINA SANTOS
 (Coordenador)

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar

Bairro: Canela

CEP: 40.110-060

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-8043

Fax: (71)3283-8140

E-mail: cep.hupes@gmail.com