



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**

**Curso de Medicina**

**MARIA RODRIGUES LIMA DE SOUZA PESSOA**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM  
ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL ASSISTIDOS EM AMBULATÓRIO DE  
DOENÇAS NEUROMUSCULARES EM SALVADOR - BA**

Salvador – BA

2023

**MARIA RODRIGUES LIMA DE SOUZA PESSOA**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM  
ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL ASSISTIDOS EM AMBULATÓRIO DE  
DOENÇAS NEUROMUSCULARES EM SALVADOR - BA**

Trabalho de conclusão de curso a ser apresentado ao curso de medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano do curso.

**Orientadora:** Dra. Marcela Câmara Machado Costa

Salvador – BA

2023

Dedico esse trabalho a todos os pacientes com Atrofia Muscular Espinhal, que diariamente lutam por uma vida com mais qualidade e dignidade.

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, por me permitir trilhar o caminho que escolhi e por me guiar até aqui. Aos meus pais, Ivana e Lindolfo, pelo amor e apoio incondicional em todos os momentos. Aos meus amigos, que estiveram comigo nos dias mais difíceis, dividiram as dores e superações e fizeram a caminhada ser mais feliz. À minha orientadora, Dra. Marcela Câmara, que me deu a oportunidade de realizar esse trabalho e o suporte necessário para que fosse concluído. À minha professora de metodologia da pesquisa, Dra. Maria de Lourdes, por ter me guiado do início ao fim, com toda a sua paciência e dedicação. À toda a equipe do Ambulatório de Doenças Neuromusculares, em especial à Profa. Marilaine Menezes, que sempre estiveram dispostos a me ajudar em cada etapa desse trabalho. Por fim, aos pacientes que participaram desse estudo, e que me permitiram contribuir com um pouco de conhecimento sobre a AME.

Sem vocês, aqui eu não estaria.

## RESUMO

**Introdução:** A atrofia muscular espinhal 5q (AME) é uma doença neuromuscular hereditária, caracterizada por fraqueza muscular progressiva e envolvimento de diversos músculos. Em pacientes com AME, a qualidade de vida é um parâmetro amplamente comprometido e a sua avaliação é relevante para a compreensão das limitações da doença e otimização dos cuidados. No Brasil, são escassos os trabalhos nessa perspectiva. **Objetivos:** Descrever as características clínicas e avaliar a qualidade de vida de pacientes com diagnóstico genético de AME. **Métodos:** Estudo transversal e descritivo, sendo um recorte do projeto Rede Nacional de Doenças Raras. A amostra foi composta por pacientes acompanhados regularmente no Ambulatório de Doenças Neuromusculares da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Os dados foram coletados em entrevista com o paciente e complementada com dados de prontuário. Para avaliar a qualidade de vida nos pacientes com até 18 anos, foi aplicado o questionário *Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 Generic Core Scales* (PedsQL), utilizando a versão para o paciente ou versão cuidador sobre o paciente. Para os adultos, foi aplicado o questionário *European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version* (EQ-5D-3L). **Resultados:** Foram estudados 26 pacientes, sendo 53,8% do sexo masculino e 30,8% procedentes de Salvador. A mediana de idade foi de 10,0 [IQ: 4,7 – 20,2] anos. Quanto aos subtipos, 3,8% apresentavam AME tipo 1, 38,5% o tipo 2 e 57,7% o tipo 3. A idade de diagnóstico foi de 48 [21-120] meses em toda a amostra. 11 pacientes (42,3%) utilizavam Nusinersena e o tempo entre diagnóstico e início do tratamento foi de 2 [0,5 – 2] anos. As manifestações clínicas mais frequentes foram fraqueza muscular (100%), hiporreflexia ou arreflexia (88,4%), deformidades esqueléticas (65,3%), atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (53,8%) e hipotonia (53,8%). A fisioterapia foi o serviço mais frequentado no acompanhamento multidisciplinar. Quanto à qualidade de vida, o valor de utilidade médio (DP) obtido no EQ-5D foi de 0,405 (0,207) e 68,1 (22,0) na escala visual analógica. Os domínios dor/mal-estar, cuidados pessoais e mobilidade foram os mais afetados por problemas graves ou moderados (85,7%). Com o PedsQL, a média (DP) obtida foi de 60,3 (8,5) na versão cuidador sobre o paciente e 63,3 (9,7) na versão paciente sobre si. Com as respostas dos cuidadores ao PedsQL, os escores foram  $58,4 \pm 10,1$  para AME tipo 3,  $61,6 \pm 8,6$  para o tipo 2 e 55,5 para a AME tipo 1 (n=1). **Conclusão:** O perfil clínico dos pacientes foi compatível a literatura e a idade de diagnóstico foi superior à relatada em outros países. Há importante redução da qualidade de vida em toda a amostra, se comparado a população geral. Em crianças, houve pior resultado na AME tipo 1 e em adultos os domínios dor/mal-estar, cuidados pessoais e mobilidade foram os mais comprometidos, consistente com estudos similares. As dificuldades diagnósticas e de acesso ao tratamento podem contribuir para a progressão da doença, redução de funcionalidade e de qualidade de vida. São necessários maiores estudos nessa perspectiva, bem como políticas de saúde voltadas para um cuidado direcionado a essa população.

**Palavras-chave:** Atrofia muscular espinhal. Qualidade de vida. Manifestações clínicas. Doenças neuromusculares.

## ABSTRACT

**Introduction:** Spinal muscular atrophy 5q (SMA) is a hereditary neuromuscular disease, characterized by progressive muscle weakness and involvement of several muscles. In patients with SMA, quality of life is a widely compromised and relevant parameter for understanding the limitations of the disease, as well as for optimizing care. In Brazil, there is almost no research from this perspective. **Objectives:** To describe the clinical features and evaluate the quality of life of patients with genetic diagnosis of SMA. **Methods:** Cross-sectional and descriptive study, part of the National Rare Diseases Network project. The sample was made up of patients who were regularly monitored at the Ambulatório de Doenças Neuromusculares at Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Data collection was carried out in interviews with the patient and complemented with data from medical records. To assess quality of life in patients up to 18 years of age, the Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 Generic Core Scales (PedsQL) questionnaire was applied, using the patient or the proxy version. For adults, the European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version (EQ-5D-3L) questionnaire was applied. **Results:** 26 patients were studied, 53.8% male and 30.8% from Salvador. The median age was 10.0 [IQ: 4.7 – 20.2] years. Regarding subtypes, 3.8% had type 1 SMA, 38.5% type 2 and 57.7% type 3. The age at diagnosis was 48 [21-120] months in the entire sample. 11 patients (42.3%) used Nusinersen and the time between diagnosis and onset of treatment was 2 [0.5 – 2] years. The most frequent clinical manifestations were muscle weakness (100%), hyporeflexia or areflexia (88.4%), skeletal deformities (65.3%), delayed neuropsychomotor development (53.8%) and hypotonia (53.8%). Physiotherapy was the most frequented service in multidisciplinary approach. Regarding quality of life, the mean utility value (SD) obtained in the EQ-5D was 0.405 (0.207) and 68.1 (22.0) on the visual analogue scale. The pain/discomfort, self care and mobility domains were the most affected by severe or moderate problems (85.7%). With PedsQL, the mean (SD) obtained was 60.3 (8.5) in the proxy version and 63.3 (9.7) in the child-self-report. With the caregivers responses to the PedsQL, the scores were  $58.4 \pm 10.1$  for SMA type 3,  $61.6 \pm 8.6$  for type 2 and 55.5 for SMA type 1 (n=1). **Conclusion:** The patients clinical profile was compatible with literature data and the age at diagnosis was higher than that reported in other countries. There is a important reduction in quality of life across the entire sample, compared to the general population. In children, there was a worse result in type 1 SMA and in adults the domains of pain/discomfort, self care and mobility were the most affected, consistent with similar studies. Difficulties in diagnosis and access to treatment can contribute to disease progression, reduced functionality and quality of life. Further studies are needed from this perspective, as well as health policies aimed at specific care for this population.

**Keywords:** Spinal muscular atrophy. Quality of life. Clinical manifestations. Neuromuscular diseases.

## LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AME	Atrofia Muscular Espinhal
EQ-5D-3L	<i>European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version</i>
MLPA	<i>Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification</i>
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i>
PedsQL 4.0 GCS	<i>Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 Generic Core Scales</i>
qPCR	<i>quantitative Polymerase Chain Reaction</i>
SNM1	<i>Survival Motor Neurone 1</i>
SNM2	<i>Survival Motor Neurone 2</i>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>8</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>11</b>
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>12</b>
<b>3.1 Doenças raras</b> .....	<b>12</b>
<b>3.2 Definição e patogênese da Atrofia Muscular Espinhal</b> .....	<b>12</b>
<b>3.3 Apresentação clínica e classificação</b> .....	<b>13</b>
<b>3.4 Diagnóstico</b> .....	<b>16</b>
<b>3.5 Tratamento não medicamentoso</b> .....	<b>16</b>
<b>3.6 Terapia medicamentosa</b> .....	<b>17</b>
<b>3.7 Seguimento e resposta terapêutica</b> .....	<b>18</b>
<b>3.8 Comprometimento da qualidade de vida</b> .....	<b>19</b>
<b>4 MÉTODOS</b> .....	<b>21</b>
<b>4.1 Desenho de estudo</b> .....	<b>21</b>
<b>4.2 Local e período do estudo</b> .....	<b>21</b>
<b>4.3 População do estudo</b> .....	<b>21</b>
<b>4.4 Instrumentos de coleta de dados</b> .....	<b>22</b>
<b>4.5 Coleta de dados</b> .....	<b>23</b>
<b>4.6 Tipos de variáveis em saúde</b> .....	<b>24</b>
<b>4.7 Plano de análise dos dados</b> .....	<b>25</b>
<b>4.8 Aspectos éticos</b> .....	<b>26</b>
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>27</b>
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	<b>34</b>
<b>7. CONCLUSÃO</b> .....	<b>39</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>40</b>
<b>APÊNDICE A</b> .....	<b>45</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>49</b>



## 1 INTRODUÇÃO

A atrofia muscular espinhal 5q (AME) é uma doença neuromuscular rara, de origem genética, sendo uma das mais frequentes da categoria na infância e adolescência<sup>1,2</sup>. A doença causa degeneração de neurônios motores alfa na medula espinhal, sendo caracterizada por fraqueza muscular progressiva, predominantemente proximal, e envolvimento de diversos músculos esqueléticos<sup>1,3,4</sup>. Nas formas mais severas, outras manifestações como dificuldade para sustentar a cabeça, insuficiência respiratória e dificuldade de deglutição podem ser observados<sup>1</sup>.

A AME é causada por mutação no gene *Survival Motor Neurone 1* (SMN1), no cromossomo 5q13<sup>3,4</sup>, com padrão de herança autossômica recessiva, sendo a deleção em homozigose do gene SMN1 definidora da doença, identificada em 1995<sup>5</sup>. Já o gene *Survival Motor Neurone 2* (SMN2), cópia do gene SMN, influencia na severidade da doença de modo inversamente proporcional ao número de cópias presentes no indivíduo<sup>6</sup>. A condição apresenta prevalência de 12 em 100.000 pessoas e incidências que variam de 1 a cada 6.000 até 1 a cada 11.000 nascidos vivos no mundo<sup>1,4</sup>, sendo considerada doença rara no Brasil, uma vez que afeta menos do que 65 a cada 100 mil indivíduos<sup>7,8</sup>. Atualmente, não existem dados epidemiológicos acurados sobre a doença no país e a prevalência da AME ainda é parcialmente desconhecida localmente, mas estima-se que existam cerca de 3.152 casos confirmados<sup>9</sup>.

A doença é classificada clinicamente em quatro subtipos, baseados em fenótipos, com variadas idades de início das manifestações clínicas e de função motora máxima alcançada pelo indivíduo. A AME tipo 1 é a forma mais comum e grave, que afeta cerca de 50% dos pacientes com AME<sup>1,10</sup>. Acomete crianças, com início das manifestações entre 0 e 6 meses<sup>1,10</sup>. O tipo 2 se inicia em crianças entre 7 e 18 meses, o tipo 3 com início após os 18 meses e o tipo 4 se inicia na vida adulta, geralmente com idade igual ou superior aos 30 anos<sup>4,10</sup>. O diagnóstico da AME é baseado em testes genéticos moleculares, sendo o padrão ouro a análise quantitativa dos genes SMN1 e SMN2<sup>4,6,11</sup>. Outros testes, como a eletroneuromiografia e a dosagem da enzima creatina quinase geralmente não são necessários na investigação dos tipos 1 e 2 da doença, podendo ser considerados nas formas adultas, as quais podem ter fenótipo menos evidente<sup>12</sup>.

Por se tratar de uma condição neurodegenerativa progressiva, a AME demanda múltiplos cuidados, sendo a abordagem multiprofissional uma estratégia fundamental para o adequado manejo dos pacientes<sup>3</sup>. As terapias não medicamentosas consistem em uma abordagem multidisciplinar, com suporte nutricional, respiratório, muscular e ortopédico<sup>4,12</sup>. O tratamento medicamentoso da AME foi revolucionado nos últimos anos em virtude do surgimento de terapias gênicas, que modificam o curso natural da doença, não curativas, em diferentes formas de apresentação<sup>13,14</sup>. Em 2016, o tratamento da AME obteve importante avanço, com a aprovação do Nusinersena (Spinraza), a primeira droga modificadora do curso da doença<sup>13,14</sup>, que atua como modulador de *splicing* do gene SNM2<sup>15</sup>. No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza o Spinraza, para tratamento dos tipos 1 e 2 de AME<sup>9</sup> e o Risdiplan (Evrysdi), também modulador de *splicing* do gene SMN2, para a AME tipo 2<sup>9</sup>. Uma outra medicação existente é o Omasemnogene (Zolgensma), uma terapia de substituição de gene, aprovada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) no SUS para uso em crianças de até 6 meses de vida<sup>9,15</sup>.

Apesar da existência do tratamento medicamentoso, a AME é uma condição debilitante e ainda incurável, que impacta de diversas formas nas vidas dos pacientes e dos seus familiares devido a gravidade e limitações decorrentes da doença, além dos desafios para obtenção do diagnóstico e a existência de poucos tratamentos disponíveis<sup>16,17</sup>. Os impactos da doença são multifacetados e incluem as limitações para o desempenho de atividades sociais, o medo da perda progressiva das funções motoras, o medo da morte precoce, os altos custos das terapias medicamentosas e manutenção dos pacientes, dentre outras importantes limitações<sup>16</sup>. É importante ressaltar que tais fatores geram sofrimento não apenas nos pacientes, mas também em seus familiares e cuidadores<sup>16</sup>. Nesse sentido, estudos demonstram que a qualidade de vida relacionada à saúde dessa população é afetada de forma significativa, sendo inferior à média da população geral, e que vários aspectos da qualidade de vida desses indivíduos são afetados simultaneamente<sup>18</sup>. Contudo, esse é um tópico ainda pouco abordado na literatura brasileira, assim como em relação a outras doenças raras<sup>18</sup>.

Nesse sentido, o presente estudo se propõe a avaliar a qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes pediátricos e adultos com diagnóstico genético de AME, além de descrever características clínicas e sociodemográficas dessa amostra. Esses dados podem auxiliar no conhecimento acerca das características epidemiológicas desses indivíduos, bem como podem agregar ao dimensionamento dos impactos psicossociais causados por essa condição de saúde. Além disso, o entendimento sobre os parâmetros avaliados pode colaborar em aspectos administrativos e políticos, como na formulação de políticas públicas e estratégias voltadas aos pacientes com AME no Estado da Bahia.

## 2 OBJETIVOS

### Objetivo geral:

- Descrever as características clínicas e avaliar a qualidade de vida de pacientes com diagnóstico de Atrofia Muscular Espinhal em um ambulatório multiprofissional especializado em doenças neuromusculares do Sistema único de Saúde (SUS).

### Objetivos específicos:

- Descrever a amostra estudada segundo variáveis biológicas e sociodemográficas;
- Descrever características clínicas da amostra;
- Avaliar a qualidade de vida em pacientes adultos com aplicação do questionário *European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version* (EQ-5D-3L);
- Avaliar a qualidade de vida em pacientes pediátricos com aplicação do questionário *Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 Generic Core Scales* (PedsQL GCS).

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Doenças raras

Doença rara é um termo utilizado para descrever condições de saúde crônicas, debilitantes e de baixa prevalência, se comparadas a outras doenças presentes na população mundial<sup>19</sup>. Apesar de a definição sobre doença rara não ser universal, usualmente as definições são baseadas em prevalência, sendo em média de 40 a 50 casos a cada 100.000 pessoas<sup>19</sup>. No Brasil, considera-se a definição da Organização Mundial da Saúde (OMS), sendo definidas como aquelas que afetam menos de 65 a cada 100.000 indivíduos<sup>7,8</sup>. Atualmente, estima-se que cerca de 5000 a 8000 doenças raras tenham sido identificadas, sendo as suas etiologias e apresentações clínicas variadas<sup>20</sup>.

A maioria das doenças raras tem origem genética e caráter debilitante, implicando sobre a expectativa de vida e nas habilidades físicas e mentais<sup>21</sup>. Esses impactos culminam em redução da qualidade de vida e afetam o potencial de educação e de trabalho<sup>21</sup>. Embora sejam individualmente raras, coletivamente geram impacto significativo na saúde pública devido aos elevados custos em saúde, em virtude da necessidade de seguimento crônico em centros especializados, bem como devido a perda de produtividade dos indivíduos<sup>22,23</sup>.

#### 3.2 Definição e patogênese da Atrofia Muscular Espinhal

As atrofia musculares espinais são um grupo de doenças neuromusculares que afetam o neurônio motor espinhal, podendo ser causadas por uma variedade de mutações<sup>4</sup>. A Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q é a forma mais comum da doença, e corresponde a cerca de 95% dos casos<sup>4</sup>. É uma condição de caráter autossômico recessivo e ocorre devido a deleção ou mutação no gene *Survival Motor Neurone 1* (SNM1)<sup>4</sup>. A AME 5q apresenta prevalência de 12 em 100.000 pessoas e incidência estimada entre 1 a cada 6.000 - 11.000 nascidos vivos, de acordo com estudos realizados fora do Brasil<sup>1</sup>. Em aproximadamente 96% dos pacientes, a doença é causada pela ausência dos éxons 7 e 8 ou apenas do éxon 7 no gene SNM1<sup>5</sup>.

Os seres humanos apresentam duas cópias quase idênticas do gene SMN, localizadas no cromossomo 5q13, sendo o SMN1 uma cópia telomérica do gene SMN e o SMN2 uma cópia centromérica do mesmo gene, diferindo entre si pela presença de apenas 5 pares de bases nitrogenadas<sup>4</sup>. Essa diferença afeta o *splicing* e implica na ausência no éxon 7 em aproximadamente 90% dos transcritos a partir do SMN2<sup>5,24</sup>. Como consequência, esse gene produz proteínas de menor comprimento, instáveis e rapidamente degradáveis, diferentemente do que ocorre com as aquelas produzidas a partir do SMN1, que são geralmente de comprimento total, o que corresponde a um polipeptídeo ubiquitinado com 294 aminoácidos<sup>4,5,24</sup>. Portanto, o paciente com AME não produz a proteína necessária para a sobrevivência do neurônio motor, e essa produção se mantém apenas pelo que advém do gene SMN2<sup>4,5,24</sup>.

As proteínas produzidas a partir do gene SMN sabidamente desempenham um papel fundamental no organismo, atuando principalmente na montagem de complexos de macromoléculas de RNA e de proteínas, dentre outras funções, em todas as células<sup>25</sup>. Há uma maior expressão do SMN nos neurônios motores, se comparado aos demais tecidos<sup>25</sup>, portanto os neurônios motores são os mais afetados na AME, o que pode ser atribuído ao acometimento de transcritos específicos desses neurônios durante o *splicing* do RNA na ocorrência da doença<sup>4</sup>. Apesar do papel do SMN ter sido elucidado e os transcritos que são alterados na doença estarem identificados, os mecanismos bioquímicos específicos que geram a disfunção e morte dos neurônios motores quando há expressão reduzida das proteínas provenientes do SMN ainda não são plenamente compreendidos<sup>25</sup>.

### **3.3 Apresentação clínica e classificação**

As principais manifestações clínicas da AME 5q incluem fraqueza muscular progressiva predominantemente proximal em membros inferiores, com envolvimento progressivo de outros membros<sup>3,4</sup>. O espectro de apresentação da doença é classificado em quatro fenótipos, que se baseiam na idade de início das manifestações e na função motora máxima alcançada pelo indivíduo<sup>10</sup>. O número de cópias de SMN2 influencia tanto na severidade da doença quanto nas taxas de sobrevivência, estando presente em ao menos uma cópia nos pacientes afetados<sup>6</sup>. Nesse sentido, na AME tipo 1, forma mais severa da doença, uma a duas cópias do

SNM2 estão presentes em cerca de 80% dos pacientes. Já no tipo 2, cerca de 80% dos pacientes possuem 3 cópias do SNM2, no tipo 3 estão presentes três ou mais cópias em aproximadamente 96% dos pacientes e no tipo 4 existem quatro ou mais cópias do gene<sup>3,6</sup>.

A AME tipo 1 ou doença de Werding-Hoffmann corresponde ao tipo mais comum, representando cerca de 50% dos casos<sup>1,4</sup>. As manifestações clínicas se iniciam entre o nascimento e os 6 meses de vida, e essas crianças são incapazes de sentar-se sem apoio<sup>1</sup>. Clinicamente, observa-se hipotonia severa, fraqueza muscular que poupa os músculos faciais e, por vezes, não há capacidade de sustentação da cabeça<sup>1</sup>. A fraqueza é predominantemente proximal, sendo os membros inferiores mais acometidos em comparação com os superiores, os movimentos espontâneos geralmente são poucos e a movimentação contra a gravidade não costuma ser observada<sup>1</sup>. Em adição, o envolvimento de neurônios bulbares gera fasciculação de língua, dificuldades de deglutição e de sucção, dificultando a amamentação/alimentação da criança, além de um comprometimento respiratório precoce<sup>1,4</sup>.

A AME tipo I pode ser dividida em Ia, Ib e Ic. A Ia também é chamada de AME tipo 0, forma muito grave da doença com início das manifestações ainda na vida intrauterina<sup>1,4</sup>. Alguns sinais sugestivos da doença são a movimentação fetal reduzida, além de fraqueza severa e insuficiência respiratória imediatamente após o nascimento<sup>1</sup>. Nesse fenótipo, o paciente costuma sobreviver por poucas semanas após nascer<sup>4</sup>.

Já a AME tipo 2 corresponde a cerca de 20% dos casos, é caracterizada por um início mais tardio, entre 7 e 18 meses de vida. Os pacientes com esse espectro são capazes de sentar-se sem apoio e, em alguns casos, ficar de pé, porém sem aquisição de marcha independente<sup>1,4</sup>. Neste grupo, a presença de escoliose é muito frequente e contribui significativamente para restrição ventilatória<sup>4</sup>. A apresentação clínica pode variar desde aqueles com menor força muscular, que são mais propensos a apresentar distúrbios respiratórios e escoliose, a pacientes com maior força de sustentação em membros e tronco, os quais apresentam melhor desempenho na musculatura respiratória, o que os torna menos propensos desenvolver distúrbios

ventilatórios<sup>1</sup>. Ademais, contraturas e fasciculação da língua também podem estar presentes<sup>1,4</sup>.

Cerca de 30% dos pacientes apresentam a AME tipo 3, também chamada de doença de Kugelberg-Welander, a qual tem início das manifestações a partir dos 18 meses<sup>4</sup>. Esse fenótipo inclui pacientes com manifestações clínicas variadas, mas que tipicamente alcançam marcos motores maiores, conseguindo ficar de pé e deambular sem suporte<sup>1</sup>. Entretanto, podem ocorrer quedas frequentes, dificuldades em subir escadas e outros sinais de fraqueza muscular proximal<sup>1,4</sup>. Alguns pacientes com esse tipo da doença necessitam de cadeira de rodas para locomoção, bem como podem apresentar escoliose e deformidades nos pés<sup>1,4</sup>. Menos de 5% dos pacientes apresenta a AME tipo 4, a qual se manifesta de forma muito similar ao tipo 3, diferenciando-se por um melhor desenvolvimento motor e pelo início geralmente após os 30 anos<sup>4,10</sup>.

Cabe ressaltar que, apesar de os fenótipos e classificações da AME serem bem descritos na literatura, a existência de estudos brasileiros sobre o tema ainda é pouco expressiva, especialmente na Bahia. As características gerais dos subtipos mais frequentes de AME 5q estão sumarizadas no Quadro 1.

**Quadro 1** – Síntese das características gerais dos subtipos de AME 5q.

<b>Subtipo de AME 5q</b>	<b>Proporção</b>	<b>Idade de início dos sintomas</b>	<b>Marco motor mais alto alcançado</b>	<b>Número de cópias de SNM2</b>
<b>Tipo 1</b>	60%	0 – 6 meses	Senta-se com apoio	2 - 3 cópias
<b>Tipo 2</b>	27%	7 – 18 meses	Senta-se sem apoio	3 cópias
<b>Tipo 3</b>	13%	>18 meses	Fica de pé e anda sem apoio	3 - 4 cópias
<b>Tipo 4</b>	<5%	Adultos	Fica de pé e anda sem apoio	4 ou mais cópias

Fonte: Adaptado de “Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2”, 2022.



### 3.4 Diagnóstico

O processo diagnóstico da AME é baseado em testes genéticos de análise dos genes SNM1 e SNM2, que compõem a primeira linha de investigação em pacientes com apresentação típica da doença<sup>12,26</sup>. O teste genético considerado padrão-ouro para diagnóstico é a análise quantitativa do SNM1 e SNM2 utilizando o MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*), qPCR, (*quantitative Polymerase Chain Reaction*) ou NGS (*Next Generation Sequencing*)<sup>4,11,12</sup>.

### 3.5 Tratamento não medicamentoso

A AME é uma condição complexa, em que a abordagem multidisciplinar se torna fundamental para o adequado manejo dos pacientes<sup>3,26</sup>. O tratamento visa reduzir os efeitos primários e secundários da fraqueza muscular e incluem o manejo de complicações pulmonares, o suporte nutricional, gastrointestinal, ortopédico, atividades de reabilitação e cuidados paliativos<sup>4,26</sup>. Os cuidados respiratórios são essenciais, pois as complicações pulmonares constituem a principal causa de morbidade e mortalidade na AME<sup>4,26</sup>. Nesse contexto, a fraqueza para tossir com má depuração das secreções das vias aéreas inferiores e a hipoventilação são as principais complicações pulmonares nesses pacientes<sup>4,26</sup>. Cabe ressaltar que, a depender da gravidade da doença, as complicações podem ser mais ou menos severas, o que demanda monitoramento e intervenções com intensidades diferenciais em cada caso<sup>4,26</sup>.

No contexto da reabilitação motora e respiratória, a fisioterapia exerce importante papel<sup>4,26</sup>. Quanto aos cuidados pulmonares, a fisioterapia auxilia principalmente na mobilização das secreções nas vias aéreas<sup>4,26</sup>. O uso de ventilação não invasiva é necessário para muitos pacientes, bem como o uso de dispositivos de tosse, para a desobstrução das vias respiratórias<sup>4,26</sup>. Já a traqueostomia e uso de ventilação mecânica podem ser necessários em quadros respiratórios agudos em consequência de infecções e em momentos de hospitalização<sup>4</sup>. No contexto dos cuidados gastrointestinais, deve haver uma atenção especial ao risco de bronco aspiração de alimentos devido às dificuldades de deglutição, que são comuns em pacientes com os tipos mais severos da AME<sup>4</sup>. Nesse sentido, mudanças na dieta para consistência

semissólida ou líquida podem otimizar a ingesta alimentar<sup>4</sup>. Ainda, a gastrostomia pode ser considerada caso a ingesta oral de alimentos seja insuficiente, o que ocorre geralmente devido a fadiga do paciente ao se alimentar<sup>4</sup>.

Quanto aos aspectos nutricionais, é comum a ocorrência de desnutrição no tipo 1 e tipo 2. Entretanto, a obesidade também pode ocorrer, sendo mais comum em pacientes que são capazes de ficar de pé e deambular<sup>4</sup>. Logo, é importante que seja feito o acompanhamento do estado nutricional dos pacientes, para que sejam evitadas tanto a ingesta insuficiente quanto a ingesta excessiva de alimentos<sup>26</sup>. Em relação ao aspecto musculoesquelético, a abordagem tem como objetivo a melhoria da independência e da qualidade de vida do paciente, considerando as suas limitações<sup>4</sup>. Nesse sentido, além da realização de fisioterapia motora, o uso de dispositivos como cadeiras de rodas manual ou motorizada e órteses são necessários para muitos pacientes. Ademais, a escoliose é a principal complicação musculoesquelética da doença, presente em quase todos os pacientes com AME tipo 2 e 3<sup>4,27</sup>. Caso não seja tratada, a escoliose pode evoluir e causar deformações torácicas com consequente restrição respiratória, sendo o tratamento de escolha para essa condição a cirurgia corretiva<sup>4,27</sup>.

### **3.6 Terapia medicamentosa**

Em 2016, o tratamento da AME obteve avanço significativo, com a aprovação da primeira droga modificadora do curso da doença pela *Food and Drug Administration* (FDA), o Nusinersena (Spinraza)<sup>15</sup>. A medicação atua como modulador de *splicing* do gene SNM2, permitindo a inclusão do éxon 7 durante o processamento do RNA mensageiro do gene SNM2, possibilitando a produção de uma proteína funcional<sup>15</sup>. Ensaios clínicos que incluíram pacientes com todos os tipos de AME demonstraram melhora na função motora e aumento da sobrevida dos pacientes que utilizaram a medicação<sup>13-15</sup>. Entretanto, tais estudos demonstram que a funcionalidade da droga é dependente de forma inversamente proporcional da quantidade de cópias do SNM2, portanto, nem todos os pacientes respondem igualmente ao tratamento<sup>15</sup>. Atualmente, a medicação é comercializada em diversos países, incluindo o Brasil, onde é disponibilizada pelo SUS para uso em pacientes com AME tipo 1 e 2<sup>9</sup>. Apesar dos benefícios comprovados, o Spinraza consiste em uma das medicações mais caras do

mundo, além de necessitar de infraestrutura e suporte hospitalar adequados para a sua administração, que é realizada periodicamente via intratecal<sup>9,28</sup>.

O Risdiplan (Evrysdi) é um outro medicamento possível para o tratamento da AME, em pacientes com idade igual ou superior a dois meses<sup>9,15,29</sup>. A droga também atua como modulador de *splicing* do SNM2, visando a inclusão do éxon 7 no RNA mensageiro transcrito, para promover o aumento da produção de proteína SNM funcional e estável<sup>9,15</sup>. É uma medicação de administração oral e ainda apresenta custo elevado<sup>9,15</sup>. Seus benefícios foram demonstrados em ensaios clínicos com pacientes com todos os tipos de AME<sup>30,31</sup>, sendo incorporado ao SUS em 2022 para uso em pacientes com o tipo 2 da doença<sup>9</sup>.

Já o Omasemnogene (Zolgensma) corresponde a uma terapia de substituição gênica, aprovada para uso pelo FDA após a realização do ensaio clínico que demonstrou aumento da expectativa de vida e melhoria das funções motoras com o uso da medicação<sup>32</sup>. Entretanto, pouco se conhece sobre os efeitos a longo prazo da droga, que é administrada em dose única e restrita a pacientes com idade menor ou igual a dois anos, de acordo com o FDA<sup>15</sup>. No Brasil, a medicação é aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e pela CONITEC para uso em crianças com idade até 6 meses no SUS<sup>9</sup>. Atualmente, as três medicações citadas são as únicas estabelecidas e comprovadamente eficazes para o tratamento da AME<sup>15</sup>.

### **3.7 Seguimento e resposta terapêutica**

O desenvolvimento de drogas modificadoras do curso da doença tem alterado significativamente a história natural de evolução da AME. Entretanto, ainda há incertezas quanto ao perfil de pacientes que se beneficiam das medicações, bem como de que forma tais benefícios podem ser mensurados<sup>33</sup>. Devido a heterogeneidade de apresentação da doença, bem como do constante progresso científico nessa área, definir quais pacientes devem receber tratamento medicamentoso é um processo complexo, que deve ser individualizado e baseado nas evidências mais recentes<sup>33</sup>.

Nesse contexto, ao considerar o uso de uma terapia, alguns objetivos são estabelecidos, incluindo a eficácia e segurança a longo termo, a evolução da função

motora, respiratória, função bulbar (fala, salivação, deglutição) e da qualidade de vida<sup>33</sup>. Cabe destacar que a melhoria qualidade de vida, bem como de outros parâmetros, deve ser um objetivo terapêutico para todos os pacientes, apesar de que, em alguns casos, a estabilização de tais parâmetros é considerada um objetivo válido<sup>33</sup>.

### **3.8 Comprometimento da qualidade de vida**

Pacientes com doenças raras como a AME estão submetidos a diversos fatores que contribuem para grandes impactos na qualidade de vida dos próprios pacientes e de seus cuidadores, como a gravidade da doença e incertezas quanto ao diagnóstico e ao tratamento<sup>17</sup>. Os atrasos diagnósticos também são fatores de impacto, sendo atribuídos principalmente ao pouco conhecimento sobre a AME, dificuldades médicas em identificar anormalidades no desenvolvimento dos pacientes e em formular diagnósticos diferenciais no contexto da doença<sup>16</sup>.

Nesse sentido, é demonstrado na literatura que a qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com doenças raras é severamente afetada, estando muito abaixo da média da população geral<sup>18</sup>. No contexto nos impactos psicossociais da AME, fatores como a necessidade de enfrentar a morte de forma precoce, realizar escolhas difíceis acerca do tratamento e lidar com a perda das habilidades funcionais são apontados como geradores de grande sofrimento para os pacientes e seus cuidadores<sup>16</sup>. Ademais, as limitações nas atividades sociais, a perda de expectativas de melhora e da independência, além do impacto financeiro da doença para a família também são citados como contribuintes para o sofrimento dessa população<sup>16</sup>.

A mensuração da qualidade de vida pode ser realizada por meio de uma variedade de questionários validados como o *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) 4.0 *Generic Core Scales*, o *36-Item Short Form Survey* (SF-36), e o *EuroQol EQ-5D*<sup>34-36</sup>. Nesse sentido, com o uso do PedsQL, por exemplo, comparações entre os resultados obtidos em pacientes com AME e a população geral indicam que a doença impacta principalmente na saúde física, apesar de todos os domínios analisados, como funcionamento social e o aspecto emocional, também demonstrarem algum impacto<sup>36</sup>. Ainda assim, pouco se conhece acerca das implicações na qualidade de vida dentre

os diferentes fenótipos da doença, bem como sobre a influência das terapias medicamentosas na qualidade de vida dos pacientes<sup>35</sup>.

No Brasil, poucos são os estudos que se propuseram a mensurar a qualidade de vida em pacientes com AME, sendo esse um tópico ainda pouco explorado na literatura nacional, apesar da sua relevância para o conhecimento sobre os impactos da doença nas vidas desses pacientes.

## 4 MÉTODOS

### 4.1 Desenho de estudo

Estudo observacional e transversal, de caráter descritivo, com coleta de dados primários, sendo um recorte de um projeto maior, intitulado “Rede nAcional de doenças raRAS (RARAS)”.

### 4.2 Local e período do estudo

O estudo foi conduzido com pacientes atendidos em um ambulatório docente assistencial de Doenças Neuromusculares, vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS). O centro é especializado no diagnóstico e tratamento de pacientes com doenças neuromusculares, sendo composto por equipe multidisciplinar, com profissionais da Neurologia, Neuropediatria, Enfermagem, Fisioterapia motora e respiratória, Fonoaudiologia, Nutrição, Psicologia e Assistência Social. Este estudo foi realizado no período de agosto de 2022 a setembro de 2023.

### 4.3 População do estudo

- **População alvo:** Pacientes com Atrofia Muscular Espinhal 5q (AME)
- **População acessível:** Pacientes com diagnóstico genético de AME em acompanhamento regular no ambulatório docente assistencial de Doenças Neuromusculares do Bahiana Saúde.
- **Critérios de inclusão:** Indivíduos com diagnóstico de AME através de um dos seguintes testes genéticos: análise qualitativa de SNM1, análise quantitativa de SNM1 e SNM2, qPCR, Sequenciamento por Amplicon ou Sequenciamento de Nova Geração.
- **Critérios de exclusão:** Indivíduos com diagnóstico dúbio de AME ou que foram incapazes de completar o preenchimento dos questionários.
- **Tamanho e Seleção amostral:** A amostra obtida foi do tipo conveniência, uma vez que se trata de uma pesquisa sobre uma Doença Rara. Foram convidados todos os pacientes diagnosticados com AME regularmente acompanhados no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do Bahiana Saúde.

#### 4.4 Instrumentos de coleta de dados

A qualidade de vida nos pacientes pediátricos (até 18 anos de idade) foi mensurada pela aplicação do questionário validado, não autoaplicável e automatizado intitulado PedsQL (*Pediatric Quality of Life Inventory*) 4.0 *Generic Core Scales* (PedsQL GCS)<sup>37</sup> (Anexo A), o qual foi idealizado para a obtenção de informações sobre o bem-estar e a qualidade de vida relacionada a saúde de crianças e adolescentes. O questionário é organizado em quatro dimensões: físico, emocional, social e desempenho escolar, com um total de 23 perguntas do tipo *Likert*, variando de 0 a 4 em pontuação. Para o cálculo do escore total, a escala de 0 a 4 é transformada para 0 a 100, sendo: 0=100, 1=75, 2=50, 3=25 e 4=0. O escore total então é gerado pela soma dos pontos de todas as dimensões dividida pelo total de itens respondidos no questionário.

Existem algumas modificações nas perguntas a depender da idade do paciente, sendo dividido da seguinte forma quanto ao respondente:

- 1 a 12 meses de idade: respondido apenas pelo cuidador;
- 13 a 24 meses de idade: respondido apenas pelo cuidador;
- 2 a 4 anos de idade: respondido apenas pelo cuidador;
- 5 a 7 anos de idade: respondido pelo próprio participante ou pelo cuidador;
- 8 a 12 anos de idade: respondido pelo próprio participante ou pelo cuidador;
- 13 a 18 anos de idade: respondido pelo próprio participante ou pelo cuidador.

Ademais, para pacientes adultos (maiores de 18 anos), a qualidade de vida foi mensurada por meio da aplicação de um outro questionário sobre Qualidade de Vida Relacionada à Saúde e Valor de Utilidade, o EQ-5D – *European Quality of Life 5 Dimensions*<sup>36</sup> (Anexo B). Esse instrumento é automatizado e validado para descrever e valorar a saúde em diversos tipos de doenças, podendo ser respondido pelo próprio paciente ou pelo cuidador, em caso de limitação física ou mental para avaliar a sua própria qualidade de vida.

A versão utilizada foi o EQ-5D-3L (*European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version*), pois esta é validada para transformar o sistema descritivo em um resultado sumário de qualidade de vida. O questionário é composto por um sistema descritivo (EQ-5D), com perguntas de múltipla escolha que medem a qualidade de vida relacionada a saúde em 5 dimensões (mobilidade, cuidados pessoais, atividades diárias, dor/desconforto e ansiedade/depressão). Cada uma das 5 dimensões é

graduada por meio de respostas que envolvem 3 níveis de gravidade: ausência de problemas, alguns problemas e problemas graves.

Caso o paciente não apresente problema algum em todos os 5 domínios, é gerado o escore 11111 e caso apresente problemas graves em todos os domínios, é gerado o escore 33333. Esse código corresponde a um estado de saúde, que deve ser vinculado a uma tarifa, específica para a população de cada país, para que então seja obtido um valor de utilidade, que varia de 0 a 1, sendo 0 correspondente ao pior estado de saúde possível e 1 correspondente ao melhor estado de saúde possível.

Em adição, o questionário apresenta uma escala analógica visual (EQ-VAS), por meio da qual os pacientes avaliam o seu estado de saúde no dia da entrevista atribuindo uma pontuação que varia de 0 a 100, sendo 0 correspondente ao pior estado de saúde possível e 100 ao melhor estado.

A aplicação dos questionários foi realizada diretamente na plataforma *online Think Patient Value (TPValue®*, São Paulo, Brasil), ofertada pelo projeto guarda-chuva Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS). Trata-se de uma plataforma digital de gestão em saúde na qual os pacientes incluídos na pesquisa são cadastrados e os questionários eletrônicos são aplicados pelo pesquisador.

#### **4.5 Coleta de dados**

A aplicação dos questionários e a coleta dos dados clínicos e sociodemográficos (Apêndice A) foram realizados por meio de entrevista presencial ou telepresencial com o paciente, no dia em que compareceu para atendimento no centro ou posteriormente ao dia da visita, via ligação telefônica, e complementados com dados de prontuário. Previamente à realização da entrevista, foi explicado sobre a pesquisa, seus riscos e benefícios, e colhida a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os questionários foram aplicados diretamente na plataforma *TPValue*, sendo essa uma plataforma segura e de uso restrito aos pesquisadores, mediante login com usuário e senha pessoais e intransferíveis.



#### 4.6 Tipos de variáveis em saúde

As variáveis presentes no estudo são tanto quantitativas, podendo ser contínuas ou discretas, quanto categóricas, podendo ser dicotômicas ou politômicas.

Variáveis demográficas:

- Sexo (masculino ou feminino)
- Idade (em anos)
- Raça/cor da pele (branca, preta, amarela, parda, indígena ou não declarado)
- Procedência

Variáveis clínicas:

- Tipo de AME (tipo 1, 2, 3 ou 4)
- Histórico familiar (sim, não ou não respondido)
- Quantidade de familiares acometidos
- Menor grau de parentesco dos familiares (primeiro grau: pai, mãe ou irmãos; segundo grau: tios, primos ou avós; terceiro ou maior)
- Uso de suporte ventilatório
- Via de alimentação
- Idade de início dos sintomas (meses)
- Comorbidades, sinais e sintomas apresentados desde o último atendimento no centro (afagia ou disfagia, contraturas, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, controle insuficiente da cabeça, defeitos do septo interatrial, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diplegia facial, dispneia e anomalias respiratórias, escoliose, fraqueza muscular, deformidades esqueléticas, hipertensão essencial, hipotonia, pneumonia, redução de reflexos ou arreflexia, refluxo, sinais e sintomas cardíacos, nenhuma condição, outras ou não respondido)

Variáveis diagnósticas:

- Idade de diagnóstico (meses)
- Tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico (meses)
- Técnica de confirmação genética utilizada para diagnóstico (análise qualitativa de SNM1, MLPA, qPCR, sequenciamento por amplicon ou Sequenciamento de Nova Geração)

- Genótipo identificado (deleção em homozigose de SNM1, heterozigose composta (mutação em um alelo e mutação de ponto no outro alelo) ou mutação de ponto em homozigose)
- Número de cópias do gene SNM2 (nenhuma, 1, 2, 3, mais de 3 ou não respondido)

Variáveis relativas ao tratamento:

- Acompanhamento com equipe multiprofissional
- Uso de aparelhos e dispositivos
- Tratamento medicamentoso específico para a AME, se indicado (nenhum, Nusinersena (Spinraza), Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) ou Risdiplam)
- Idade de início da terapia medicamentosa (anos)
- Tempo decorrido entre o diagnóstico e o início do tratamento medicamentoso (anos)

Variáveis relativas à qualidade de vida:

- Score total do questionário PedsQL (variável contínua, de 0 a 100)
- Score total da parte descritiva do questionário EQ-5D-3L (variável contínua, de 0 a 1)
- Resposta aos domínios do EQ-5D-3L (nenhum problema, problemas moderados e problemas graves)
- Pontuação da escala analógica visual do EQ-5D-3L (variável discreta, de 0 a 100)

#### **4.7 Plano de análise dos dados**

Os dados coletados foram armazenados em um Banco de Dados no Programa Excel®, obtido pelo processador Windows versão 2016. As variáveis categóricas foram apresentadas por meio de valores absolutos e porcentagens, enquanto aquelas quantitativas foram expressas em média e desvio padrão e medianas e intervalo interquartil (IIQ), de acordo com os pressupostos de normalidade, utilizando o teste de *Shapiro-Wilk*.

A análise estatística e armazenamento dos dados coletados foram feitos através do Software *Statistical Package for Social Sciences*, versão 22.0 para Windows (SPSS inc, Chicago, II).

#### **4.8 Aspectos éticos**

O projeto teve início após ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), com o CAAE 33970820.0.3042.5544 e número de aprovação 5.023.559 (Anexo C), sendo o estudo conduzido de acordo com a resolução nº 466 de 12 de outubro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e resoluções complementares. Todos os pacientes incluídos no estudo concordaram em participar e assinaram o TCLE, o qual foi disponibilizado antes da inclusão do paciente no estudo. A participação de todos os indivíduos foi voluntária e confidencial, não envolvendo nenhuma compensação financeira. Os pacientes que não concordaram em participar do estudo não sofreram prejuízo algum em seu acompanhamento no centro.

Cabe ressaltar que o estudo envolve riscos mínimos aos participantes, que incluem o possível desconforto pelo tempo de resposta à entrevista ou pelo conteúdo das perguntas, que envolvem aspectos íntimos. Ademais, um outro possível risco é a perda do caráter confidencial dos dados, o que foi minimizado com o armazenamento em um Banco de Dados no qual não havia o nome dos pacientes, nome da mãe ou endereço. O Banco está sob responsabilidade exclusiva dos pesquisadores, e somente a equipe envolvida na pesquisa tem acesso aos dados, de acordo com o Ofício Circular Nº 2/2021/CONEP/SECNS/MS.

Após a análise dos dados, estes serão armazenados por no máximo cinco anos após o término da pesquisa, de acordo com a determinação da Resolução nº 466/12, e após isso serão deletados. Haverá manutenção do sigilo e da privacidade dos participantes e de seus dados durante todas as fases da pesquisa e posteriormente, na divulgação exclusiva em eventos ou publicações científicas.

## 5 RESULTADOS

Foram recrutados 27 pacientes em acompanhamento no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do Bahiana Saúde com diagnóstico genético de Atrofia Muscular Espinhal 5q (AME). Destes, 1 paciente foi excluído devido a impossibilidade de responder ao questionário de qualidade de vida, e os demais cumpriram com todos os critérios de inclusão.

Em relação ao perfil sociodemográfico, 14 pacientes são do sexo masculino (53,8%), e 12 do sexo feminino (46,2%). A idade variou de 2 a 51 anos, com uma mediana de 10 [IQ: 4,75 – 20,25] anos. Para AME tipo 2, a média de idade foi  $8,6 \pm 5,7$  anos, e para o tipo 3 foi de  $21,2 \pm 15,3$  anos. Para AME tipo 1 (n=1) a idade foi de 2 anos. Quanto à raça/cor de pele, a maioria (65,4%) declarou ser parda. Os pacientes foram procedentes de 11 cidades de diferentes regiões do estado da Bahia, sendo em maioria (30,8%) de Salvador, seguido de Feira de Santana (7,7%) e São Sebastião do Passé (7,7%). As demais localidades ocorreram como casos isolados (Tabela 1).

**Tabela 1.** Perfil demográfico dos pacientes com AME assistidos no Ambulatório de Doenças Neuromusculares da EBMSp março 2022 – setembro 2023.

Variáveis n (%)	AME 1 n = 1	AME 2 n = 10	AME 3 n = 15	Total n = 26
Sexo				
Masculino	1 (100)	5 (50)	8 (53,3)	14 (53,8)
Feminino	-	5 (50)	7 (46,7)	12 (46,2)
Idade (anos)	2	$8,6 \pm 5,7$	$21,2 \pm 15,3$	10,0 [4,7 – 20,2] *
Raça/cor da pele				
Branca	-	3 (30)	2 (13,3)	5 (19,2)
Parda	-	7 (70)	10 (66,6)	17 (65,4)
Preta	1 (100)	-	1 (6,7)	2 (7,7)
Indígena	-	-	1 (6,7)	1 (3,8)
Não declarada	-	-	1 (6,7)	1 (3,8)
Procedência				
Salvador	-	3 (30)	5 (33,3)	8 (30,8)
Feira de Santana	-	-	2 (13,3)	2 (7,7)
São Sebastião do Passé	-	1 (10)	1 (6,7)	2 (7,7)
Demais localidades	1 (100)	6 (60)	7 (46,7)	14 (53,8)

Fonte: próprio autor

\*Expresso em mediana e intervalo interquartil

Com relação às características clínicas dos participantes, foram observados os três mais frequentes tipos de AME, sendo 15 pacientes (57,7%) diagnosticados com AME tipo 3, 10 pacientes com AME tipo 2 e 1 paciente com AME tipo 1. (Tabela 2). Todos os participantes realizaram teste genético para diagnóstico, sendo utilizada a técnica de análise quantitativa SNM1 e SNM2 (92,3%) e qPCR nos demais. Todos

apresentaram genótipo correspondente a deleção em homozigose do gene SNM1, e 50% apresentavam 3 cópias do gene SNM2 (Tabela 2).

A mediana da idade de diagnóstico foi de 72 [48-312] meses para a AME tipo 3 e 18 [12-30] meses para o tipo 2. O único paciente com AME tipo 1 obteve diagnóstico aos 7 meses. Quanto ao tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico, a mediana obtida foi de 24 [10,8 – 66] meses em toda a amostra, sendo superior no tipo 3, que alcançou 36 [24 - 156] meses. Já o tempo decorrido entre o diagnóstico e o início do tratamento medicamentoso com Nusinersena (n=11) obteve mediana de 2 [IQ: 0,5 – 2] anos.

O uso de suporte ventilatório foi relatado por 10 (38,4%) dos pacientes e 92,6% utilizavam via de alimentação oral, enquanto 2 pacientes (7,7%) utilizavam sonda nasogástrica para alimentação. Quanto ao tratamento específico para a doença rara, 11 pacientes (42,3%) estavam em uso de Nusinersena, em esquemas de aplicação específicos conforme indicação (Tabela 2).

Quanto ao histórico familiar de AME, 7 pacientes (26,9%) relataram possuir familiares com AME, dentre os quais a maioria (85,7%) apresenta apenas 1 familiar acometido. Ainda, dentre os graus de parentesco, o mais frequente foi segundo grau (57,1%), como está descrito na Tabela 2.

**Tabela 2.** Características clínicas dos pacientes com AME assistidos no Ambulatório de Doenças Neuromusculares da EBMSp março 2022 - setembro 2023.

Variáveis n (%)	AME 1 n = 1	AME 2 n = 10	AME 3 n = 15	Total n = 26
Diagnóstico	1 (3,8)	10 (38,5)	15 (57,7)	26 (100)
Idade de início das manifestações clínicas (meses)	6	8,3 ± 3,9*	24 [12-48]	12 [8,7-36]
Idade de diagnóstico (meses)	7	18 [12-30]	72 [48-312]	48 [21-120]
Tempo entre início das manifestações clínicas e diagnóstico (meses)	1	9,6 [2,4-21,6]	36 [24- 156]	24 [10,8 – 66]
Menor grau de parentesco				
Primeiro grau	-	1 (50)	2 (40)	3 (42,9)
Segundo grau	-	2 (50)	3 (60)	4 (57,1)
Uso de suporte ventilatório	1 (100)	6 (60)	3 (20)	10 (38,4)
Via de alimentação				
Oral	-	9 (90)	15 (100)	24 (92,3)
Sonda nasogástrica	1 (100)	1 (10)	-	2 (7,7)
Histórico familiar de AME	-	2 (20)	5 (33,3)	7 (26,9)
Número de familiares acometidos				
1	-	2 (100)	4 (80)	6 (85,7)
2	-	-	1 (20)	1 (14,3)
Genótipo identificado				
Deleção em homozigose de SNM1	1 (100)	10 (100)	15 (100)	26 (100)

Variáveis n (%)	AME 1 n = 1	AME 2 n = 10	AME 3 n = 15	Total n = 26
Número de cópias SMN2				
Duas cópias	1 (100)	1 (10)	1 (7)	3 (11,5)
Três cópias	-	7 (70)	6 (40)	13 (50)
Mais de três cópias	-	1 (10)	7 (47)	8 (30)
Técnica utilizada				
Análise quantitativa SNM1 e SNM2	1 (100)	9 (90)	14 (93,3)	24 (92,3)
qPCR		1 (10)	1 (7)	2 (7,7)
Tratamento com Nusinersena	1 (100)	5 (50)	5 (33,3)	11 (42,3)
Idade de início do tratamento (anos)	1	3 [3-4]	16,6 ± 10,3*	3 [3-4]
Tempo entre diagnóstico e tratamento (anos)	0,4	2 [0,5-2]	6,4 ± 5,6*	2 [0,5-2]

Fonte: próprio autor

\*Expresso em média e desvio padrão

Em relação às manifestações clínicas, todos os pacientes apresentavam fraqueza muscular, 88,4% apresentavam hiporreflexia ou arreflexia e 65,3% possuíam deformidades esqueléticas, dentre as quais a mais frequente foi a escoliose (94,1%). Já a hipotonia foi observada em 53,8% da amostra, e o atraso no desenvolvimento neuropsicomotor obteve a mesma frequência. A dispneia e anomalias respiratórias foram mais frequentes na AME tipo 1 (100%) e tipo 2 (60%). Ademais, a afagia ou disfagia foram relatadas por apenas 4 pacientes (Tabela 3).

**Tabela 3.** Comorbidades, sinais e sintomas apresentados pelos pacientes com AME assistidos no Ambulatório de Doenças Neuromusculares da EBMSp março 2022 - setembro 2023

Variáveis n (%)	AME 1 n=1	AME 2 n=10	AME 3 n=15	Total n=26
Fraqueza muscular	1 (100)	10 (100)	15 (100)	26 (100)
Hiporreflexia ou arreflexia	-	9 (90)	14 (53,8)	23 (88,4)
Deformidades esqueléticas	1	8 (80)	8 (53,3)	17 (65,3)
Escoliose	1	7 (70)	8 (53,3)	16 (61,5)
Dispneia e anomalias respiratórias	1	6 (60)	4 (26,6)	11 (42,3)
Hipotonia	1	5 (50)	8 (53,3)	14 (53,8)
Afagia ou disfagia	1	3 (30)	1 (6,6)	5 (19,2)
Atraso no DPM	1	10 (100)	3 (20)	14 (53,8)
Contraturas musculares	1	2 (20)	2 (13,3)	5 (19,2)
Controle insuficiente da cabeça	1	2 (20)	-	3 (11,5)
Pneumonia	1	1 (10)	-	2 (7,6)
Refluxo	-	-	2 (13,3)	2 (7,6)
Diabetes tipo 2	-	-	1 (6,6)	1 (3,8)
Hipertensão essencial	-	-	1 (6,6)	1 (3,8)
Outras	-	1 (10)	-	1 (3,8)

Fonte: próprio autor

DPM: Desenvolvimento neuropsicomotor

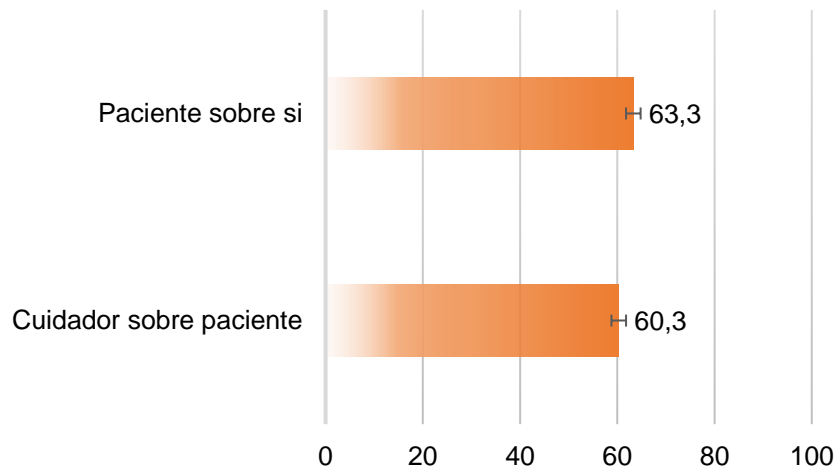
Com relação ao acompanhamento multidisciplinar, todos os pacientes são assistidos regularmente por neurologistas e/ou neuropediatras no Ambulatório de Doenças

Neuromusculares, e a maioria destes (80,7%) também realizou acompanhamento com profissionais de outras áreas desde a última consulta no centro, sendo o serviço mais frequente a fisioterapia (69,2%), seguido da psicologia (23%) e fonoaudiologia (11,5%). Ademais, 2 pacientes relataram acompanhamento com nutricionistas, 1 por enfermeiro e 1 por dentista no período.

Quanto aos aparelhos e dispositivos, a maioria dos pacientes (84,6%) faz uso de algum item, sendo que, para auxílio na mobilidade, 17 pacientes (65,3%) utilizam cadeira de rodas manual ou motorizada, 5 fazem uso órteses de membros inferiores, 2 de apoio com muletas ou bengalas e 2 utilizam andadores para locomoção. Ademais, 2 pacientes utilizam corrimão e adaptadores de escadas e banheiros em suas residências e 1 utiliza coxins para acomodação. Para o suporte respiratório, 10 pacientes (38,4%) utilizam ventilação não invasiva e 1 utiliza ventilação mecânica domiciliar.

Com a aplicação do questionário PedsQL 4.0 GCS, a qualidade de vida foi mensurada em quatro domínios: capacidade física, aspecto social, aspecto emocional e atividade escolar, sendo gerado um escore final com base nas respostas obtidas. O questionário pode ser respondido pelo cuidador ou pelo paciente e apresenta versões adaptadas às faixas etárias. No presente estudo, todos os cuidadores dos pacientes pediátricos incluídos responderam ao questionário (n=18), resultando em um escore total com média de  $60,3 \pm 8,5$ . Dentre os 18 participantes pediátricos, 4 responderam a versão do questionário para o próprio paciente, obtendo o escore total com média de  $63,3 \pm 9,7$  (Gráfico 1).

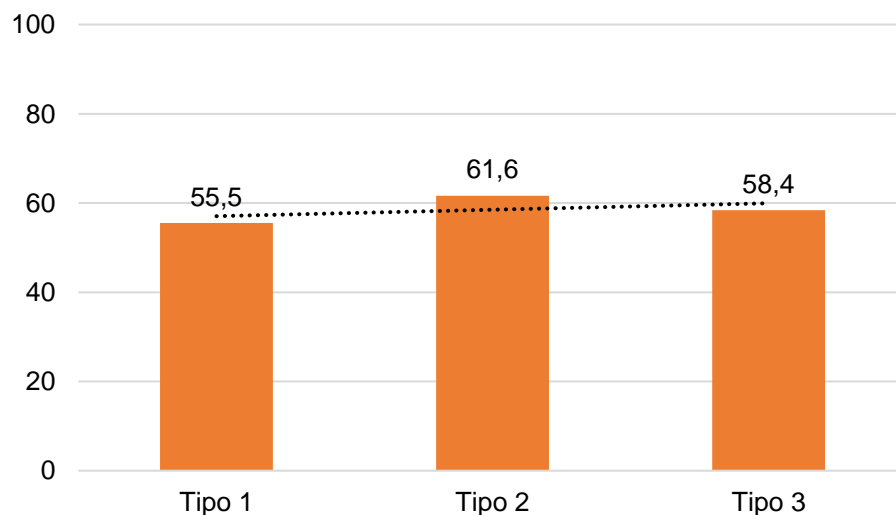
**Gráfico 1.** Escores obtidos no questionário PedsQL GCS respondidos pelos cuidadores de pacientes pediátricos com AME assistidos no Ambulatório de Doenças Neuromusculares da EBMSp março-setembro 2022.



Fonte: próprio autor

Com base nas respostas dos cuidadores ao PedsQL (n=18), os pacientes pediátricos com o tipo 3 da AME obtiveram escore médio de  $58,4 \pm 10,1$  (n=8), enquanto aqueles com o tipo 2 alcançaram escore com média de  $61,6 \pm 8,6$  (n=9). Já para a AME tipo 1, foi obtida apenas uma resposta, resultando em um escore de 55,5 (Gráfico 2).

**Gráfico 2.** Escores obtidos no questionário PedsQL GCS de acordo com o tipo de AME respondidos pelos cuidadores de pacientes pediátricos assistidos no Ambulatório de Doenças Neuromusculares da EBMSp março-setembro 2022.



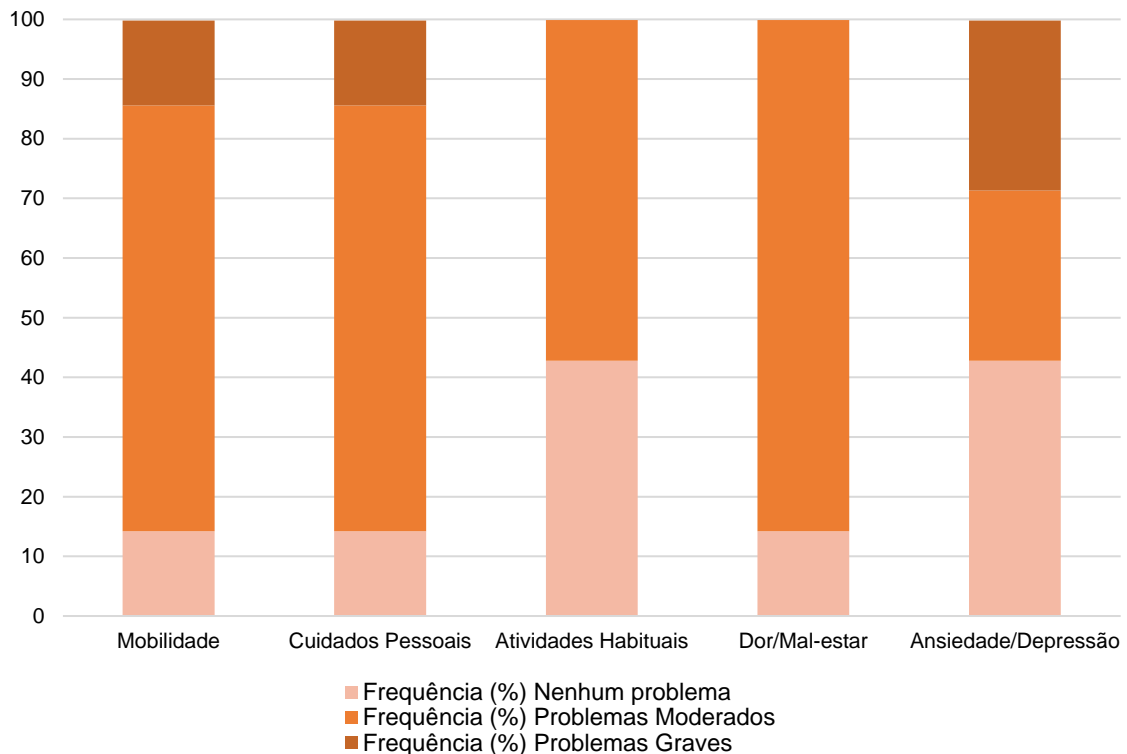
Fonte: próprio autor



Para os participantes adultos, utilizando os dados obtidos pelo questionário EQ-5D-3L, a qualidade de vida foi mensurada em 5 domínios, sendo eles: mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/mal-estar e ansiedade/depressão. O questionário transforma o sistema descritivo em um resultado sumário de qualidade de vida chamado de valor de utilidade, que varia de 0 a 1. Dentre os 8 pacientes adultos entrevistados, 7 com AME tipo 3 e 1 com AME tipo 2, a média do valor de utilidade foi de  $0,405 \pm 0,207$ . O valor máximo obtido na amostra foi de 0,739 e o mínimo 0,059.

Os domínios dor/mal-estar, cuidados pessoais e mobilidade são os mais afetados por algum tipo de problema (85,7%), sejam eles graves ou moderados. O domínio ansiedade/depressão foi o mais acometido por problemas graves (28,5%), já os problemas moderados foram mais frequentes no domínio dor/mal-estar (85,71%). Ademais, os domínios em que os pacientes não relataram problemas com maior frequência foram ansiedade/depressão e atividades habituais (42,8%), como está descrito no Gráfico 3.

**Gráfico 3.** Domínios da qualidade de vida acometidos segundo o questionário EQ-5D-3L para pacientes adultos com AME assistidos no Ambulatório de Doenças Neuromusculares da EBMSp março-setembro 2022.



Fonte: próprio autor

Um outro item, a escala visual analógica, que também compõe o questionário de qualidade de vida, avaliando qual pontuação, de 0 a 100, o paciente atribui a sua saúde no dia da entrevista, foi aplicada em 7 dos 8 pacientes adultos, obtendo média de  $68,1 \pm 22,0$ .

## 6. DISCUSSÃO

A atrofia muscular espinhal 5q (AME) é uma doença neuromuscular rara e hereditária, de caráter degenerativo, caracterizada por fraqueza muscular progressiva e comprometimento de diversos músculos<sup>1,3,4</sup>. Por envolver diferentes graus de apresentação, há uma variedade dos sinais e sintomas manifestados entre os pacientes, bem como diversos níveis de comprometimento das funções e da qualidade de vida<sup>1,3,4</sup>. Em pacientes com AME, a qualidade de vida é um parâmetro amplamente comprometido, e que vem sendo avaliado extensamente na literatura internacional devido a sua importância para a compreensão das limitações da doença, bem como para a otimização dos cuidados e avaliação dos impactos das novas terapias existentes<sup>17,35</sup>.

No Brasil, são escassos os trabalhos direcionados a descrever o perfil de pacientes com AME, bem como avaliar a qualidade de vida desta população<sup>2</sup>. O presente estudo apresenta as características clínicas de 26 pacientes com AME e avalia a qualidade de vida da amostra, ratificando dados da literatura e evidenciando que há importante comprometimento da qualidade de vida, que se mostra muito inferior à da população geral.

Neste estudo, observou-se um predomínio de pacientes do sexo masculino, o que também foi constatado em estudos internacionais<sup>38-40</sup>, enquanto outros evidenciaram uma maioria do sexo feminino<sup>18,41-43</sup>, não havendo consenso sobre uma prevalência significativamente diferente entre os sexos.

Houve predominância de pacientes provenientes de Salvador, capital da Bahia, apesar de, coletivamente, as cidades do interior representarem a maior parte da procedência dos pacientes. Tal distribuição pode ser atribuída ao fato de Salvador ser um grande centro urbano, com maior acesso a recursos diagnósticos, incluindo o Ambulatório de Doenças Neuromusculares do Bahiana Saúde, o qual é um centro de referência para pacientes com AME no estado. No México, foi demonstrado um comportamento semelhante, com maior prevalência concentrada em centros urbanos<sup>38</sup>. Entretanto, não existem dados concisos sobre essa distribuição no Brasil.

A AME tipo 3 foi a mais frequente nesse estudo, sendo um fenótipo de menor gravidade se comparado aos tipos 1 e 2 e, portanto, compatível com o

acompanhamento em serviço ambulatorial. Em demais trabalhos, essa distribuição se mostra variável<sup>41,44,45</sup>, apesar de, a nível mundial, o tipo 1 ser o mais comum<sup>1,4</sup>. É provável que o tipo 1 não tenha sido o mais frequente nesta casuística por um viés de acompanhamento pois, em geral, esses pacientes são ventilados precocemente, o que dificulta o seguimento em serviços ambulatoriais

O histórico familiar de AME foi relatado em 26,9% dos pacientes, sendo superior ao encontrado por Rodriguez et al. na Espanha<sup>39</sup> e Valencia et al. na Colômbia<sup>41</sup>. Este é um dado que guarda relação com casamentos consanguíneos, que são frequentes no Nordeste<sup>46</sup>, sobretudo em cidades do interior, o que eleva a probabilidade de manifestação de doenças genéticas recessivas como a AME.

A idade de diagnóstico encontrada no presente estudo obteve mediana de 48 meses, sendo superior à relatada em outros países como México<sup>38</sup> e Canadá<sup>43</sup>, onde a mediana foi de 2.67 anos. Ademais, a nível mundial<sup>42</sup>, foi encontrada uma média de 43.1 meses ao diagnóstico. Tal fato pode ser atribuído a maiores dificuldades para o reconhecimento da AME no Brasil, incluindo o acesso a especialistas e à realização de exames diagnósticos necessários.

O tempo decorrido entre início das manifestações clínicas e diagnóstico obteve mediana de 24 meses, e convergiu com o encontrado por Belter e colaboradores<sup>42</sup> em outros países. Para a AME tipo 3, o tempo decorrido até o diagnóstico foi maior se comparado aos demais tipos da doença, alcançando mediana de 36 meses. Tal achado é corroborado pela literatura internacional e pode estar associado a maiores dificuldades em identificar a AME tipo 3, pois o quadro clínico é menos grave, com muitos diagnósticos diferenciais e de mais lenta evolução, podendo ser confundido com outras doenças neuromusculares, principalmente miopatias<sup>40</sup>.

Neste trabalho, a fraqueza muscular foi observada em toda a amostra e a maioria dos pacientes apresentavam hiporreflexia ou arreflexia, seguido de deformidades esqueléticas, hipotonia e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, similar ao encontrado na literatura<sup>38,40</sup>. Dentre as deformidades, a escoliose correspondeu a 94,1%, superior ao encontrado em séries da América Latina com amostra de tamanho similar<sup>38,41</sup>, o que pode apresentar relação com a predominância de pacientes dos tipos 2 e 3 de AME neste estudo, nos quais a escoliose é mais frequente<sup>4</sup>. Tal achado também pode estar relacionado ao atraso no diagnóstico e, conseqüentemente,

introdução de terapias medicamentosas e não medicamentosas para evitar o desenvolvimento/progressão da escoliose<sup>4</sup>. Houve atraso no desenvolvimento neuropsicomotor em todos os subtipos, sendo esse um dado de alerta que, quando identificado, pode orientar o encaminhamento precoce a especialistas.

Todos os pacientes realizaram teste genético molecular, o qual é o padrão ouro para diagnóstico da AME<sup>4</sup>. Foi encontrado genótipo de deleção de SNM1 em toda a amostra, o que confirma a patologia em essencialmente 100% dos casos<sup>4</sup>. Já a severidade do quadro é influenciada pela quantidade de cópias do gene SMN2, o que pôde ser quantificado em 24 pacientes. Foi evidenciada a presença de ao menos três cópias de SNM2 em 70% da amostra, o que pode guardar relação com o perfil predominante de pacientes com AME tipo 3, que usualmente apresentam mais cópias do gene<sup>1,4</sup>.

Por se tratar de uma condição complexa, é fundamental que o manejo da Atrofia Muscular Espinhal envolva uma abordagem multidisciplinar<sup>3,26</sup>, visando reduzir as complicações, promover ganho de funcionalidade e qualidade de vida<sup>3,26,47</sup>. Devido ao acometimento musculoesquelético, que inclui a atrofia, fraqueza muscular e deformidades, em especial a escoliose, o acompanhamento fisioterápico costuma ser de alta demanda. Neste estudo, 80,7% da amostra realizava acompanhamento regular com ao menos um profissional de saúde além do neurologista, sendo o serviço mais frequente a fisioterapia. Dunaway et al.<sup>48</sup>, em um estudo realizado com 105 pacientes nos Estados Unidos, relataram que 86% realizavam algum tipo de fisioterapia, um quantitativo superior ao encontrado no presente estudo, o que pode refletir certa dificuldade de acesso a esse recurso, bem como estar relacionado ao perfil de pacientes menos comprometidos em suas funções motoras e respiratórias. Já o acompanhamento psicológico foi relatado por apenas 23% dos pacientes, apesar da importância desse serviço para o adequado manejo dos impactos psicossociais da doença<sup>47</sup>, podendo estar relacionado a uma baixa conscientização acerca dos impactos psicológicos associados à AME.

Devido às limitações motoras decorrentes da fraqueza muscular, o uso de aparelhos como a cadeira de rodas manual ou motorizada é necessário para uma maior independência na mobilidade<sup>4,12</sup>. Em concordância com a literatura<sup>27</sup>, neste estudo a maioria dos pacientes utilizava cadeira de rodas. Para o suporte respiratório, o uso de ventilação não invasiva como o BiPAP é necessário em alguns casos para a melhoria

dos distúrbios ventilatórios e da qualidade de vida<sup>12</sup>, e estava em uso por 38,4% dos pacientes, convergindo com o que foi encontrado em outros países<sup>49</sup>.

Neste estudo, 43,2% dos pacientes utilizavam Nusinersena, terapia modificadora do curso da doença<sup>13,14</sup>, sendo uma medicação utilizada naqueles que cumprem os critérios de indicação específicos<sup>9</sup>, portanto, o quantitativo de pacientes em uso depende do perfil de cada estudo. A terapia contribui para o ganho de funções motoras, aumento da sobrevida e está relacionada a melhoria de qualidade de vida de pacientes com AME<sup>13,15,33,50</sup>. O tempo estimado entre o diagnóstico e o início do tratamento com Nusinersena alcançou mediana de 2 anos, podendo refletir dificuldades para a obtenção da medicação no Brasil.

Na avaliação da qualidade de vida dos pacientes pediátricos, o escore total obtido com o PedsQL foi similar ao encontrado em outros países<sup>34,44,50,51</sup>, havendo piores escores na AME tipo 1 (55,5) e tipo 3 (58,4). Não foram encontrados estudos brasileiros nessa perspectiva. No presente trabalho, não houve uma associação inversamente proporcional entre a severidade da doença e o escore total obtido, o que foi demonstrado também por Susan et al.<sup>34</sup> em um estudo conduzido nos Estados Unidos, que descreveu uma associação de piores escores com uma pior função motora e não necessariamente com o tipo mais grave da doença.

Neste estudo, também se observou uma similaridade entre os escores obtidos na versão paciente sobre si e cuidador sobre paciente, com resultado discretamente inferior na versão dos cuidadores. Tal fato também foi observado em trabalhos internacionais<sup>34</sup>, e pode ser atribuído à tendência de adaptação das crianças ao seu estado de saúde ao longo do tempo, e consequente percepção das suas limitações de forma mais positiva do que os seus cuidadores<sup>52</sup>. Ademais, a literatura sugere que os cuidadores são mais propensos ao estresse emocional em virtude dos custos financeiros, conflitos familiares, isolamento social e demandas do cuidado a uma criança que apresenta condição de saúde crônica e complexa<sup>53</sup>.

Com o uso do EQ-5D, aplicado em adultos com AME tipo 2 e 3, o valor de utilidade médio foi de 0,405 e 68,1 na escala visual analógica, resultados consistentes com o encontrado por Wohnrade et al.<sup>54</sup> em uma análise multicêntrica na Alemanha, que incluiu um perfil de pacientes similar. Um outro trabalho, realizado na Espanha incluindo uma maioria de pacientes com AME 2, encontrou valores de utilidade

inferiores<sup>18</sup>, que podem estar relacionados ao perfil de pacientes com estados de saúde mais graves. Cabe ressaltar que cálculo do valor de utilidade está vinculado a uma tarifa específica para a população de cada país, o que limita a comparação com estudos internacionais. Ademais, os resultados encontrados no presente estudo demonstram uma qualidade de vida drasticamente inferior à da população geral no Brasil, que obteve índice médio de 0,793 em estudo realizado com usuários da atenção primária<sup>55</sup>.

Quanto aos domínios analisados no EQ-5D, mais de dois terços dos pacientes relataram ser afetados por problemas graves ou moderados nos quesitos dor/mal-estar, cuidados pessoais e mobilidade. Na literatura, um trabalho que incluiu uma maioria de pacientes com AME tipo 1 e 2 relatou resultados similares para dor/mal-estar, porém demonstrou que mobilidade e cuidados pessoais estão mais relacionados a problemas graves<sup>56</sup>. A amostra do presente estudo incluiu uma maioria de pacientes adultos com AME tipo 3, o que pode justificar os melhores resultados nos domínios analisados. Ademais, os problemas graves, de forma isolada, foram mais frequentes em ansiedade/depressão, o que reflete um acometimento mais acentuado da esfera psicossocial nesses pacientes.

As limitações deste estudo estão relacionadas principalmente ao tamanho da amostra e a prevalência da doença na população, bem como a aplicação dos questionários de qualidade de vida. A AME é uma doença rara e não foi possível constituir uma amostra significativa para análise, além de se tratar de uma pesquisa realizada em apenas um centro e sem um grupo controle para comparação dos resultados. Quanto às limitações referentes aos questionários, apesar de serem instrumentos validados e objetivos, analisam quesitos que são dependentes da experiência subjetiva de cada paciente e cuidador, sendo possível a ocorrência de vieses. Ademais, não foi possível analisar as pontuações obtidas em cada item do PedsQL, o que limitou as possibilidades de comparação com outros trabalhos.

Entretanto, trata-se de um estudo inédito nessa perspectiva, uma vez que há uma escassez de trabalhos sobre essa temática no Brasil, por meio do qual foi possível evidenciar aspectos clínicos bem como avaliar a qualidade de vida de pacientes com AME. Diante do exposto, foi possível elucidar os comprometimentos causados por essa condição e refletir sobre os aspectos que os serviços especializados devem focar para ofertar um cuidado direcionado.

## 7. CONCLUSÃO

O presente estudo evidenciou um perfil clínico de pacientes compatível com dados da literatura e com idade de diagnóstico superior à relatada em outros países. Há importante redução da qualidade de vida em toda a amostra, em relação à população geral. Em crianças, houve pior resultado na AME tipo 1 e em adultos os domínios dor/mal-estar, cuidados pessoais e mobilidade foram os mais comprometidos, consistente com estudos similares. As dificuldades diagnósticas e de acesso ao tratamento multidisciplinar e medicamentoso podem contribuir para a progressão da doença, redução de funcionalidade e de qualidade de vida dos pacientes.

Os resultados encontrados podem contribuir para o melhor conhecimento do perfil dos pacientes com AME no Brasil, onde a literatura sobre o tema é escassa, gerando reflexões sobre a necessidade de políticas de saúde que desenvolvam serviços especializados, visando um cuidado direcionado e melhoria da qualidade de vida dessa população.



## REFERÊNCIAS

1. D'Amico, Adele; Mercuri, Eugenio; D Tiziano, Francesco; Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2011 [cited 2022 Sep 2];71 (6) 1-10. Available from: <http://www.ojrd.com/content/6/1/71>
2. De Oliveira CM, Araújo APDQC. Self-reported quality of life has no correlation with functional status in children and adolescents with spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2022 Sep 2]; 15(1):36–9. Available from: [https://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798\(10\)00123-6/fulltext](https://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798(10)00123-6/fulltext)
3. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: Controversies and challenges. *Lancet Neurol* [Internet]. 2012 [cited 2022 Sep 15];11(5):443–52. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(12\)70061-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(12)70061-3/fulltext)
4. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve* [Internet]. 2015 [cited 2022 Sep 15];51(2):157–67. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mus.24497>
5. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* [Internet]. 1995 [cited 2022 Sep 17];80(1):155–65. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0092-8674\(95\)90460-3](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0092-8674(95)90460-3)
6. Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightcycler PCR: Fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2002 [cited 2022 Sep 18];70(2):358–68. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002-9297\(07\)63951-2](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002-9297(07)63951-2)
7. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº199/2014. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde - SUS [Internet]. Brasília: MS; 2014 [cited 2022 Sep 18]. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Diretrizes\\_Atencao-DoencasRaras.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Diretrizes_Atencao-DoencasRaras.pdf)
8. Giugliani R, Vairo FP, Riegel M, De Souza CFM, Schwartz I V.D., Pena SDJ. Rare disease landscape in Brazil: Report of a successful experience in inborn errors of metabolism Dr. Segolene Ayme. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2016 [cited 2022 Sep 23];11(1): 1–8. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-016-0458-3>
9. Ministério da Saúde. PCDT da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2 [Internet]. Brasília: MS; 2022 [cited 2022 Sep 23]. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220201\\_Relatorio\\_-691\\_PCDT\\_Atrofia\\_Muscular\\_Espinhal\\_5q\\_Tipo-IeII.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220201_Relatorio_-691_PCDT_Atrofia_Muscular_Espinhal_5q_Tipo-IeII.pdf)
10. Munsat TL, Davies KE. International SMA Consortium Meeting (26-28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord* [Internet]. 1992 [cited 2022 Sep 25];2(5–6):423–8. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0960-8966\(06\)80015-5](https://doi.org/10.1016/s0960-8966(06)80015-5)
11. Feng Y, Ge X, Meng L, Scull J, Li J, Tian X, et al. The next generation of population-based spinal muscular atrophy carrier screening: Comprehensive pan-ethnic SMN1 copy-number and sequence variant analysis by massively parallel sequencing. *Genet Med* [Internet]. 2017 [cited 2022 Sep 25];19(8):936–44. Available from: <https://doi.org/10.1038/gim.2016.215>
12. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic

- and nutritional care. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2018 [cited 2022 Sep 28];28(2):103–15. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960-8966\(17\)31284-1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960-8966(17)31284-1)
13. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 [cited 2022 Oct 3];378(7):625–35. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710504>
  14. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 [cited 2022 Oct 5];377(18):1723–32.
  15. Wirth B. Spinal Muscular Atrophy: In the Challenge Lies a Solution. *Trends Neurosci*. 2021;44(4):306–22. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702752>
  16. Qian Y, McGraw S, Henne J, Jarecki J, Hobby K, Yeh WS. Understanding the experiences and needs of individuals with Spinal Muscular Atrophy and their parents: A qualitative study. *BMC Neurol* [Internet]. 2015 [cited 2022 Oct 10];15(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0473-3>
  17. Peña-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, Oliva-Moreno J, Litzkendorf S, Durand-Zaleski I, Tizzano E, et al. The economic impact and health-related quality of life of spinal muscular atrophy. An analysis across europe. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 [cited 2022 Oct 10];17(16):1–12. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijerph17165640>
  18. López-Bastida J, Peña-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, Tizzano E, Sefton M, Oliva-Moreno J. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2017 [cited 2022 Oct 13];12(1):1–7. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0695-0>
  19. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro T, Molsen E, et al. Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Health* [Internet]. 2015 [cited 2022 Oct 16];18(6):906–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.05.008>
  20. Šimerka P. Council Recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases. *Official Journal of the European Union* [Internet]. 2009 June 8 [cited 2022 Oct 16]; [about 4 screens]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF>
  21. Schieppati A, Henter JI, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet* [Internet]. 2008 [cited 2022 Oct 16];371(9629):2039–41. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60872-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60872-7)
  22. Dharssi S, Wong-Rieger D, Harold M, Terry S. Review of 11 national policies for rare diseases in the context of key patient needs. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2017 [cited 2022 Oct 16];12(1):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0618-0>
  23. Angelis A, Tordrup D, Kanavos P. Socio-economic burden of rare diseases: A systematic review of cost of illness evidence. *Health Policy (New York)* [Internet]. 2015 [cited 2022 Oct 16];119(7):964–79. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2014.12.016>
  24. Gennarelli M, Lucarelli M, Capon F, Pizzuti A, Merlini L, Angelini C, et al. Survival motor-neuron gene transcript analysis in muscles from spinal muscular-atrophy patients. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 1995 [cited 2022 Oct 17];213: 342–8. Available from: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1995.2135>
  25. Workman E, Kolb S, Battle D. Spliceosomal small nuclear ribonucleoprotein biogenesis defects and motor neuron selectivity in spinal muscular atrophy. *Brain Res* [Internet]. 2012 [cited 2022 Oct 17];1462(1):93–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.02.051>

26. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* [Internet]. 2007 [cited 2022 Nov 5];22(8):1027–49. Available from: <https://doi.org/10.1177/0883073807305788>
27. Haaker G, Fujak A. Proximal spinal muscular atrophy: Current orthopedic perspective. *Appl Clin Genet* [Internet]. 2013 [cited 2022 Nov 5];6:113–20. Available from: <https://doi.org/10.2147/TACG.S53615>
28. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2018 [cited 2022 Nov 13];28(3):197–207. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.004>
29. Ratni H, Ebeling M, Baird J, Bendels S, Bylund J, Chen KS, et al. Discovery of Risdiplam, a Selective Survival of Motor Neuron-2 (SMN2) Gene Splicing Modifier for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA). *J Med Chem* [Internet]. 2018 [cited 2022 Nov 13];61(15):6501–17. Available from: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00741>
30. Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, et al. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 13];384(10):915–23. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2009965>
31. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Oskoui M, Saito K, et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 13];21(1):42–52. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00367-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00367-7)
32. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 [cited 2022 Nov 13];377(18):1713–22. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706198>
33. Pitarch Castellano I, Cabrera-Serrano M, Calvo Medina R, Cattinari MG, Espinosa García S, Fernández-Ramos JA, et al. Delphi consensus on recommendations for the treatment of spinal muscular atrophy in Spain (RET-AME consensus). *Neurologia (Engl Ed)* [Internet]. 2022 [cited 2023 Abr 16];37(3):216–28. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2021.07.002>
34. Iannaccone ST, Hynan LS, Morton A, Buchanan R, Limbers CA, Varni JW, et al. The PedsQL™ in Pediatric Patients with Spinal Muscular Atrophy: Feasibility, Reliability, and Validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Generic Core Scales and Neuromuscular Module. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2009 [cited 2022 Nov 13];19(12):805–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2009.09.009>
35. Landfeldt E, Edström J, Sejersen T, Tulinius M, Lochmüller H, Kirschner J. Quality of life of patients with spinal muscular atrophy: A systematic review. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2019 [cited 2022 Nov 13];23(3):347–56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.03.004>
36. Viegas Andrade Mõ, Noronha K, Kind P, Maia AC, Miranda de Menezes R, De Barros Reis C, et al. Societal Preferences for EQ-5D Health States from a Brazilian Population Survey. *Value Health Reg Issues* [Internet]. 2013 [cited 2023 Sep 15];2(3):405–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2013.01.009>
37. Klatchoian DA, Len CA, Terreri MTRA, Silva M, Itamoto C, Ciconelli RM, et al. Quality of life of children and adolescents from São Paulo: Reliability and validity of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life Inventory™ version 4.0 Generic Core Scales. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2008 [cited 2023 Sep 15];84(4):308–15. Available from: <https://doi.org/10.2223/JPED.1788>

38. Urrutia Osorio ME, Ruiz García M. Perfil demográfico y clínico de pacientes con atrofia muscular espinal: serie de 31 pacientes. *Acta Pediatr Mex [Internet]*. 2020 [cited 2023 Sep 15];41(2):47–57. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2020/apm202a.pdf>
39. Madrid Rodríguez A, Martínez Martínez PL, Ramos Fernández JM, Urda Cardona A, Martínez Antón J. Atrofia muscular espinal: revisión de nuestra casuística en los últimos 25 años. *An Pediatr (Engl Ed) [Internet]*. 2015 Mar 1 [cited 2023 Sep 17];82(3):159–65. Available from: <https://analesdepediatria.org/es-atrofia-muscular-espinal-revision-nuestra-articulo-S1695403314003397>
40. Franco Toñáñez C, Godoy Sánchez L, Casartelli Galeano M. Caracterización clínica, epidemiológica y genética de pacientes con Atrofia Muscular Espinal: serie de 26 pacientes pediátricos. *Pediatr (Asunción) [Internet]*. 2021 [cited 2023 Sep 17];48(1):44–50. Available from: [http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1683-98032021000100044&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1683-98032021000100044&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
41. Valencia HD, Muñoz JR, Pineda N, Ortiz B, Montoya JH, Cornejo JW. Características clínicas de los pacientes menores de 18 años con atrofia muscular espinal en Medellín, 2008 - 2013. *Acta Neurol Colomb [Internet]*. 2015 [cited 2023 Sep 17];32(1):9–17. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v32n1/v32n1a03.pdf>
42. Belter L, Cruz R, Jarecki J. Quality of life data for individuals affected by spinal muscular atrophy: A baseline dataset from the Cure SMA Community Update Survey. *Orphanet J Rare Dis [Internet]*. 2020 [cited 2023 Sep 20];15(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01498-2>
43. McMillan HJ, Gerber B, Cowling T, Khuu W, Mayer M, Wu JW, et al. Burden of Spinal Muscular Atrophy (SMA) on Patients and Caregivers in Canada. *J Neuromuscul Dis [Internet]*. 2021 [cited 2023 Sep 20];8(4):553–68. Available from: <https://doi.org/10.3233/JND-200610>
44. Duan C, Ai D, Xu Q, Sui B, Zhao K. Assessment of health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy in China. *Intractable Rare Dis Res [Intermed]*. 2022 [cited 2023 Sep 20];11(4):189–95 Available from: <https://doi.org/10.5582/irdr.2022.01094>
45. Weaver MS, Hanna R, Hetzel S, Patterson K, Yuroff A, Sund S, et al. A Prospective, Crossover Survey Study of Child- and Proxy-Reported Quality of Life According to Spinal Muscular Atrophy Type and Medical Interventions. *J Child Neurol [Internet]*. 2020 Apr 1 [cited 2023 Sep 20];35(5):322–30. Available from: <https://doi.org/10.1177/0883073819900463>
46. Santos SC, Souto UM, Lopes SSS, Weller M, Kok F. A endogamia explicaria a elevada prevalência de deficiências em populações do Nordeste brasileiro? *Cien Saud Colet [Internet]*. 2013 Apr [cited 2023 Sep 23];18(4):1141–50. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232013000400027>
47. Ropars J, Peudenier S, Genot A, Barnerias C, Espil C. Multidisciplinary approach and psychosocial management of spinal muscular atrophy (SMA). *Arch Pediatr [Internet]*. 2020 [cited 2023 July 3];7S45–9 Available from: [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(20\)30277-3](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(20)30277-3)
48. Dunaway S, Montes J, McDermott MP, Martens W, Neisen A, Glanzman AM, et al. Physical therapy services received by individuals with spinal muscular atrophy (SMA). *J Pediatr Rehabil Med [Internet]*. 2016 Feb 27 [cited 2023 Sep 23];9(1):35–44. Available from: <https://doi.org/10.3233/PRM-160360>
49. Bladen CL, Thompson R, Jackson JM, Garland C, Wegel C, Ambrosini A, et al. Mapping the differences in care for 5,000 Spinal Muscular Atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. *J Neurol [Internet]*. 2014 Jan [cited 2023 Sep 25];261(1):152–63. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7154-1>

50. Yao M, Ma Y, Qian R, Xia Y, Yuan C, Bai G, et al. Quality of life of children with spinal muscular atrophy and their caregivers from the perspective of caregivers: a Chinese cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 25];16(1):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01638-8>
51. Aksaralimitsunti M, Sanmaneechai O. Health-related quality of life in Thai children with spinal muscular atrophy. *Pediatr Neonatol* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2023 Sep 25];63(3):291–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2022.01.002>
52. Wallander JL, Varni JW. Effects of Pediatric Chronic Physical Disorders on Child and Family Adjustment. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 1998 [cited 2023 Sep 25];39(1):29–46. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/resolve/openurl?genre=article&sid=nlm:pubmed&issn=0021-9630&date=1998&volume=39&issue=1&spage=29>
53. Mah JK, Thannhauser JE, Kolski H, Dewey D. Parental Stress and Quality of Life in Children With Neuromuscular Disease. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2008 Aug [cited 2023 Sep 25];39(2):102–7 Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2008.04.011>
54. Wohnrade C, Velling AK, Mix L, Wurster CD, Cordts I, Stolte B, et al. Health-Related Quality of Life in Spinal Muscular Atrophy Patients and Their Caregivers—A Prospective, Cross-Sectional, Multi-Center Analysis. *Brain Sci* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Sep 25];13(1). Available from: <https://doi.org/10.3390/brainsci13010110>
55. Ascef B de O, Haddad JPA, Álvares J, Junior AAG, Costa EA, Acurcio F de A, et al. Health-related quality of life of patients of Brazilian primary health care. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2017 [cited 2023 Sep 26];51:1s–12s. Available from: <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2017051007134>
56. Ruthia Y Al, Almuaythir GS, Alrasheed HH, Alsharif WR, Temsah MH, Alsohime F, et al. Proxy-reported quality of life and access to nusinersen among patients with spinal muscular atrophy in Saudi Arabia. *Patient Prefer Adherence* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 26];15:729–39. Available from: <https://doi.org/10.2147/PPA.S305849>

## APÊNDICE A – Ficha de Coleta de Dados

### 1. Identificação do Paciente

Número de prontuário:

Data de Nascimento:

Cor ou raça:

- a) Branco
- b) Preto
- c) Amarelo
- d) Pardo
- e) Indígena
- f) Não declarado

Sexo:

- a) Masculino
- b) Feminino

Estado de residência:

Município de residência:

### 2. Histórico Familiar

O paciente possui outros membros na família com AME5q?

- a) Não
- b) Sim
- c) NR

Quantos familiares?

Qual o menor grau de parentesco dos familiares com AME5q?

- a) Primeiro (pai, mãe, irmãos)
- b) Segundo grau (tios, primos, avós)
- c) Terceiro ou maior

### 1. Cronologia Diagnóstica

Idade de início dos sintomas:

Idade de confirmação do diagnóstico:

### 2. Exames Diagnósticos da Doença Rara

Técnica de confirmação genética utilizada.

- a) Análise qualitativa SMN1
- b) Análise quantitativa de SMN1 e SMN2
- c) qPCR (PCR quantitativo)
- d) Sequenciamento por amplicon
- e) Sequenciamento de Nova Geração (NGS)

Qual genótipo identificado?

- a) Deleção em homozigose de SMN1
- b) Heterozigose composta (deleção em um alelo e mutação de ponto no outro alelo)
- c) Mutação de ponto em homozigose
- d) NR

Número de cópias do gene SMN2

- a) Nenhuma cópia
- b) Uma cópia
- c) Duas cópias
- d) Três cópias
- e) Mais de três cópias
- f) NR

## 5. Características do Paciente

Tipo de Atrofia Muscular Espinhal 5q.

- a) 1
- b) 2
- c) 3
- d) 4
- e) NR

O paciente apresentou alguma condição listada desde o seu último atendimento neste centro até esta visita?

- a) Nenhuma condição
- b) Afagia ou disfagia
- c) Contraturas musculares
- d) Controle insuficiente da cabeça
- e) Defeitos do septo interatrial
- f) Diabetes tipo 1
- g) Diabetes tipo 2
- h) Diplegia facial
- i) Dispneia e anomalias respiratórias
- j) Escoliose
- k) Fraqueza muscular
- l) Hipertensão essencial
- m) Hipotonia

- n) Pneumonia
- o) Redução de reflexos ou arreflexia
- p) Refluxo
- q) Sinais e sintomas cardíacos
- r) Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor
- s) Deformidades esqueléticas
- t) Outra
- u) NR

## **6. Acompanhamento com equipe multiprofissional**

Selecione os profissionais não-médicos da equipe multiprofissional que o paciente precisou de acompanhamento desde o seu último atendimento neste centro até esta visita.

- a) Nenhum
- b) Agente comunitário de saúde
- c) Dentista
- d) Educador físico
- e) Enfermeiro
- f) Farmacêutico
- g) Fisioterapeuta
- h) Fonoaudiólogo
- i) Nutricionista
- j) Psicólogo
- k) Terapeuta ocupacional
- l) NR
- m) Outro

## **7. Aparelhos e dispositivos**

Selecione os aparelhos/dispositivos/materiais que foram necessários em decorrência das complicações da doença rara desde o seu último atendimento neste centro.

- a) Nenhum
- b) Andador
- c) Aparato para ventilação mecânica domiciliar
- d) BiPAP
- e) Órteses de membros inferiores
- f) Cadeira de rodas motorizada
- g) Cadeira de rodas não motorizada
- h) Corrimão (adpatadores escadas, banheiro etc.)
- i) Coxins (para acomodação)
- j) CPAP
- k) Muletas/Bengalas
- l) Óculos
- m) Oxigenoterapia domiciliar
- n) Palmilhas
- o) Suporte/corretor postural



- p) Outros aparelhos
- q) NR

**8. Tratamento medicamentoso específico para a doença rara**

- a) Nenhum
- b) Nusinersena
- c) Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma)
- d) Risdiplam

Data inicial do tratamento \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

## ANEXOS

## ANEXO A – Questionário PedsQL 4.0 GCS

Durante o **ÚLTIMO MÊS**, você tem tido **difficuldade** com cada uma das coisas abaixo?

<b>SOBRE MINHA SAÚDE E MINHAS ATIVIDADES</b> <i>(dificuldade para...)</i>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Para mim é difícil andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2. Para mim é difícil comer	0	1	2	3	4
3. Para mim é difícil praticar esportes ou fazer exercícios físicos	0	1	2	3	4
4. Para mim é difícil levantar coisas pesadas	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil tomar banho de banheira ou de chuveiro sozinho(a)	0	1	2	3	4
6. Para mim é difícil ajudar nas tarefas domésticas	0	1	2	3	4
7. Eu sinto dor	0	1	2	3	4
8. Eu tenho pouca energia ou disposição	0	1	2	3	4

<b>SOBRE MEUS SENTIMENTOS</b> <i>(dificuldade para...)</i>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Eu sinto medo	0	1	2	3	4
2. Eu me sinto triste	0	1	2	3	4
3. Eu sinto raiva	0	1	2	3	4
4. Eu durmo mal	0	1	2	3	4
5. Eu me preocupo com o que vai acontecer comigo	0	1	2	3	4

<b>COMO EU CONVIVO COM OUTRAS PESSOAS</b> <i>(dificuldades para...)</i>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Eu tenho dificuldade para conviver com outros / outras adolescentes	0	1	2	3	4
2. Os outros / as outras adolescentes não querem ser meus amigos / minhas amigas	0	1	2	3	4
3. Os outros / as outras adolescentes implicam comigo	0	1	2	3	4
4. Eu não consigo fazer coisas que outros / outras adolescentes da minha idade fazem	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil acompanhar os / as adolescentes da minha idade	0	1	2	3	4

<b>SOBRE A ESCOLA</b> <i>(dificuldades para...)</i>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. É difícil prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Eu esqueço as coisas	0	1	2	3	4
3. Eu tenho dificuldade para acompanhar a minha turma nas tarefas escolares	0	1	2	3	4
4. Eu falto à aula por não estar me sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Eu falto à aula para ir ao médico ou ao hospital	0	1	2	3	4

Figura 1 – Versão para adolescentes de 13 a 18 anos de idade do PedsQL.

*Durante o ÚLTIMO MÊS, o seu filho / a sua filha tem tido dificuldade com cada uma das coisas abaixo?*

<b>CAPACIDADE FÍSICA (dificuldade para...)</b>	<b>Nunca</b>	<b>Quase nunca</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Freqüentemente</b>	<b>Quase sempre</b>
1. Andar	0	1	2	3	4
2. Correr	0	1	2	3	4
3. Participar de brincadeiras ativas ou fazer exercícios físicos	0	1	2	3	4
4. Levantar alguma coisa pesada	0	1	2	3	4
5. Tomar banho	0	1	2	3	4
6. Ajudar a apanhar os brinquedos	0	1	2	3	4
7. Sentir dor	0	1	2	3	4
8. Ter pouca energia ou disposição	0	1	2	3	4

<b>ASPECTO EMOCIONAL (dificuldade para...)</b>	<b>Nunca</b>	<b>Quase nunca</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Freqüentemente</b>	<b>Quase sempre</b>
1. Sentir medo ou ficar assustado/a	0	1	2	3	4
2. Ficar triste	0	1	2	3	4
3. Ficar com raiva	0	1	2	3	4
4. Dormir mal	0	1	2	3	4
5. Ficar preocupado/a	0	1	2	3	4

<b>ASPECTO SOCIAL (dificuldade para...)</b>	<b>Nunca</b>	<b>Quase nunca</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Freqüentemente</b>	<b>Quase sempre</b>
1. Brincar com outras crianças	0	1	2	3	4
2. As outras crianças não quererem ser amigos dele / dela	0	1	2	3	4
3. As outras crianças implicarem com o seu filho / a sua filha	0	1	2	3	4
4. Não conseguir fazer coisas que outras crianças da mesma idade fazem	0	1	2	3	4
5. Acompanhar a brincadeira com outras crianças	0	1	2	3	4

*\*Por favor, complete esta parte se seu filho / sua filha vai à escola ou à creche*

<b>ATIVIDADE ESCOLAR (dificuldade para...)</b>	<b>Nunca</b>	<b>Quase nunca</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Freqüentemente</b>	<b>Quase sempre</b>
1. Fazer as mesmas atividades escolares que as outras crianças da turma	0	1	2	3	4
2. Faltar à aula/creche por não estar se sentindo bem	0	1	2	3	4
3. Faltar à aula/creche para ir ao médico ou ao hospital	0	1	2	3	4

Figura 2 – Versão para pais de 2 a 4 anos de idade do PedsQL.

Durante o **ÚLTIMO MÊS**, o seu filho / a sua filha tem tido **dificuldade** com cada uma das coisas abaixo?

<b>CAPACIDADE FÍSICA (dificuldade para...)</b>	<b>Nunca</b>	<b>Quase nunca</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Freqüentemente</b>	<b>Quase sempre</b>
1. Andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2. Correr	0	1	2	3	4
3. Praticar esportes ou fazer exercícios físicos	0	1	2	3	4
4. Levantar alguma coisa pesada	0	1	2	3	4
5. Tomar banho de banheira ou de chuveiro sozinho/a	0	1	2	3	4
6. Ajudar nas tarefas domésticas, como apanhar os brinquedos	0	1	2	3	4
7. Sentir dor	0	1	2	3	4
8. Ter pouca energia ou disposição	0	1	2	3	4

<b>ASPECTO EMOCIONAL (dificuldade para...)</b>	<b>Nunca</b>	<b>Quase nunca</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Freqüentemente</b>	<b>Quase sempre</b>
1. Sentir medo ou ficar assustado/a	0	1	2	3	4
2. Ficar triste	0	1	2	3	4
3. Ficar com raiva	0	1	2	3	4
4. Dormir mal	0	1	2	3	4
5. Se preocupar com o que vai acontecer com ele/ela	0	1	2	3	4

<b>ASPECTO SOCIAL (dificuldade para...)</b>	<b>Nunca</b>	<b>Quase nunca</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Freqüentemente</b>	<b>Quase sempre</b>
1. Conviver com outras crianças	0	1	2	3	4
2. As outras crianças não quererem ser amigos dele / dela	0	1	2	3	4
3. As outras crianças implicarem com o seu filho / a sua filha	0	1	2	3	4
4. Não conseguir fazer coisas que outras crianças da mesma idade fazem	0	1	2	3	4
5. Acompanhar a brincadeira com outras crianças	0	1	2	3	4

<b>ATIVIDADE ESCOLAR (dificuldade para...)</b>	<b>Nunca</b>	<b>Quase nunca</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Freqüentemente</b>	<b>Quase sempre</b>
1. Prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Esquecer as coisas	0	1	2	3	4
3. Acompanhar a turma nas tarefas escolares	0	1	2	3	4
4. Faltar à aula por não estar se sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Faltar à aula para ir ao médico ou ao hospital	0	1	2	3	4

Figura 2 – Versão para pais de 5 a 7 anos de idade do PedsQL.

Durante o **ÚLTIMO MÊS**, o seu filho / a sua filha tem tido **dificuldade** com cada uma das coisas abaixo?

<b>CAPACIDADE FÍSICA (dificuldade para...)</b>	<b>Nunca</b>	<b>Quase nunca</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Freqüentemente</b>	<b>Quase sempre</b>
1. Andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2. Correr	0	1	2	3	4
3. Praticar esportes ou fazer exercícios físicos	0	1	2	3	4
4. Levantar alguma coisa pesada	0	1	2	3	4
5. Tomar banho de banheira ou de chuveiro sozinho/a	0	1	2	3	4
6. Ajudar nas tarefas domésticas	0	1	2	3	4
7. Sentir dor	0	1	2	3	4
8. Ter pouca energia ou disposição	0	1	2	3	4

<b>ASPECTO EMOCIONAL (dificuldade para...)</b>	<b>Nunca</b>	<b>Quase nunca</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Freqüentemente</b>	<b>Quase sempre</b>
1. Sentir medo ou ficar assustado/a	0	1	2	3	4
2. Ficar triste	0	1	2	3	4
3. Ficar com raiva	0	1	2	3	4
4. Dormir mal	0	1	2	3	4
5. Se preocupar com o que vai acontecer com ele/ela	0	1	2	3	4

<b>ASPECTO SOCIAL (dificuldade para...)</b>	<b>Nunca</b>	<b>Quase nunca</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Freqüentemente</b>	<b>Quase sempre</b>
1. Conviver com outras crianças	0	1	2	3	4
2. As outras crianças não quererem ser amigos dele / dela	0	1	2	3	4
3. As outras crianças implicarem com o seu filho / a sua filha	0	1	2	3	4
4. Não conseguir fazer coisas que outras crianças da mesma idade fazem	0	1	2	3	4
5. Acompanhar a brincadeira com outras crianças	0	1	2	3	4

<b>ATIVIDADE ESCOLAR (dificuldade para...)</b>	<b>Nunca</b>	<b>Quase nunca</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Freqüentemente</b>	<b>Quase sempre</b>
1. Prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Esquecer as coisas	0	1	2	3	4
3. Acompanhar a turma nas tarefas escolares	0	1	2	3	4
4. Faltar à aula por não estar se sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Faltar à aula para ir ao médico ou ao hospital	0	1	2	3	4

Figura 4– Versão para pais de 8 a 18 anos de idade do PedsQL.

**ANEXO B – Questionário EQ-5D-3L**

<p><b>SISTEMA DESCRITIVO - EQ-5D</b></p> <p><b>Instruções</b></p> <p>Pense sobre seu estado de saúde atual e assinale com um X (assim <input type="checkbox"/>) , em cada um dos seguintes grupos indicando qual das afirmações melhor descreve o seu estado de saúde <b>atual</b></p> <p><b>Mobilidade</b></p> <p><input type="checkbox"/> 1. Não tenho problemas em andar</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Tenho alguns problemas em andar</p> <p><input type="checkbox"/> 3. Estou limitado a ficar na cama</p> <p><b>Cuidados Pessoais</b></p> <p><input type="checkbox"/> 1. Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir</p> <p><input type="checkbox"/> 3. Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho</p> <p><b>Atividades Habituais</b> (<i>ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> 1. Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais</p> <p><input type="checkbox"/> 3. Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais</p> <p><b>Dor/Desconforto</b></p> <p><input type="checkbox"/> 1. Não tenho dores ou desconforto</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Tenho dores ou desconforto moderados</p> <p><input type="checkbox"/> 3. Tenho dores ou desconforto extremos</p> <p><b>Ansiedade/Depressão</b></p> <p><input type="checkbox"/> 1. Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)</p> <p><input type="checkbox"/> 3. Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)</p>
---

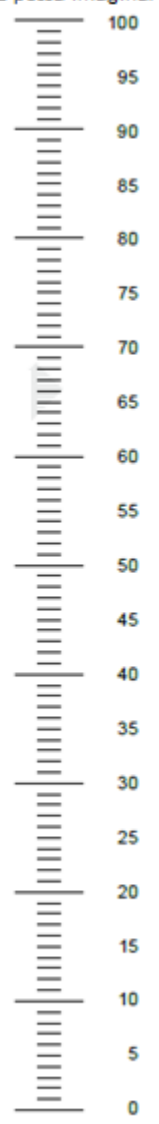
Figura 5 – Questionário de Qualidade de Vida EQ5D - Sistema descritivo do questionário

## ANEXO B – Questionário EQ-5D-3L

- Gostaríamos de saber o quanto sua saúde está boa ou ruim HOJE,
- Essa escala é numerada de 0 a 100.
- 100 significa a melhor saúde que você possa imaginar.  
0 significa a pior saúde que você possa imaginar.
- Marque um X na escala para indicar com está sua saúde HOJE.
- Agora, por favor escreva o número que você marcou na escala na caixa abaixo.

SUA SAÚDE HOJE =

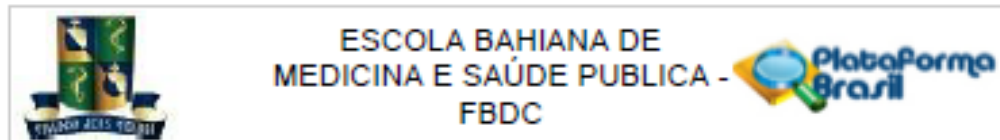
A melhor saúde que  
você possa imaginar



A pior saúde que  
você possa imaginar

Figura 6 – Questionário de Qualidade de Vida EQ5D - Escala analógica visual do questionário

## ANEXO C – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Rede Nacional de doenças raras (RARAS)

**Pesquisador:** Têmis Maria Félix

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 33970820.0.3084.5544

**Instituição Proponente:** INSTITUTO GESTALT - TERAPIA DA BAHIA LTDA - ME

**Patrocinador Principal:** CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO-CNPQ

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.023.559

#### Apresentação do Projeto:

No Brasil, o Ministério da Saúde estabeleceu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR) no âmbito do SUS em 2014. Até o momento foram habilitados dezessete Serviços de Referência em Doenças Raras, um número considerado insuficiente para atender a demanda na nossa população. A grande maioria dos casos são atendidos em Hospitais Universitários (HU), porém não há conhecimento se os recursos humanos e tecnológicos são adequados no atendimento de Doenças Raras. Apesar do avanço no diagnóstico, principalmente devido às novas tecnologias e a recente estruturação do atendimento de DR no Brasil, ainda faltam dados epidemiológicos sobre estas afecções, e estes, quando existentes, restringem-se a doenças específicas. O objetivo deste projeto é realizar um Inquérito de representatividade nacional acerca da epidemiologia, quadro clínico, recursos diagnósticos e terapêuticos empregados e custos em indivíduos com doenças raras de origem genética e não genética no Brasil.

Na versão ora apresentada é solicitada emenda referente a inclusão de pesquisadores e centros coparticipantes.

#### Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

UF: BA

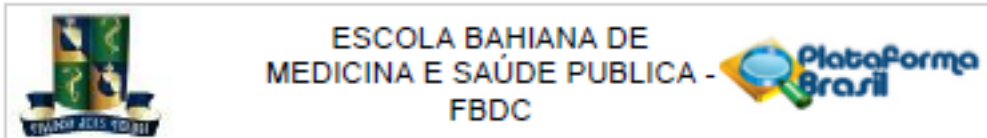
Telefone: (71)2101-1921

Município: SALVADOR

CEP: 40.285-001

E-mail: cep@bahiana.edu.br





Continuação do Parecer 5.023.559

Realizar um Inquérito de representatividade nacional acerca da epidemiologia, quadro clínico, recursos diagnósticos e terapêuticos empregados e custos em indivíduos com doenças raras de origem genética e não genética no Brasil.

#### Objetivos Específicos

1. Consolidar uma Rede Nacional de Doenças Raras com participação de Serviços de Referência em Doenças Raras (SRDR), Hospitais Universitários (HUs) e SRTNs do Brasil (Rede RARAS) para construção de uma base de dados nacional de doenças raras.
2. Construir uma base de dados nacional de doenças raras com dados da Rede Nacional de Doenças Raras abrangendo todas as regiões do Brasil.
3. Padronizar, os dados sócio-demográficos, epidemiológicos, clínicos (diagnóstico e de evolução, utilizando ontologia Internacional) e terapêuticos em toda a rede de atendimento criando um registro nacional de doenças raras com fins de fornecer parâmetros para estudos de história natural da doença, carga de doença, efetividade em vida real, custo-efetividade e impacto orçamentário.
4. Identificar a forma de acesso ao diagnóstico e tratamento para as doenças raras, incluindo o tipo de tratamento realizado e a proporção de pacientes recebendo tratamentos específicos custeados pelo SUS, pela Saúde suplementar, por meio de recursos próprios, por meio de estudos clínicos ou por meio de judicialização.
5. Mapear recursos diagnósticos e tecnológicos existentes na Rede Nacional de Doenças Raras.
6. Mapear disponibilidade de profissionais capacitados para o atendimento de pacientes com doenças raras no território nacional (incluindo capacidade de realização de aconselhamento genético).
7. Constituir uma rede de centros parceiros capazes de desenvolver estudos colaborativos em doenças raras futuramente.
8. Elaborar um Atlas Brasileiro Online de Doenças Raras sendo a base para um observatório e vigilância para doenças raras.
9. Desenvolver Informações Integradas de epidemiologia, desfechos clínicos (inclusive preferências sociais- utilidade), qualidade de vida relacionado à saúde, mensuração de custos diretos e indiretos, no contexto da jornada assistencial, incluindo o diagnóstico e tratamento dos pacientes com doença rara, e de um sistema informatizado de apoio à gestão baseada nos preceitos de Valor – incluindo dashboard gerenciais com parâmetros clínicos e econômicos para suporte à gestão de valor no paradigma de Porter.

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



Continuação do Parecer: 5.023.559

Comentário ético: não há solicitação nesta emenda de alteração dos objetivos propostos em versão anterior já previamente aprovada.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não foi identificada alteração referente aos riscos e benefícios da pesquisa nesta emenda ora solicitada pela inclusão de novos pesquisadores e centros coparticipantes entendendo-se que os mesmos seguirão o proposto pelo protocolo em sua versão original previamente aprovada.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de uma emenda (versão 7) ao protocolo já aprovado por este CEP-Bahiana referente a:

Inclusão das pesquisadoras: Dra. Anna Catarina Gatzk de Arruda e Dra. Tânia Longo Mazzucco. Ambas atuarão no centro Universidade Estadual de Londrina (UEL).

- Inclusão do centro: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA, que terá como pesquisador responsável Dr. Paulo Ricardo Gazzola Zen.

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

Apresentados de acordo com o atual trâmite deste protocolo.

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

A solicitação da referida emenda tem, de acordo com o especificado abaixo, como objetivo:

- Inclusão das pesquisadoras: Dra. Anna Catarina Gatzk de Arruda e Dra. Tânia Longo Mazzucco. Ambas atuarão no centro Universidade Estadual de Londrina (UEL).

- Inclusão do centro: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA, que terá como pesquisador responsável Dr. Paulo Ricardo Gazzola Zen.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

A partir da análise bioética embasada na Resolução 466/12 do CNS e outros documentos afins, a emenda solicitada a este projeto referente a inclusão de pesquisadores e centros de pesquisa foi julgada exequível não acarretando riscos previsíveis para os participantes do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

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



Continuação do Parecer: 5.023.559

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP_RARAS_Emenda7.docx	23/08/2021 12:15:11	Milena Artifon	Aceito
Outros	carta_E7.docx	23/08/2021 12:14:57	Milena Artifon	Aceito
Outros	carta_E6.docx	26/07/2021 13:46:34	Milena Artifon	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP_RARAS_Emenda6.docx	26/07/2021 13:46:17	Milena Artifon	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP_RARAS_Emenda5.docx	21/04/2021 13:54:02	Milena Artifon	Aceito
Outros	carta_E5.docx	21/04/2021 13:53:45	Milena Artifon	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEs_TALEs_JAVRARAS_UNIFESP.docx	11/12/2020 00:42:08	Milena Artifon	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEs_TALEs_JAVRARAS_UNICAMP.docx	11/12/2020 00:41:59	Milena Artifon	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEs_TALEs_JAVRARAS_Matemad eClimeriodeOliveira.docx	11/12/2020 00:41:47	Milena Artifon	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEs_TALEs_JAVRARAS_LauroWand erley.docx	11/12/2020 00:41:40	Milena Artifon	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEs_TALEs_JAVRARAS_JoanadeGu smao.docx	11/12/2020 00:41:33	Milena Artifon	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEs_TALEs_JAVRARAS_Institutoda Crianca_HCFMUSP.docx	11/12/2020 00:41:25	Milena Artifon	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEs_TALEs_JAVRARAS_IFF.docx	11/12/2020 00:40:49	Milena Artifon	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEs_TALEs_JAVRARAS_HUPEs.do cx	11/12/2020 00:40:19	Milena Artifon	Aceito

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

CEP: 40.285-001

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2101-1921

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 5.023.559

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEs_TALEs_JAVRARAS_Hospital/SantaCasadeMisericordiaeVitoria.docx	11/12/2020 00:40:09	Milena Artifon	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEs_TALEs_JAVRARAS_HospitaldaCriancaSantoAntonio.docx	11/12/2020 00:39:58	Milena Artifon	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEs_TALEs_JAVRARAS_HCPA.docx	11/12/2020 00:39:50	Milena Artifon	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEs_TALEs_JAVRARAS_FUNDHACRE.docx	11/12/2020 00:39:42	Milena Artifon	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEs_TALEs_JAVRARAS_EMENDA.docx	11/12/2020 00:39:35	Milena Artifon	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEs_TALEs_JAVRARAS_AlbertSabir.docx	11/12/2020 00:39:26	Milena Artifon	Acelto
Outros	roteiro_ligacao_telefonica.docx	11/12/2020 00:39:03	Milena Artifon	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	protocolo_JAVRARAS_emenda.docx	11/12/2020 00:38:46	Milena Artifon	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP_RARAS_Emenda4.docx	11/12/2020 00:38:33	Milena Artifon	Acelto
Outros	carta_E4_TMF.docx	11/12/2020 00:38:17	Milena Artifon	Acelto

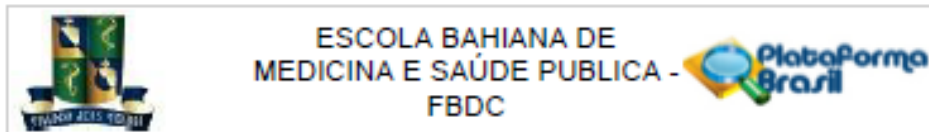
**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

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



Continuação do Parecer: 5.023.559

SALVADOR, 06 de Outubro de 2021

---

Assinado por:  
Rosely Ferreira  
(Coordenador(a))

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