

---

# Orientações para cuidados clínicos

O QUE PACIENTES E FAMILIARES  
PRECISAM SABER SOBRE AS  
DOENÇAS RELACIONADAS AO RYR-1



## **Leia este Termo de isenção de responsabilidade:**

As informações e recomendações publicadas ou disponibilizadas nas "Orientações para cuidados clínicos" não têm a finalidade de substituir o atendimento médico, nem constituem uma relação médico-paciente. Elas têm apenas fins educacionais. Estas recomendações devem ser consideradas em conjunto com as recomendações do seu médico, a quem você deve comunicar todas as questões relacionadas à sua saúde, especialmente sintomas que podem exigir diagnóstico ou atendimento médico. Qualquer ação de sua parte em resposta às informações oferecidas neste manual ocorrerá a seu critério. Por fim, caso você tenha dúvidas sobre sua saúde, inclusive sobre doenças relacionadas ao RYR-1, consulte seu médico.

Este guia foi viabilizado  
por uma generosa doação da

---

## **The Oscar and Elsa Mayer Family Foundation**



A tradução ao português foi possível graças à generosidade de Sissi e Orlando Alves Carneiro Jr.  
[sorryr-1.com.br/](http://sorryr-1.com.br/)

# Agradecimentos

**A RYR-1 Foundation expressa sua sincera gratidão às pessoas que revisaram e editaram as Orientações para cuidados clínicos. As contribuições delas foram essenciais para a criação deste guia. Obrigado!**

Rachel Bronstein, MA

Michael Brucker, PT, DPT, CSCS

Brittany Coleman, MS, CCC-SLP

Robert Dirksen, PhD\*\*\*

James Dowling, MD, PhD\*\*\*

Sarah Foye, OT

Lindsay Goldberg, RN, BSN\*

Michael Goldberg, MD, MPH\*

Morton Goldberg, MD, FACS\*

Myrna Goldberg, MSW\*

Susan Hamilton, PhD\*\*\*

Cody Hodgson\*\*

Jacqueline Hoffman-Anderman, RN, BSN\*\*

Tammy Hughes, PhD, ABPP

Andrew Huseth, AICP\*\*

William Lagor, PhD

Andrew Marks, MD\*\*\*

Oscar "Hank" Mayer, MD

Frances McFarland, PhD, MA

Livija Medne, MS, CGC\*\*\*

Emily Pedersen\*

Amy A. Perrin MS, FNP-C\*\*

Sheila Riazzi, MSc, MD, FRCPC\*\*\*

Paul Sponseller, MD

Avi Swerdlow\*\*

Yael Swerdlow\*\*

Nicol Voermans, MD, PhD\*\*\*

\*Administrador(a) da RYR-1 Foundation

\*\*Conselheiro(a) RYR-1 Foundation

\*\*\*Membro do Conselho consultivo científico da RYR-1 Foundation

## Reconhecimento especial

A RYR-1 Foundation agradece ao Dr. Oscar "Hank" Mayer pelo incentivo, pela consultoria e pelas recomendações para a criação das Orientações para cuidados clínicos. O Dr. Mayer contribuiu para o sucesso da RYR-1 Foundation de diversas formas, e somos gratos pelo suporte que ele nos ofereceu recentemente e que nos ajudou a produzir as Orientações para cuidados clínicos. As contribuições dele ao longo deste processo são inestimáveis. A comunidade RYR-1 tem uma dívida de gratidão com o Dr. Mayer, e é uma sorte imensa tê-lo trabalhando ao nosso lado. #StrengthInNumbersRYR1



# Sumário

|                                                                                                         |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Introdução</b> .....                                                                                 | <b>7</b>   |
| <b>Capítulo 1:</b> A genética das doenças relacionadas ao RYR-1 .....                                   | <b>10</b>  |
| <b>Capítulo 2:</b> Características clínicas das doenças relacionadas ao RYR-1 .....                     | <b>22</b>  |
| <b>Capítulo 3:</b> O papel do cálcio e do receptor de rianodina nas doenças relacionadas ao RYR-1 ..... | <b>32</b>  |
| <b>Capítulo 4:</b> Hipertermia maligna (HM) .....                                                       | <b>36</b>  |
| <b>Capítulo 5:</b> Pulmões e pneumologia .....                                                          | <b>46</b>  |
| <b>Capítulo 6:</b> Ossos, articulações e ortopedia .....                                                | <b>54</b>  |
| <b>Capítulo 7:</b> Comer, engolir e falar .....                                                         | <b>62</b>  |
| <b>Capítulo 8:</b> Considerações sobre a escola .....                                                   | <b>68</b>  |
| <b>Capítulo 9:</b> Atividade física e fisioterapia .....                                                | <b>86</b>  |
| <b>Capítulo 10:</b> Existe tratamento para as doenças relacionadas ao RYR-1? .....                      | <b>90</b>  |
| <b>Índice</b> .....                                                                                     | <b>101</b> |
| <b>Referências</b> .....                                                                                | <b>109</b> |

## Observação:

ao longo das Orientações para cuidados clínicos, alguns termos são destacados em **fonte vermelha e negrito**. Esses termos são hiperlinks e direcionam para vários capítulos, imagens e textos ao longo do documento, bem como para recursos externos adicionais. Clique nesses itens no texto para acessar recursos adicionais dentro e fora das Orientações para cuidados clínicos.

A maioria dos capítulos começa com uma lista de termos que seus médicos e/ou profissionais de saúde podem usar. Na primeira vez em que aparecem dentro do capítulo, esses termos são grafados em **negrito e itálico**.

Além disso, no final da maioria dos capítulos, são apresentados "Recursos adicionais" referentes aos tópicos que foram abordados. Para acessar esses recursos, basta clicar na imagem de laptop, na imagem de celular ou no link em vermelho e negrito para obter mais informações.



Para acessar recursos adicionais, clique na imagem acima ou visite:

**[www.ryr1.org/ccg-introduction](http://www.ryr1.org/ccg-introduction)**

Ao final deste guia, há um "**Índice**" com termos importantes, números das páginas em que esses termos aparecem e também os respectivos **hiperlinks**.

# Introdução

Seu médico deve ter acabado de informar que você e/ou seu filho tem uma **doença relacionada ao RYR-1** (RYR-1-RD). A finalidade deste guia é ajudar você a entender os diferentes sintomas que podem ter e/ou ver e os tipos de cuidados de que você e/ou sua família podem precisar. Entender essas informações ajudará você a ser um parceiro útil nos seus cuidados e/ou nos cuidados da sua família.

## Palavras que seu médico pode usar

**MCC:** Miopatia central core. **Consulte o Capítulo 2, "Características clínicas das doenças relacionadas ao RYR-1".**

**CFTD:** Desproporção congênita de tipos de fibras. **Consulte o Capítulo 2, "Características clínicas das doenças relacionadas ao RYR-1".**

**MCN:** Miopatia centronuclear. **Consulte o Capítulo 2, "Características clínicas das doenças relacionadas ao RYR-1".**

**Congênito:** presente desde o nascimento.

**Mm:** Miopatia multiminicore. **Consulte o Capítulo 2, "Características clínicas das doenças relacionadas ao RYR-1".**

**Miopatia:** doença muscular na qual as fibras musculares não funcionam normalmente.

**Doenças relacionadas ao RYR-1:** doença muscular causada por uma mutação no gene RYR1. Termos semelhantes incluem "miopatia relacionada ao RYR-1" e "doença muscular relacionada ao RYR-1".

As doenças relacionadas ao RYR-1 são um grupo de doenças genéticas nas quais os músculos não funcionam corretamente. Outro termo equivalente que você pode ouvir é **miopatia** relacionada ao RYR-1. Em geral, as pessoas com doenças relacionadas ao RYR-1 sofrem de fraqueza muscular ou baixo tônus muscular. Em alguns casos, crianças portadoras das doenças relacionadas ao RYR-1 podem demorar mais tempo para conseguir se sentar, engatinhar e andar. Pessoas com doenças relacionadas ao RYR-1 também podem ter problemas de coluna, nos músculos oculares, problemas para mastigar, engolir e respirar. Além disso, as doenças relacionadas ao RYR-1 podem causar diversos sintomas, que variam de fraqueza leve a fraqueza severa (em alguns casos, podendo ser necessário o uso de cadeira de rodas e de suporte respiratório) até uma reação potencialmente fatal a determinadas formas de anestesia, chamada de hipertermia maligna (HM). Determinadas formas de doenças relacionadas ao RYR-1 podem causar intolerância ao calor, colapso induzido pelo calor durante esforço e uma grave forma de ruptura muscular chamada rabdomiólise.

## Alguns sinais e sintomas das doenças relacionadas ao RYR-1

---

- Rosto comprido e fino
- Pálpebras caídas (ptose)
- Movimentos restritos dos músculos oculares
- Fraqueza muscular:
  - Nos músculos faciais e músculos dos braços e das pernas
  - Atraso para sentar, andar etc.
  - Dificuldades de se levantar do chão ou de uma cadeira
  - Dificuldades para andar ou correr
  - Dificuldades para subir escadas
- Perda muscular (os músculos diminuem de tamanho com o passar do tempo)
- Articulações presas ou rígidas
- Mudanças no formato do tórax
- Luxação do quadril
- Dificuldades para comer
- Dificuldades para respirar, incluindo apneia do sono
- Fadiga, especialmente no calor
- Hipertermia Maligna (HM)
- Colapso induzido pelo calor durante esforço
- Rabdomiólise (uma grave forma de ruptura muscular)

---

Existem diversos tipos de doenças relacionadas ao RYR-1. Pode ser difícil diferenciá-las uma das outras, e pode ser difícil também distingui-las de outras doenças musculares. Para diagnosticar as doenças relacionadas ao RYR-1, os médicos podem solicitar o seguinte:

- Exames laboratoriais para excluir outras doenças
- Uma biópsia muscular, em que uma amostra de tecido é retirada e analisada em microscópio
- Uma imagem de ressonância magnética (IRM) ou ultrassonografia, para uma análise mais detalhada do músculo
- Exames genéticos

Para que seja dado o diagnóstico de doença relacionada ao RYR-1, os resultados do exame genético devem mostrar alterações no gene *RYR1*. A terminologia anterior, baseada exclusivamente na biópsia muscular (por exemplo, miopatia central core e outras), não é mais considerada suficiente.

Atualmente, não há tratamentos nem cura para as doenças relacionadas ao RYR-1. Não existem protocolos padrão para o controle das doenças relacionadas ao RYR-1, mas é possível controlar a doença. O tipo de cuidados e suporte que você ou seu filho receberão dependerá da gravidade dos sintomas. Seus médicos desenvolverão um plano de cuidados com base no histórico genético e nos sintomas específicos que você ou seu filho apresentem.

Este guia oferece informações sobre as doenças relacionadas ao RYR-1 e suas possíveis complicações. O próximo capítulo abordará genética e o gene *RYR1*. O **Capítulo 2** trata das características clínicas gerais da doença. O **Capítulo 3** aborda como os nervos e os músculos geralmente funcionam em conjunto e o que acontece nas doenças relacionadas ao RYR-1. O último capítulo trata de outros sintomas e complicações e maneiras de controlá-los.

Este guia não tem a finalidade de substituir conversas com seu médico ou com um profissional qualificado. A finalidade do guia não é ajudar você a diagnosticar sua doença. Em vez disso, o guia ajudará você a entender a doença, para que você e seu médico possam juntos pensar em tipos de cuidados.



Para acessar recursos adicionais, clique na imagem acima ou visite:  
**[www.ryr1.org/ccg-introduction](http://www.ryr1.org/ccg-introduction)**

# Capítulo 1

## A genética das doenças relacionadas ao RYR-1

### Palavras que seu médico pode usar

**Autossômico dominante:** Uma cópia anormal do gene *RYR1* é suficiente para alguém ter a doença relacionada ao RYR-1 (RYR-1-RD).

**Autossômica recessiva:** para que uma pessoa tenha a doença relacionada ao RYR-1, é necessário que ambas as cópias do gene *RYR1* tenham mutações.

**Portador:** alguém que carrega uma única mutação recessiva e não tem a doença. No caso da doença relacionada ao RYR-1, os portadores têm risco de ter hipertermia maligna (HM). Os portadores têm 50% de chances de transmitir sua mutação para cada um dos filhos que tiverem.

**Cromossomo:** uma estrutura filiforme do DNA que é encontrada no núcleo da maioria das células vivas e que transporta informações genéticas na forma de genes. Todas as células do seu corpo têm o mesmo conjunto de cromossomos.

**Heterozigoto composto:** quando alguém tem duas cópias defeituosas do *mesmo* gene, mas a localização ou o tipo da mutação dentro de cada cópia é *diferente*.

**De novo:** uma nova mutação na sequência do DNA de um indivíduo que não foi herdada nem do pai e nem da mãe.

**DNA:** material hereditário que compõe o gene e está presente em todos os organismos.

**Gene:** unidade do DNA que determina uma característica. Os genes transportam instruções para a produção de proteínas. Cada cromossomo tem milhares de genes.

**Heterozigoto:** quando alguém tem uma cópia normal de um gene e uma cópia defeituosa de um gene.

**Homozigoto:** quando alguém tem duas cópias defeituosas do mesmo gene.



## Palavras que seu médico pode usar (continuação)

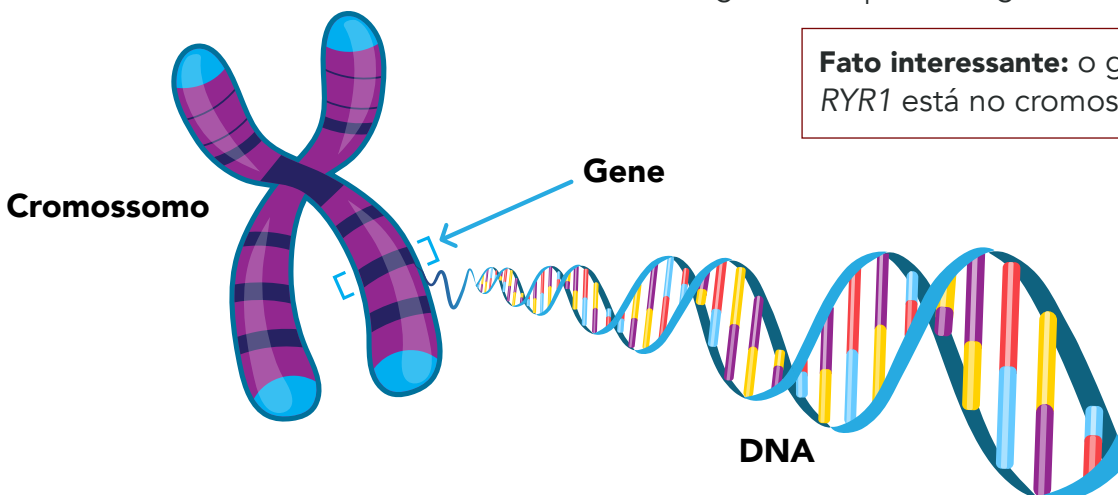
**Mutação:** alterações patogênicas (isto é, que causam doenças) na sequência do DNA de um gene que afetam o funcionamento desse gene e sua proteína correspondente (por exemplo, o gene *RYR1* e o receptor RYR1).

## A mudança na definição de "mutação"

**Observação:** o clássico termo "mutação" está sendo abolido. Médicos, consultores genéticos e cientistas estão começando a usar os termos alternativos "variante patogênica" ou "variante potencialmente patogênica", seguindo a recomendação de diversas associações profissionais dos EUA. A finalidade dessa mudança de terminologia é refletir melhor a realidade de que todos os indivíduos têm genes repletos de "mudanças" ou "variações", muitas das quais são benignas ou não causam consequências. No entanto, algumas dessas "variantes" causarão doenças. Historicamente, essas variantes eram chamadas de "mutações", entretanto, como mencionamos acima, atualmente elas estão sendo chamadas de "variante patogênica" ou "variante potencialmente patogênica". Em alguns casos, não se sabe se a variante é ou não causadora de doenças. Essas variantes são chamadas de "variantes de significado incerto" ou "VUS". Como o termo "mutação" ainda é frequentemente usado, ele continuará sendo utilizado nas Orientações para cuidados clínicos.

A doença relacionada ao RYR-1 (RYR-1-RD) é uma doença genética, o que significa que você nasceu com ela. A doença relacionada ao RYR-1 é causada por alterações em seu **DNA**. O DNA carrega todas as suas informações genéticas. Ele é um "projeto" do seu corpo. Todo o seu DNA está estreitamente contido em estruturas chamadas de **cromossomos**, que estão presentes em todas as suas células. Os cromossomos são passados de pai/mãe para os filhos.

Um **gene** é um pedaço de DNA dentro de um cromossomo que carrega instruções para a criação de determinadas características de cada indivíduo. Como os genes são feitos de DNA, eles fazem parte dos cromossomos. Os filhos herdam todos os seus genes dos pais biológicos.



**Fato interessante:** o gene *RYR1* está no cromossomo 19.

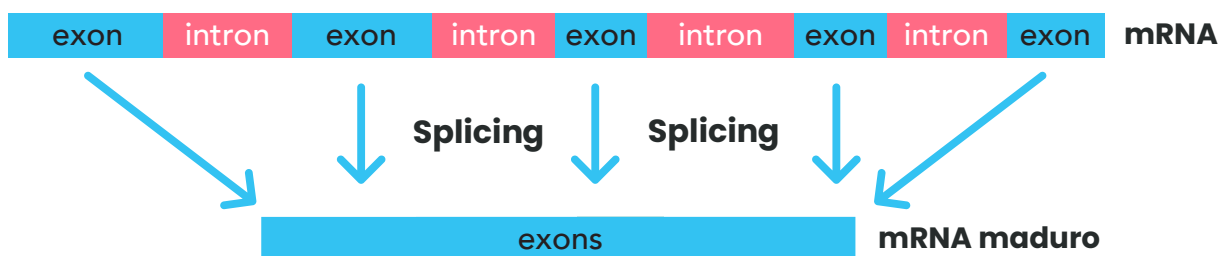
Os cientistas estimam que os seres humanos tenham aproximadamente 20 mil genes. Pensando no DNA como um projeto, e no corpo como uma casa, um único gene carrega instruções para construir uma pequena parte da casa, como uma chaminé. Na biologia, essa pequena parte da "casa" é uma molécula, geralmente uma proteína. O gene *RYR1* carrega informações para uma proteína específica chamada receptor de rianodina tipo 1 (às vezes chamado de "receptor RYR1" ou "proteína RYR1"; esses termos são sinônimos). O receptor RYR1 é um tipo especial de proteína que é um "canal" (ou "túnel") para a movimentação de cálcio dentro das células musculares. Essa movimentação de cálcio dentro de uma célula muscular é essencial para o funcionamento normal dos seus músculos. Para obter informações mais detalhadas sobre o papel do receptor RYR1, **consulte o Capítulo 3, "O papel do cálcio e do receptor de rianodina nas doenças relacionadas ao RYR-1"**.

### Como um gene produz uma proteína?

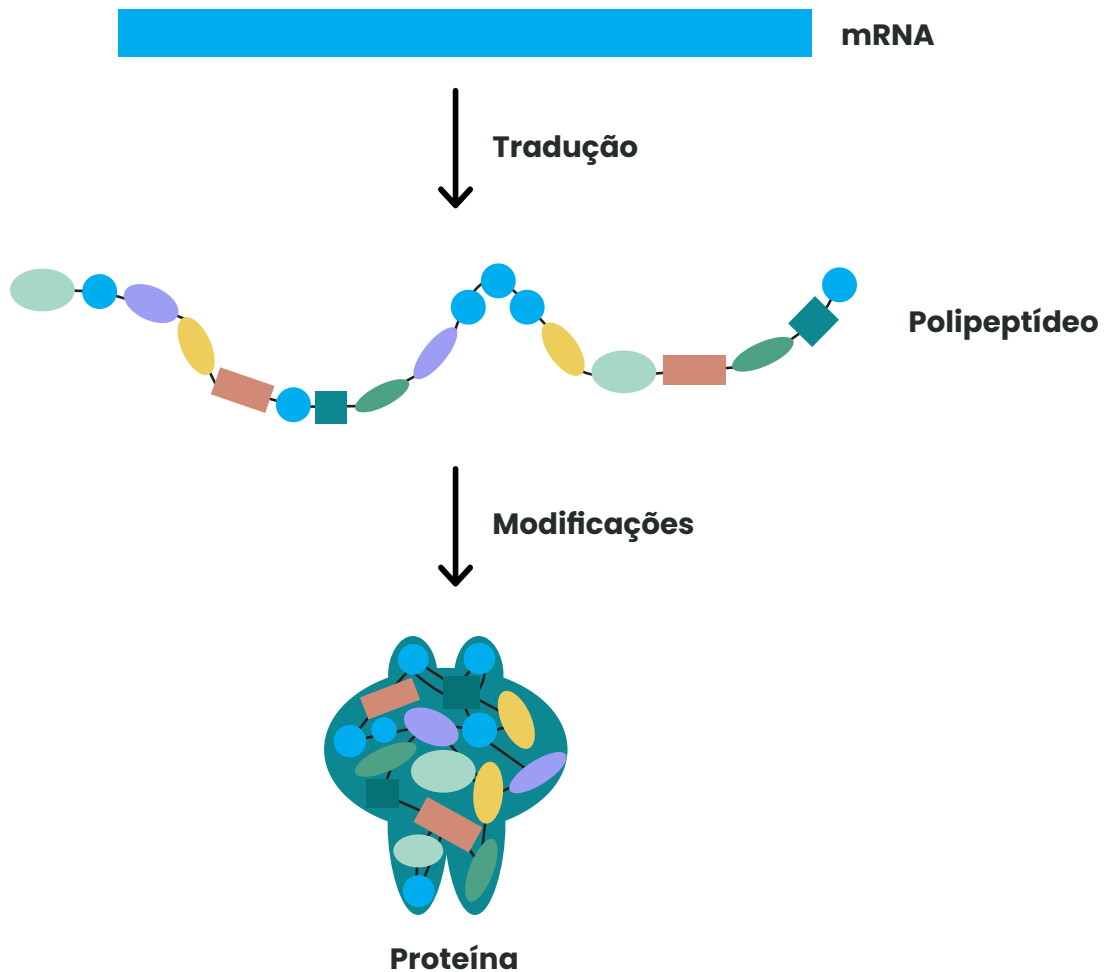
As células utilizam diversas etapas para produzir uma proteína com base em um gene. Primeiro, as células copiam as instruções contidas no DNA do gene para uma mensagem que possam compreender. Essa etapa é chamada de **transcrição**, e a mensagem é chamada de **RNA mensageiro** (mRNA). A mensagem contém instruções importantes para a construção de proteína com base em segmentos do gene, chamados éxons. As instruções também transportam segmentos de DNA, chamados íntrons, que não são importantes e não são necessários para a construção de proteína.



Por isso, para facilitar a leitura da mensagem, os íntrons são eliminados. Assim que os íntrons são removidos, os éxons se combinam para formar o mRNA maduro. Esse processo é chamado de **splicing**.



Com os íntrons removidos do mRNA, a célula pode ler a mensagem e construir a proteína. Quase como uma receita, o mRNA lista os ingredientes de que a célula precisa para construir a proteína. Os principais ingredientes da proteína são os aminoácidos. Os aminoácidos são os "tijolos" de uma proteína. As células leem o mRNA para determinar quais aminoácidos criar e em qual ordem eles devem ser encadeados. Quando vários aminoácidos se juntam, eles criam uma cadeia química chamada de peptídeo ou polipeptídeo. Esse processo é chamado de **tradução**. Por último, a cadeia de peptídeos se dobra e ocorrem outras modificações para que ela se torne a proteína totalmente formada.



## O que isso tem a ver com as doenças relacionadas ao RYR-1?

Essas doenças são causadas por uma ou mais **mutações** no gene *RYR1*. Mutações são alterações no DNA (contido dentro de um gene) que, por fim, resultam em uma proteína anormal. Em muitos casos, elas são herdadas. As mutações são instruções defeituosas capazes de causar problemas em qualquer etapa da produção de proteína. No caso das doenças relacionadas ao gene RYR-1, as mutações no gene *RYR1* podem resultar em: 1) uma proteína RYR1 que não funciona corretamente; e/ou 2) uma redução na quantidade de proteína RYR1 que é produzida pela célula muscular. Os cientistas já identificaram mais de 200 mutações no gene *RYR1* capazes de causar doenças relacionadas ao RYR-1. O laudo que você receber do exame genético pode mencionar uma ou mais mutações em seu DNA em um éxon específico do gene *RYR1*, o que pode resultar em uma alteração nos aminoácidos do receptor RYR1. O resultado do seu exame genético também pode mencionar uma "variante de significado incerto VUS". Uma VUS é uma mutação em seu gene *RYR1*, mas os cientistas não têm certeza se essa mutação realmente causa doenças relacionadas ao RYR-1.

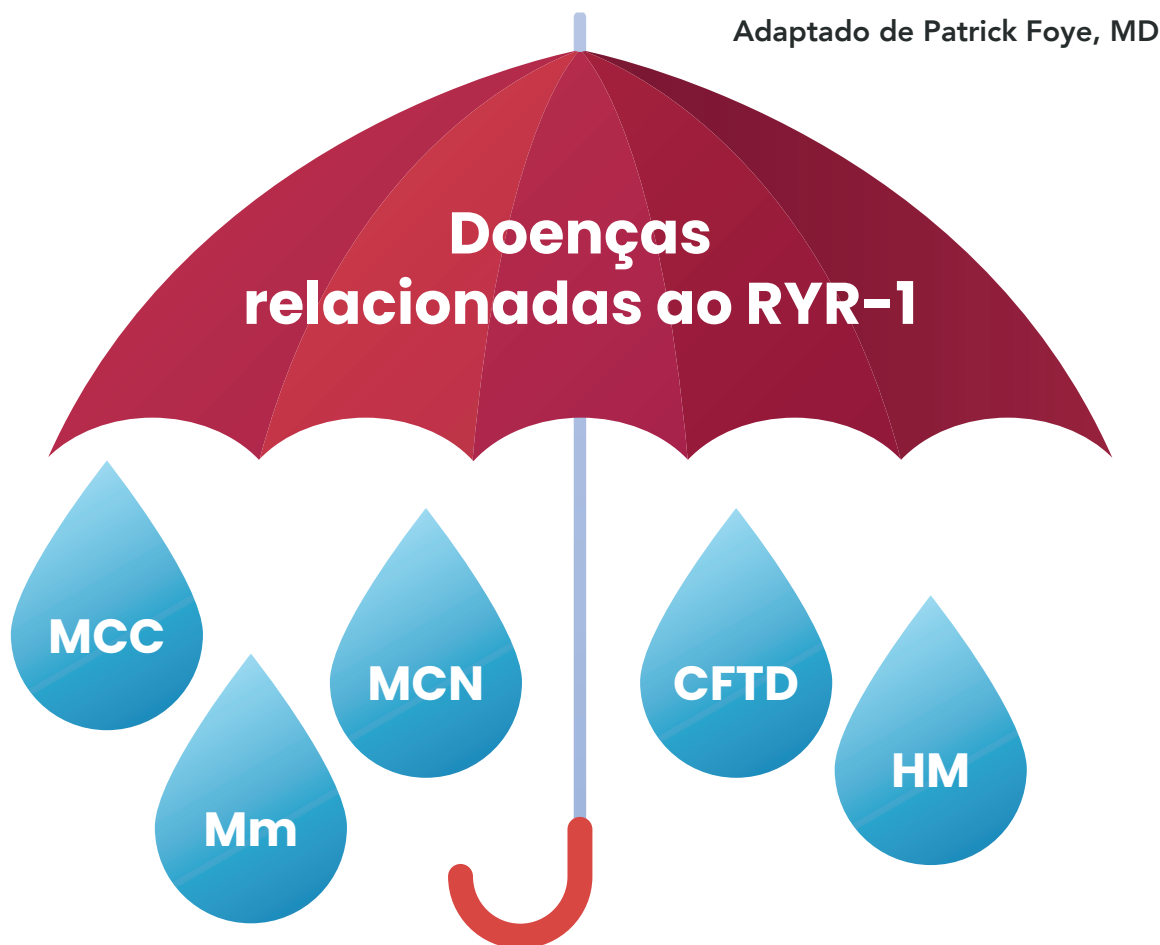
Existem diversos tipos de mutações que são mais frequentes nas doenças relacionadas ao RYR-1. Essas mutações incluem:

- 1) Sentido trocado ou missense: nesta mutação no DNA, o aminoácido errado é incorporado no receptor RYR1. Isso pode causar funcionamento anormal do receptor RYR1, o que pode resultar na doença relacionada ao RYR-1.
- 2) Mutações sem sentido ou nonsense: esta mutação no DNA instrui a célula a interromper a produção do receptor RYR1 antes de concluí-la. Isso resulta em um mRNA encurtado, com um receptor RYR1 de tamanho reduzido e/ou uma redução na quantidade do receptor RYR1 produzido pela célula. Isso provavelmente causará funcionamento anormal do receptor RYR1, o que pode resultar na doença relacionada ao RYR-1.

Existem diversos tipos de doenças relacionadas ao RYR-1. Historicamente, elas têm sido caracterizadas pela aparência da célula muscular retirada de uma biópsia do músculo. No entanto, é importante lembrar que a forma mais definitiva de fazer o diagnóstico da doença relacionada ao RYR-1 é por meio de exames genéticos. Além disso, a biópsia muscular pode não ser necessária caso você já tenha recebido um diagnóstico dado por exames genéticos. Esses tipos de doenças apresentam variados sintomas de variadas gravidades. Algumas formas de doenças relacionadas ao RYR-1 são congênitas, o que significa que os sintomas clínicos aparecem após o nascimento ou até os dois anos de idade. Outras formas de doenças podem estar presentes na infância, durante a adolescência ou até mesmo na idade adulta. Para algumas pessoas que não têm outros problemas de saúde, os problemas médicos aparecem apenas em determinadas condições, como durante uma anestesia ou durante exercícios físicos [**consulte o Capítulo 4, "Hipertermia maligna (HM)"**]. O seu tipo de doença relacionada ao RYR-1 depende de:

- O tipo de mutação(ões) do gene *RYR1* que você tem
- A localização específica da(s) mutação(ões) no gene *RYR1*
- O efeito específico que a alteração do gene tem na estrutura, no funcionamento e/ou na quantidade de proteína RYR1

## Tipos de doenças relacionadas ao RYR-1



Miopatia central core (MCC)

Miopatia multiminicore (Mm)

Miopatia centronuclear (MCN)

Desproporção congênita de tipos de fibras (CFTD)

Hipertermia Maligna (HM)

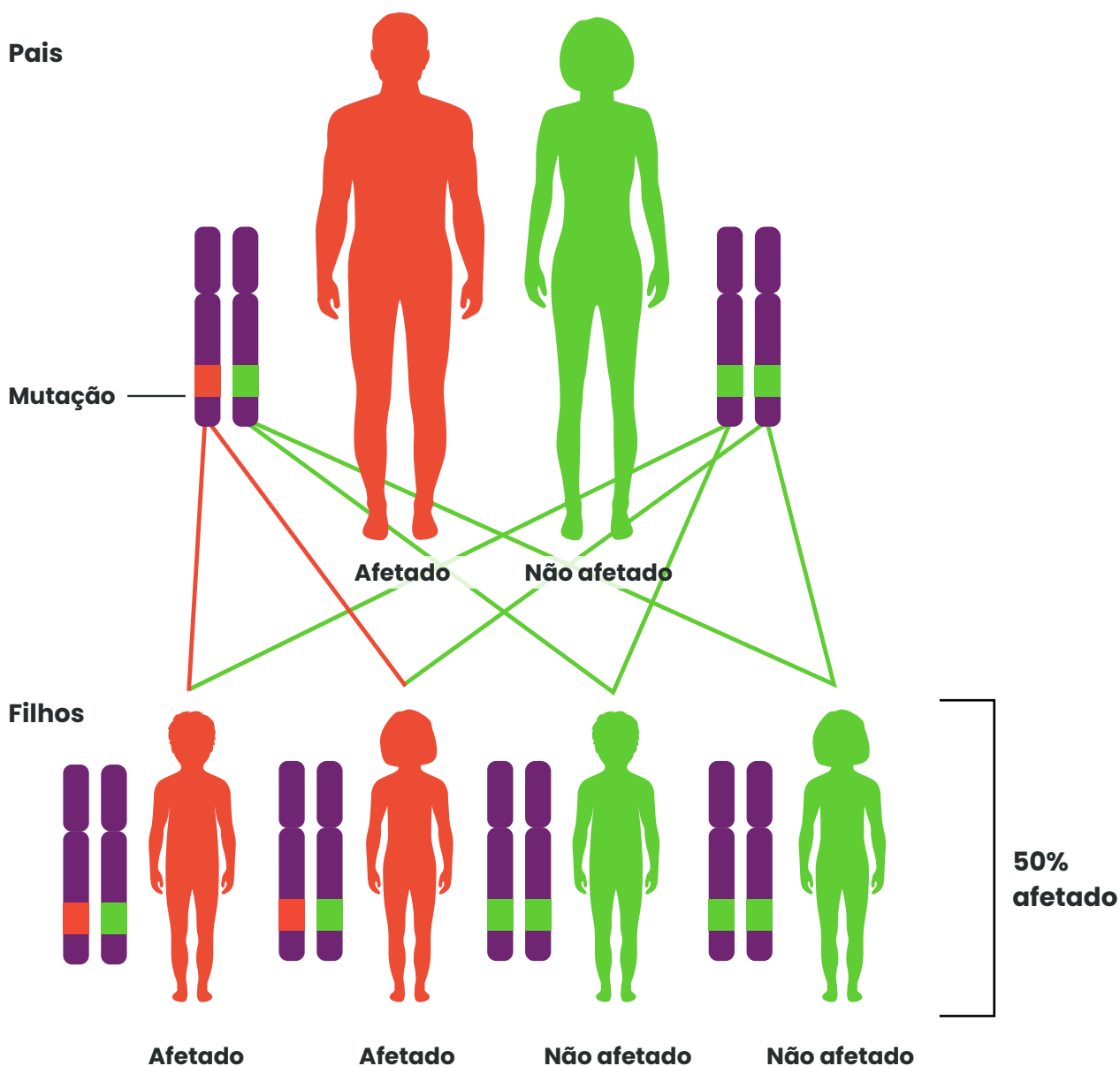
"Doenças relacionadas ao RYR-1 (RYR-1-RD)" é um termo "guarda-chuva" que abrange as doenças musculares resultantes de mutações no gene *RYR1*. O termo inclui doenças que historicamente eram identificadas com base em sua classificação histopatológica, isto é, na aparência da biópsia do músculo em microscópio (por exemplo, miopatia central core, miopatia multiminicore, miopatia centronuclear e desproporção congênita de tipos de fibras). Além disso, muitos casos de hipertermia maligna (HM) são decorrentes de uma mutação no gene *RYR1*.

## Como posso herdar uma doença relacionada ao RYR-1?

Você herda duas cópias de cada gene, uma do pai e outra da mãe. Você tem duas cópias do gene *RYR1*.

| Tipos de herança das doenças relacionadas ao RYR-1 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Autossômica dominante</b>                       | Na herança autossômica dominante, uma cópia alterada do gene em cada célula é suficiente para que a pessoa seja afetada. Na maioria dos casos, uma pessoa afetada herda a doença do pai afetado ou da mãe afetada. Em outros casos, a doença pode resultar de uma nova mutação ( <i>de novo</i> ) no gene e ocorrer em pessoas sem histórico familiar do distúrbio.     |
| <b>Autossômica recessiva</b>                       | Na herança autossômica recessiva, ambas as cópias do gene em cada célula têm mutações. O pai e a mãe de um indivíduo com uma doença autossômica recessiva carregam uma cópia do gene alterado, mas geralmente eles não apresentam sinais e sintomas da doença. Os distúrbios autossômicos recessivos geralmente não aparecem em várias gerações de uma família afetada. |
| <b>De novo</b>                                     | Uma mutação que está presente pela primeira vez em um membro da família (e não está presente nem no pai, nem na mãe) é chamada <i>de novo</i> . Essa mutação ocorre no óvulo da mãe ou no espermatozoide do pai do indivíduo.                                                                                                                                           |

## AUTOSSÔMICA DOMINANTE

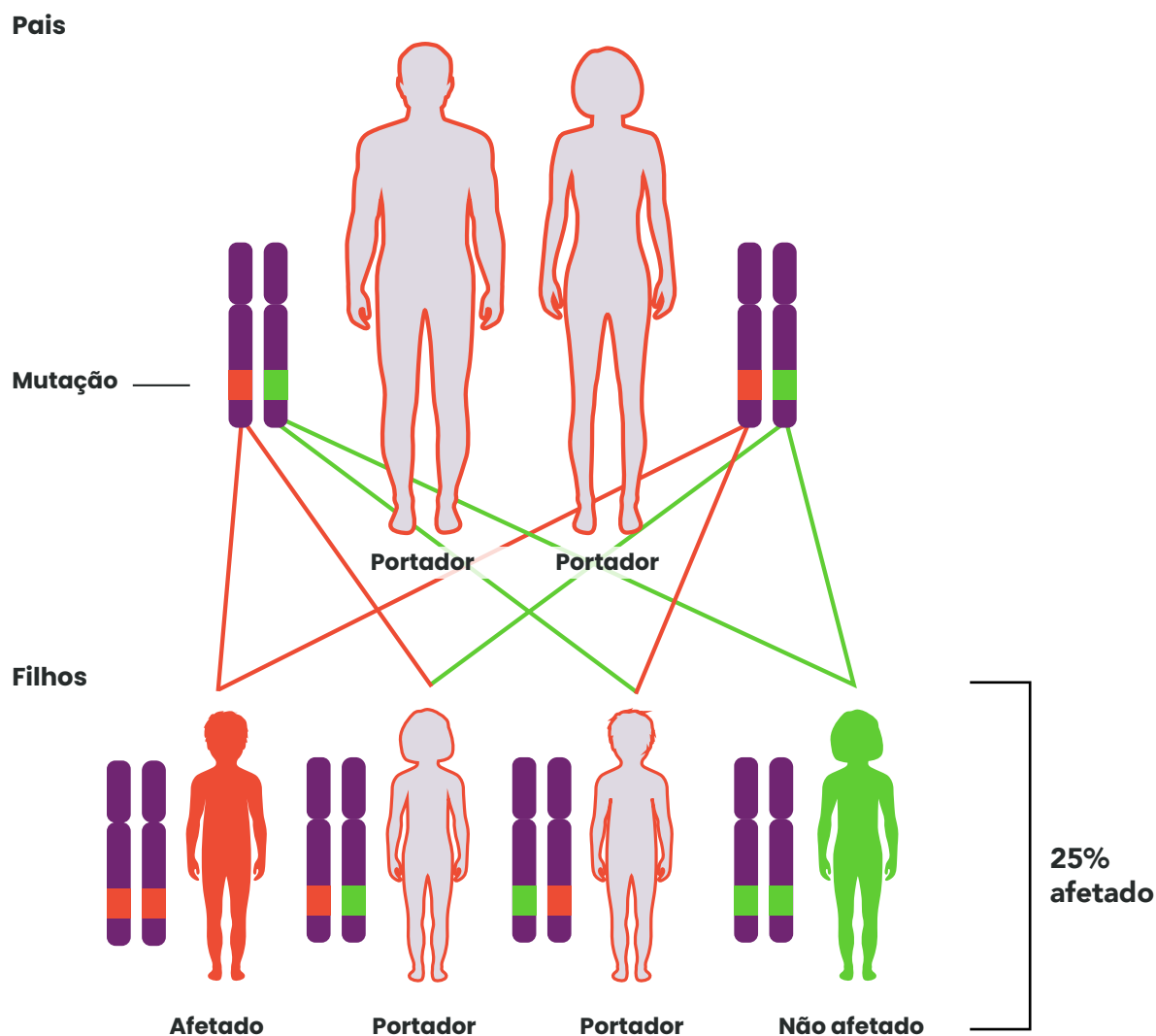


Algumas mutações do *RYR1* são transmitidas por herança **autossômica dominante**. Isso significa que uma cópia mutante do gene *RYR1* é suficiente para alguém ter a doença relacionada ao RYR-1. Se um indivíduo com doença relacionada ao RYR-1 autossômica dominante conceber uma criança com outro indivíduo que não tem doença relacionada ao RYR-1 (e não é portador de uma mutação recessiva do gene *RYR1*), existe 50% de chance de que o filho tenha uma doença relacionada ao RYR-1.

Fonte: [ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance/inheritancepatterns](http://ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance/inheritancepatterns)

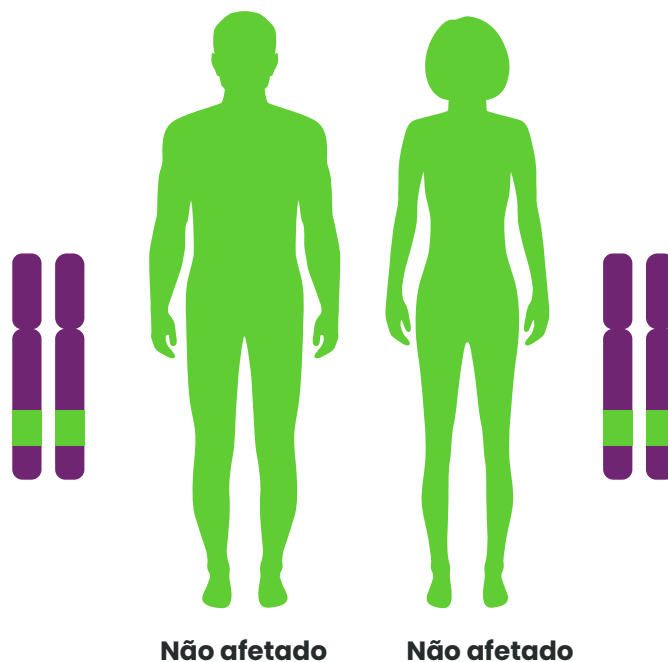


## AUTOSSÔMICA RECESSIVA



Outras mutações do *RYR1* são transmitidas por padrões de herança **autossômica recessiva**. Neste caso, uma pessoa só apresentará sintomas de doença relacionada ao *RYR-1* se ambas as cópias do gene *RYR1* tiverem mutações. Quando alguém tem duas cópias defeituosas de um gene, essa pessoa é chamada de **homozigoto**. Quando alguém tem uma cópia normal de um gene e uma cópia defeituosa de um gene, ela é chamada de **heterozigoto**. No caso de doença relacionada ao *RYR-1* na forma autossômica recessiva, um indivíduo com apenas uma cópia defeituosa do gene *RYR1* (isto é, heterozigoto) não seria afetado pela doença relacionada ao *RYR-1*.

Se duas pessoas que carregam uma cópia defeituosa do gene *RYR1* (isto é, portadores heterozigotos) tiverem um filho, existe 25% de chance de que a criança seja homozigota para a mutação e tenha doença relacionada ao *RYR-1*. Também existe 50% de chance de que a criança seja heterozigota para a mutação e, portanto, não tenha doença relacionada ao *RYR-1*; no entanto, essa criança será uma **portadora** do gene *RYR1* mutante. Há 25% de chance de que a criança receba uma cópia normal do gene *RYR1* de cada um dos pais, e portanto não tenha a doença; essa pessoa também não teria risco aumentado de hipertermia maligna.

**DE NOVO****Pais****Filho**

Nova mutação

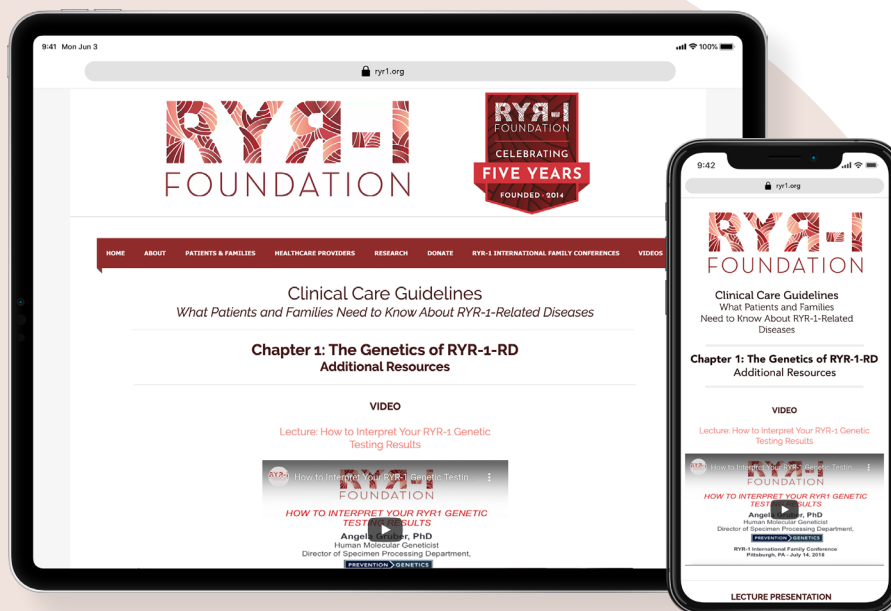
**Afetado**

Ocasionalmente, acontece uma mutação autossômica dominante "nova" ou espontânea que não é herdada de nenhum dos pais. Essa mutação é chamada **de novo**, e nenhuma herança de nenhum dos pais causa essa mudança na sequência do DNA do gene *RYR1*. A chance dos pais de ter outro filho com doença relacionada ao RYR-1 é muito pequena (1% ou menos). No entanto, a criança afetada transmitiria a doença para aproximadamente 50% de seus filhos.

Diferentes tipos de doenças relacionadas ao RYR-1 são transmitidos por diferentes tipos de herança. Por exemplo, uma doença relacionada ao RYR-1 comum, a miopatia central core (MCC), geralmente segue a herança autossômica dominante. Outro tipo, a miopatia multiminicore (Mm), geralmente segue a herança autossômica recessiva. Os tipos de sintomas presentes também dependem se a mutação do gene *RYR1* é autossômica dominante ou autossômica recessiva, embora isso seja altamente variável.

## HERANÇA A CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA

| Característica                                                   | Mutações dominantes do <i>RYR1</i> | Mutações recessivas do <i>RYR1</i> |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| <b><i>Sinais/Sintomas aparecem até os dois anos de idade</i></b> | Incomuns                           | Muito comuns                       |
| <b><i>Sinais/Sintomas aparecem na infância</i></b>               | Comuns                             | Comuns                             |
| <b><i>Sinais/Sintomas aparecem na idade adulta</i></b>           | Comuns                             | Raras                              |
| <b><i>Afeta os músculos oculares</i></b>                         | Raras                              | Muito comuns                       |
| <b><i>Afeta a fala, a deglutição e a mastigação</i></b>          | Raras                              | Muito comuns                       |
| <b><i>Afeta as mãos e os pés</i></b>                             | Raras                              | Raras                              |



Para acessar recursos adicionais, clique na imagem acima ou visite:  
[www.ryr1.org/ccg-genetics](http://www.ryr1.org/ccg-genetics)

# Capítulo 2

## Características clínicas das doenças relacionadas ao RYR-1

### Palavras que seu médico pode usar

**Anestesia:** medicamentos (drogas) que são administrados para auxiliar procedimentos cirúrgicos ou médicos. A anestesia geral deixa a pessoa inconsciente. A anestesia local adormece uma parte do corpo, sem deixar a pessoa inconsciente.

**Congênito:** presente desde o nascimento.

**Fraqueza muscular distal:** fraqueza nos pequenos músculos dos membros, mais distante do tronco.

**Histopatologia:** aparência do tecido muscular em microscópio após uma biópsia.

**Hipotonia:** baixo tônus muscular. Bebês com hipotonia parecem "molinhos".

**Miopatia:** doença muscular na qual o funcionamento dos músculos é anormal.

**Neonatal:** termo que faz referência a recém-nascidos.

**Doença neuromuscular:** uma doença que afeta os músculos, a **junção nervos/músculos** e/ou os nervos que controlam os músculos.

**Condição farmacogenética:** um traço genético que é ativado por um gatilho medicamentoso.

**Prognóstico:** o curso provável de uma doença.

**Fraqueza muscular proximal:** fraqueza nos músculos próximos ao tronco ou nos músculos maiores dos membros.

**Ptose:** pálpebras caídas.

**Quadríceps:** músculos grandes da perna, localizados na frente da coxa.

## Palavras que seu médico pode usar (continuação)

**Sinal:** evidência clínica e objetiva de uma doença, que pode ser observada por outras pessoas (por exemplo, ptose, rosto comprido/fino, movimentos restritos dos olhos etc.).

**Músculo liso:** músculos sobre os quais você não tem controle. Esses músculos podem ser encontrados em órgãos como estômago, intestinos, bexiga, útero e vasos sanguíneos.

**Sintomas estáticos:** sintomas que ocorrem o tempo todo.

**Sintoma:** evidências subjetivas da doença sentidas pelo paciente (por exemplo, fadiga, dor nas costas, ansiedade etc.).

A doença relacionada ao RYR-1 é chamada de **doença neuromuscular** porque afeta os músculos. Este capítulo se concentra principalmente nas características clínicas que afetam os músculos. Os capítulos posteriores tratarão de outras características clínicas da doença relacionada ao RYR-1.

## Tipos de músculo

### **Músculos esqueléticos**

Os músculos ligados aos ossos. Esses são os músculos que você utiliza quando se movimenta.

### **Músculos lisos**

Os músculos sobre os quais você não tem controle. Esses músculos aparecem em órgãos como estômago, intestinos, bexiga, útero e vasos sanguíneos.

### **Músculos cardíacos**

Os músculos do coração.

As doenças relacionadas ao RYR-1 afetam predominantemente os **músculos esqueléticos**, mas também podem afetar os **músculos lisos**.

Em geral, pessoas com doenças relacionadas ao RYR-1 costumam ter fraqueza muscular estática, isto é, os sintomas da fraqueza muscular estão sempre presentes. Essa fraqueza geralmente afeta os músculos mais próximos ao tronco (**fraqueza muscular proximal**) e aqueles que controlam os movimentos oculares (oftalmoparesia).

Os diferentes tipos de doenças relacionadas ao RYR-1 variam amplamente em termos de:

- Sinais e sintomas que a pessoa tem
- Quando esses sinais e sintomas começam
- Gravidade desses sinais e sintomas
- Aparência do tecido muscular retirado em uma biópsia (**aparência** histopatológica) na lâmina do microscópio
- Quais mutações do *RYR1* a pessoa tem

Algumas pessoas com doenças relacionadas ao RYR-1 têm câibras musculares e dor. Algumas pessoas não toleram calor ou excesso de exercícios físicos. Esses sintomas são chamados de sintomas dinâmicos. Os sinais e sintomas de muitos tipos de doenças relacionadas ao RYR-1 aparecem pela primeira vez até os dois anos de idade. Outros começam a ocorrer na primeira infância, na adolescência ou até mesmo na idade adulta. Outros ainda surgem repentinamente em pessoas saudáveis. Alguns tipos de doenças relacionadas ao RYR-1 progridem lentamente, e outros tipos não progridem.

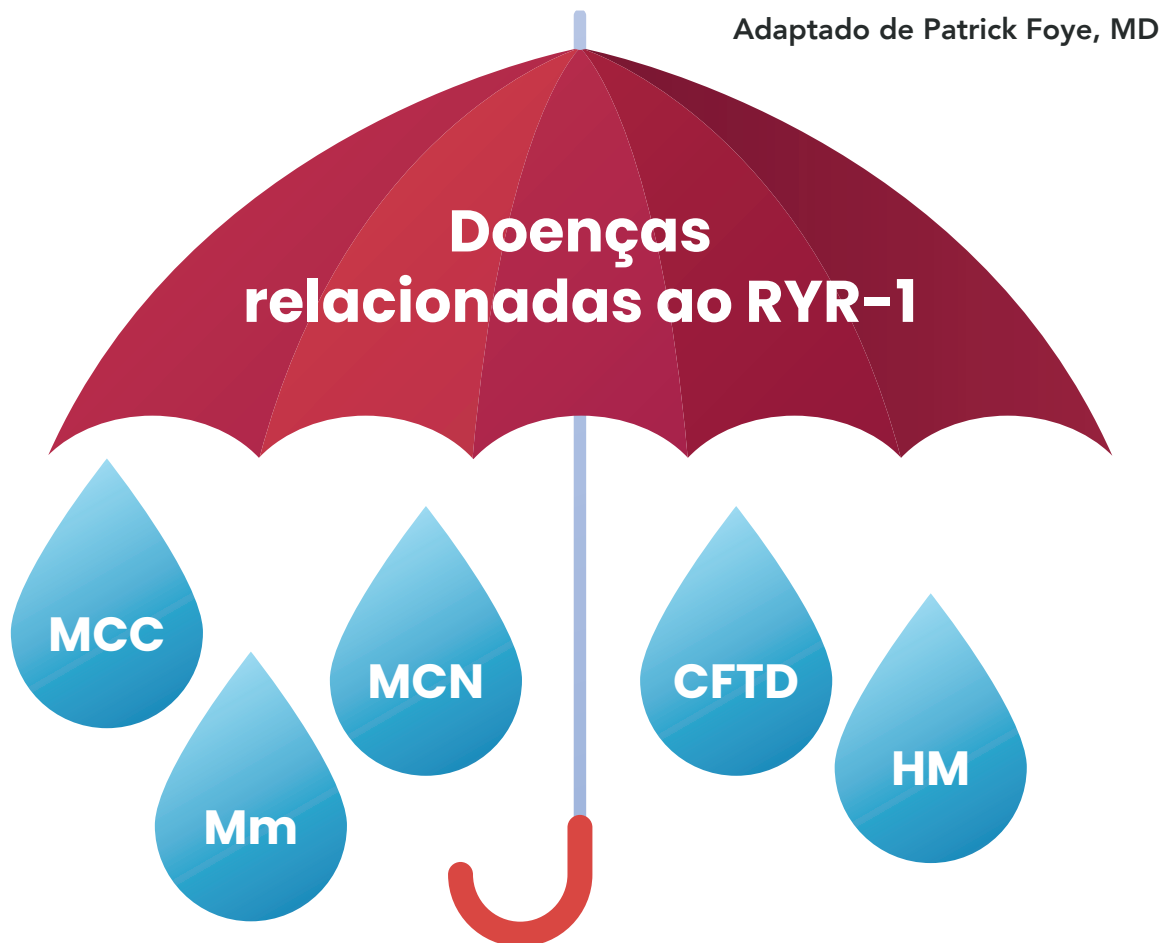
As doenças relacionadas ao RYR-1 podem ser associadas a anormalidades do esqueleto (ossos), incluindo deformidade da parede torácica, escoliose e displasia de quadril. O **Capítulo 6, "Ossos, articulações e ortopedia"** abordará esses problemas.

**As formas de doenças relacionadas ao RYR-1 autossômicas dominantes e autossômicas recessivas** podem compartilhar características clínicas semelhantes. Os exames genéticos podem determinar que tipo de doença você tem. Em geral, as mutações dominantes do *RYR1* são associadas às formas mais brandas das doenças relacionadas ao RYR-1. Geralmente, as mutações recessivas do *RYR1* causam mais fraqueza, problemas nos movimentos dos olhos e problemas de deglutição e mastigação.

No passado, as doenças relacionadas ao RYR-1 eram classificadas com base na aparência histopatológica das células musculares retiradas de uma biópsia e analisadas em microscópio. No entanto, à medida que os exames genéticos se tornam mais comuns, o sistema de classificação das doenças relacionadas ao RYR-1 com base na característica histopatológica está perdendo importância. De fato, alguns pacientes que são diagnosticados por exames genéticos talvez nunca façam uma biópsia muscular. Para complicar ainda mais a situação, existem formas de doenças relacionadas ao RYR-1 que são caracterizadas não pela biópsia muscular, mas pelas características clínicas, como é o caso da suscetibilidade à hipertermia maligna (SHM). Por fim, os músculos podem ter aparências distintas em diferentes idades; assim, um tipo de classificação histopatológica pode ser visto em uma idade, e um tipo diferente pode aparecer em outra. Isso não sugere que pacientes com doenças relacionadas ao RYR-1 devem ser submetidos a múltiplas biópsias, mas reforça que o tipo específico de patologia visualizada no microscópio é menos importante do que as características clínicas e as mutações genéticas.

A tabela abaixo descreve as diferentes formas de doenças (com base na aparência da biópsia muscular). Lembre-se de que se trata de generalizações, e cada caso individual é único. Mais uma vez, é importante lembrar que, independentemente da classificação, todas as formas de doenças relacionadas ao RYR-1 são causadas por uma ou mais mutações no gene *RYR1*. Para obter mais detalhes, **consulte o Capítulo 1, "A genética das doenças relacionadas ao RYR-1"**.

## Tipos de doenças relacionadas ao RYR-1



Miopatia central core (MCC)

Miopatia multiminicore (Mm)

Miopatia centronuclear (MCN)

Desproporção congênita de tipos de fibras (CFTD)

Hipertermia Maligna (HM)

"Doenças relacionadas ao RYR-1 (RYR-1-RD)" é um termo "guarda-chuva" que abrange as doenças musculares resultantes de mutações no gene *RYR1*. O termo inclui doenças que historicamente eram identificadas com base em sua classificação histopatológica, isto é, na aparência da biópsia do músculo em microscópio (por exemplo, miopatia central core, miopatia multiminicore, miopatia centronuclear e desproporção congênita de tipos de fibras). Além disso, muitos casos de hipertermia maligna (HM) são decorrentes de uma mutação no gene *RYR1*.



## Diferentes tipos histopatológicos de doenças relacionadas ao RYR-1

|                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b><i>Miopatia central core (MCC)</i></b></p>  | <p>Geralmente, pessoas com MCC apresentam fraqueza muscular, especialmente na região da pelve e da coxa. Bebês que têm MCC parecem "molinhos" devido ao baixo tônus muscular. Eles tendem a apresentar atraso para aprender a se sentar, engatinhar e andar; entretanto, uma vez que começam a andar, não perdem essa capacidade. Pessoas com MCC também apresentam fraqueza facial branda e articulações levemente presas ou rígidas. Em casos graves, pessoas com MCC podem apresentar grave deficiência física. Elas podem até mesmo não conseguir andar. A MCC pode ocorrer em mutações dominantes ou recessivas do <i>RYR1</i>.</p>                                                                                                                                                                                        |
| <p><b><i>Miopatia multiminicore (Mm)</i></b></p>  | <p>As características clínicas da Mm variam de leves a risco de vida. Na forma clássica da Mm, a fraqueza muscular começa até os dois anos de idade ou na primeira infância. A fraqueza é mais perceptível nos músculos do tronco e da cabeça/pescoço. Pessoas com Mm apresentam rigidez nos músculos do tórax e da coluna. Elas também têm dificuldade de movimentar os olhos. Bebês que têm Mm parecem "molinhos" devido ao baixo tônus muscular. Eles demoram mais tempo para conseguir se sentar, ficar em pé e andar. Em muitos casos, a Mm começa antes do nascimento. Nessas formas da doença, o feto pode se mover menos durante a gestação. Alguns indivíduos com Mm podem precisar de cadeira de rodas para se movimentar e de suporte respiratório. Geralmente, a Mm surge de mutações do <i>RYR1</i> recessivo.</p> |
| <p><b><i>Miopatia centronuclear (MCN)</i></b></p> | <p>A MCN pode progredir lentamente. Na MCN, a fraqueza muscular pode começar a qualquer momento entre o nascimento e a primeira infância. Crianças com MCN demoram mais para conseguir engatinhar ou andar. Pessoas com MCN também apresentam fraqueza nos músculos faciais. Os músculos oculares também não funcionam (oftalmoparesia), e pode haver queda das pálpebras (ptose). Algumas pessoas com MCN podem precisar de cadeira de rodas e de suporte respiratório. A MCN pode resultar de mutações do <i>RYR1</i> recessivo.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

## Diferentes tipos histopatológicos de doenças relacionadas ao RYR-1 (continuação)

### **Desproporção congênita de tipos de fibras (CFTD)**

Pessoas com CFTD apresentam fraqueza muscular no rosto e nos olhos. Geralmente, elas têm o rosto comprido e fino e pálpebras caídas (ptose). Elas apresentam baixo tônus muscular e articulações presas ou rígidas. Pessoas com CFTD podem sentir dor muscular, perda da força muscular e se cansar facilmente. Em casos raros, pessoas com CFTD têm músculos cardíacos maiores e mais fracos.

## Outras formas de doenças relacionadas ao RYR-1 (não diagnosticadas pela biópsia muscular)

### **Suscetibilidade à hipertermia maligna (SHM)**

Pessoas com SHM geralmente parecem saudáveis e não têm fraqueza muscular. No entanto, quando recebem determinados tipos de anestesia geral, podem ser um aumento súbito da temperatura corporal, espasmos musculares e aumento da frequência cardíaca. Esse tipo de episódio, chamado hipertermia maligna (HM), pode ser fatal se não tratado imediatamente. É importante observar que muitos indivíduos com doenças relacionadas ao RYR-1 que têm fraqueza estática e/ou os padrões patológicos listados acima estão suscetíveis à HM. Isso vale especialmente para a MCC, uma vez que aproximadamente 30% dos pacientes também têm SHM.

Os indivíduos com SHM, juntamente com indivíduos com outros subtipos de doenças relacionadas ao RYR-1, podem apresentar sintomas de alta temperatura, dor/cãibra muscular e rigidez em momentos não associados à HM. Esses episódios às vezes são chamados de "HM desperta". No entanto, o nome mais preciso seria "insolação" ou "doença provocada pelo esforço ao calor" (exertional heat illness, EHI). Indivíduos com doenças relacionadas ao RYR-1, especialmente aqueles com SHM, também correm risco de sofrer rabdomiólise por esforço (exertional rhabdomyolysis, ERM), condição na qual os músculos se rompem repentinamente enquanto a pessoa está se exercitando.

**O Capítulo 4, "Hipertermia maligna (HM)", abordará a HM mais detalhadamente.**

## Controle da doença neuromuscular

Este guia tem a finalidade de: 1) Ajudar você a entender melhor as doenças relacionadas ao RYR-1 e 2) Orientar você e sua família no controle das doenças relacionadas ao RYR-1. Nem todos os padrões se aplicam a todas as pessoas com doenças relacionadas ao RYR-1. O plano de cuidados de que você e/ou seu filho precisará depende da doença e dos sintomas específicos.

Em geral, o controle das doenças relacionadas ao RYR-1 envolve uma equipe de especialistas. Seus médicos analisarão atentamente os seguintes aspectos:

- Coluna
- Força e movimentação
- Respiração
- Mastigação, deglutição e fala
- Nutrição

Indivíduos com mutações do gene *RYR1* correm risco de ter hipertermia maligna (HM). Para saber mais a esse respeito, **consulte o Capítulo 4, "Hipertermia maligna (HM)"**, que abordará a HM mais detalhadamente.

### Cuidado multidisciplinar

**O termo "cuidado multidisciplinar"** significa que seu cuidado é administrado por uma equipe de especialistas de diversas áreas. Sua equipe poderá contar com os seguintes tipos de médicos ou especialistas:

|                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Neurologista</b>                                         | Um médico especializado em distúrbios do sistema nervoso. É recomendável consultar um neurologista especializado em doenças <b>neuromusculares</b> . Para obter mais informações sobre os profissionais de saúde que trabalham no controle das doenças relacionadas ao RYR-1, visite: <b><a href="http://www.ryr1.org/provider">www.ryr1.org/provider</a></b> . |
| <b>Fisiatras (medicina física e médico da reabilitação)</b> | Médico especializado em medicina da reabilitação que é responsável por ajudar a diagnosticar e tratar problemas relacionados aos ossos, articulações e músculos quando esses afetam a mobilidade e a função.                                                                                                                                                    |
| <b>Ortopedista</b>                                          | Médico especializado em ossos, articulações e músculos. <b>Consulte o Capítulo 6, "Ossos, articulações e ortopedia"</b> .                                                                                                                                                                                                                                       |

| Cuidado multidisciplinar (continuação) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Terapeuta ocupacional (TO)</b>      | Especialista que ajuda na melhoria de tarefas e atividades diárias, especialmente relacionada as habilidades motoras finas (uso de botões, zíperes, escrita etc.). <b>Consulte o Capítulo 7, "Comer, engolir e falar".</b>                                                                       |
| <b>Fisioterapeuta</b>                  | Especialista que ajuda na redução de problemas de movimento e em atividades rotineiras. <b>Consulte o Capítulo 9, "Atividade física e fisioterapia".</b>                                                                                                                                         |
| <b>Pneumologista</b>                   | Médico especializado nos pulmões. <b>Consulte o Capítulo 5, "Pulmões e pneumologia".</b>                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Gastroenterologista</b>             | Médico especializado no estômago e nos intestinos, e também em problemas na alimentação. <b>Consulte o Capítulo 7, "Comer, engolir e falar".</b>                                                                                                                                                 |
| <b>Fonoaudiólogo</b>                   | Especialista que auxilia nas habilidades de fala, linguagem, comunicação oral e deglutição. <b>Consulte o Capítulo 7, "Comer, engolir e falar".</b>                                                                                                                                              |
| <b>Psicólogo</b>                       | Profissional especializado na mente e no comportamento.                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Assistente social</b>               | Especialista que auxilia o paciente em suas funções sociais e no seu bem-estar geral.                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Consultor genético</b>              | Especialista que ajuda indivíduos e famílias a compreender suas doenças herdadas e seus riscos genéticos. Um consultor genético pode ajudar você a entender e interpretar os resultados dos seus exames genéticos. <b>Consulte o Capítulo 1, "A genética das doenças relacionadas ao RYR-1".</b> |

O primeiro profissional que você verá provavelmente será o neurologista (em alguns casos, é possível que você procure um consultor genético antes de ir ao neurologista). Assim que você receber seu diagnóstico, seu neurologista falará com você sobre:

- Seu diagnóstico
- O curso provável da doença
- O risco genético de que filhos e futuros filhos tenham doenças relacionadas ao RYR-1
- O risco de hipertermia maligna (HM) [**consulte o Capítulo 4, "Hipertermia maligna (HM)"**]
- Um plano específico para o controle da doença
- Suporte e recursos disponíveis

## **ACOMPANHAMENTO**

A frequência de consultas de acompanhamento varia de pessoa para pessoa. Bebês com menos de 12 meses de idade geralmente visitam o médico a cada 3 ou 4 meses. Crianças mais velhas geralmente visitam o médico a cada 6 a 12 meses. A frequência de consultas de acompanhamento depende da gravidade da doença. A cada consulta de acompanhamento, você pode receber informações sobre:

- Como manter um peso saudável
- Exercícios físicos
- Boa nutrição, incluindo vitamina D
- Imunizações

## **DOR MUSCULAR**

Caso você ou seu filho tenham dor muscular, o médico poderá recomendar massoterapia ou medicamentos para dor vendidos em farmácia. Alguns médicos especializados em doenças relacionadas ao RYR-1 e anestesia têm prescrito **dantrolene** oral para tratar a dor muscular. É provável que essa medicação seja efetiva somente para pacientes com mutações e sintomas clínicos específicos, uma vez que ela pode piorar sintomas em outros contextos. Por isso, esse medicamento deve ser usado apenas com a recomendação de um médico especializado em doenças relacionadas ao RYR-1.

## **INTOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO**

Caso você ou seu filho não possam se exercitar por longos períodos, o médico poderá recomendar outra atividade. Outras estratégias para ajudar a combater a intolerância ao exercício são: hidratação frequente, realização de vários "pequenos intervalos" e evitar exercitar-se durante períodos de alta temperatura externa. O médico também pode recomendar um andador, uma cadeira de rodas ou uma cadeira de rodas motorizada para ajudar na sua mobilidade.

## **PROBLEMAS DOS OLHOS**

Com relação aos problemas dos olhos, pode ser necessário procurar um oftalmologista para avaliação dos movimentos oculares e/ou das pálpebras caídas. Indivíduos que têm fechamento incompleto da pálpebra, o que pode ocorrer especialmente durante o sono, correm risco de sofrer lesão córnea e devem considerar o uso de lágrimas artificiais ou outras formas de proteção para os olhos (consulte seu oftalmologista para obter a melhor recomendação para o seu caso).

## **HOSPITALIZAÇÃO**

Caso você ou seu filho precisem de hospitalização, o neurologista deverá fornecer informações sobre seu diagnóstico e suas necessidades.

# A História de Brentney

Quando Brentney nasceu em 1993, os pais dela perceberam que havia algo errado desde o nascimento. Os médicos disseram à família que talvez Brentney nunca conseguisse falar ou andar. Apesar disso, dia após dia, Brentney continuava ultrapassando as expectativas de todos.

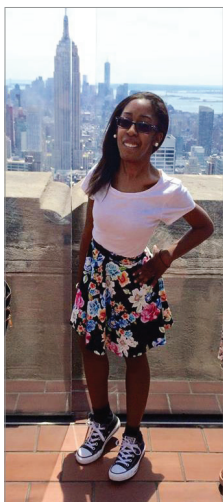
Assim como muitos outros indivíduos com doenças relacionadas ao RYR-1, o diagnóstico inicial de Brentney estava errado. Devido à rápida piora na saúde dela em 2015, ela e a família passaram a duvidar do diagnóstico inicial, o que as levou ao exame genético. Foi apenas em janeiro de 2016, então com 22 anos, que Brentney recebeu seu verdadeiro diagnóstico: uma doença relacionada ao RYR-1.

Apesar das perguntas sem resposta e das incontáveis consultas médicas, Brentney e sua família continuaram otimistas, esperançosas e inspiradoras. Em 6 de maio de 2016, Brentney se formou na Trident Technical College. Apesar de ter enfrentando alguns graves obstáculos de saúde ao longo do caminho, Brentney nunca se sentiu derrotada. Ela conquistou uma vitória em sua vida que ninguém nunca poderá tirar dela.

Ao participar da primeira RYR-1 International Family Conference (Conferência familiar internacional sobre RYR-1) em 2016, Brentney vivenciou pessoalmente o valor da RYR-1 Foundation. "Quando descobri a RYR-1 Foundation, finalmente pude interagir e conhecer pessoas que podiam se identificar com os mesmos problemas que eu estava passando", explica Brentney.

Assista ao vídeo sobre a "História de Brentney" em: [www.ryr1.org/brentney](http://www.ryr1.org/brentney)

**"Até eu conhecer outras pessoas da comunidade RYR-1, ninguém podia entender totalmente o que eu passei... serei eternamente grata por isso."**  
**BRENTNEY, AFETADA POR UMA DOENÇA RELACIONADA AO RYR-1**





# Capítulo 3

## O papel do cálcio e do receptor de rianodina nas doenças relacionadas ao RYR-1

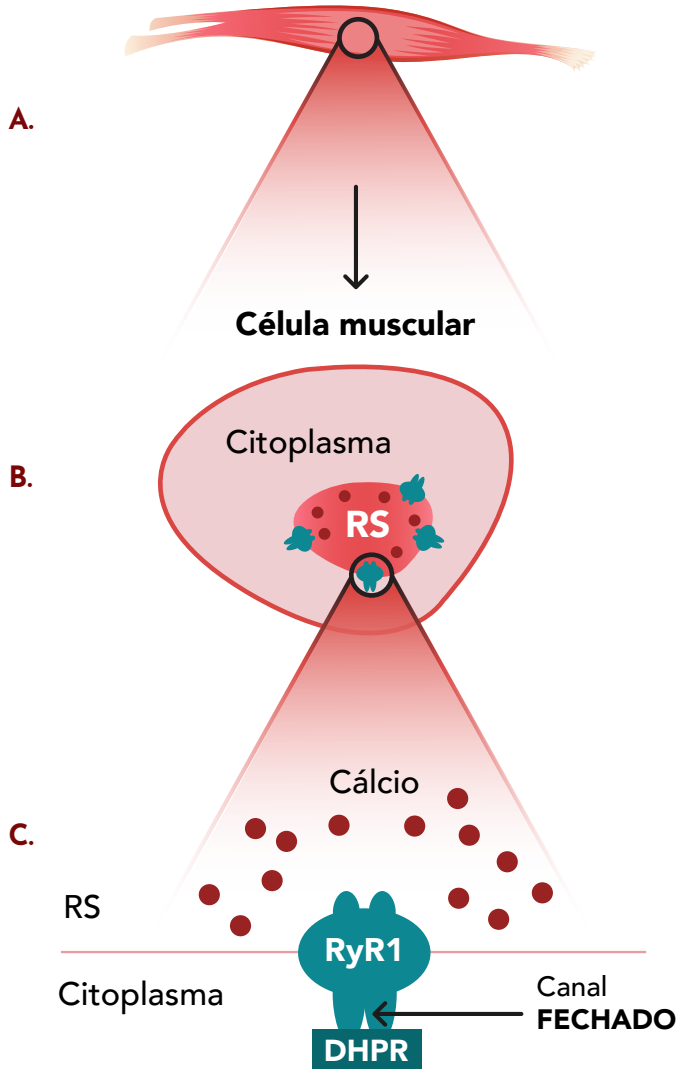
---

### **RYR-1 e os músculos esqueléticos**

O receptor de rianodina tipo 1 (RYR1) tem um papel central na determinação de quando os músculos esqueléticos produzem força e da intensidade dessa força, que é necessária para as atividades cotidianas como andar, movimentar-se e levantar objetos. A contração muscular depende dos íons de cálcio; quanto mais cálcio, maior será a produção de força. Dentro de uma célula muscular em repouso, o cálcio é armazenado em um compartimento chamado retículo sarcoplasmático (RS). O RYR1 é o guardião responsável por liberar os íons de cálcio do compartimento de armazenamento do RS quando uma contração muscular é necessária. A função de liberação de cálcio do RYR1 é mecanicamente controlada por outra proteína chamada receptor de diidropiridina (DHPR). Quando o músculo esquelético está relaxado, o DHPR mantém a proteína RYR1 fechada, para que o cálcio permaneça no compartimento de armazenamento do RS. Veja a Figura 3.1.

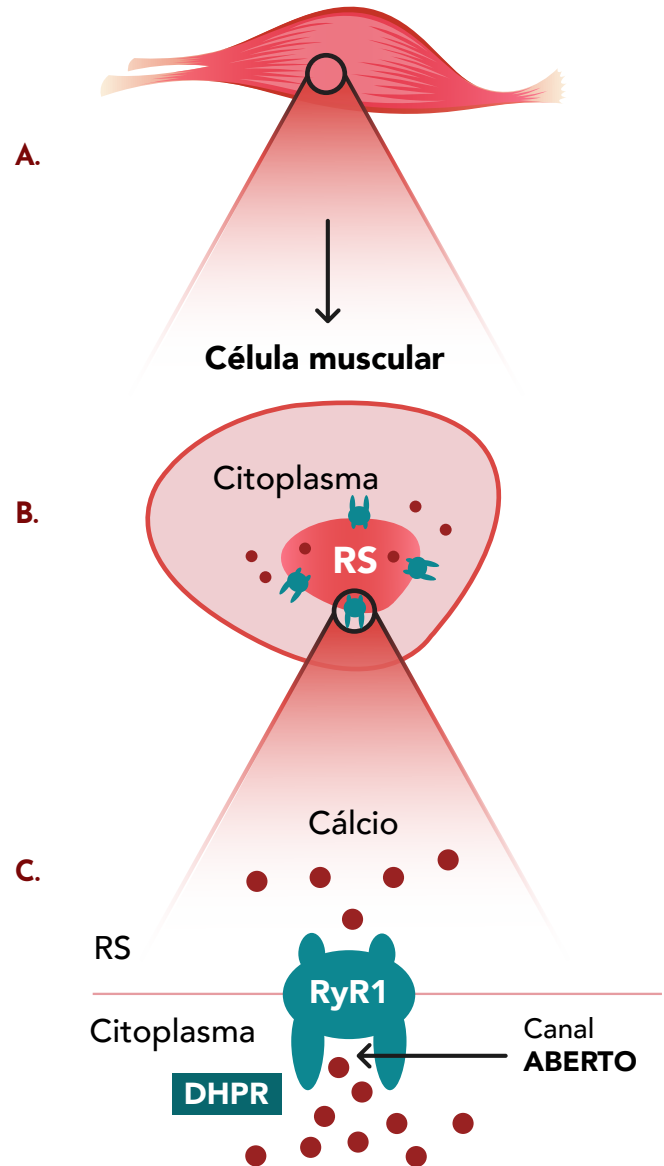
Quando decidimos mover uma parte do nosso corpo, o cérebro envia um impulso elétrico que é transmitido pelos nervos para os músculos esqueléticos ("sinal nervoso"). O sinal nervoso faz com que o DHPR acione o guardião RYR1 para abrir o canal RYR1 e permitir que os íons de cálcio fluam do compartimento de armazenamento do RS através do canal RYR1 para dentro do interior da célula (citoplasma). Os íons de cálcio que entram no citoplasma da célula (do RS pelo canal RYR1) agora conseguem se ligar aos componentes musculares que fazem com que o músculo se encurte ou se contraia, o que gera a força. Quanto mais cálcio for liberado, mais forte será a contração e maior será a produção de força. Veja a Figura 3.2.

### MÚSCULO RELAXADO



**Figura 3.1 – A.** Músculo no estado relaxado, não contraído. **B.** Em uma visão ampliada de uma célula muscular no estado relaxado, há íons de cálcio dentro do retículo sarcoplasmático (RS), mas não no citoplasma. **C.** Em uma visão ampliada da parede do RS, o DHPR não foi ativado, e o receptor RYR1 está fechado, impedindo que o cálcio saia do RS e entre no citoplasma.

### CONTRAÇÃO MUSCULAR



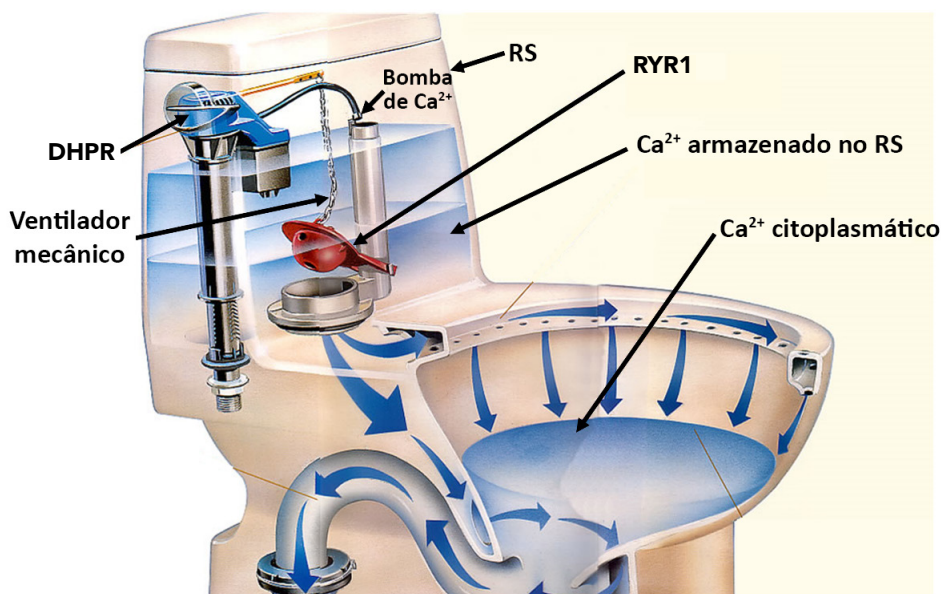
**Figura 3.2 – A.** Músculo no estado contraído. **B.** Em uma visão ampliada de uma célula muscular no estado contraído, os íons de cálcio saíram do RS e estão agora no citoplasma. **C.** Em uma visão ampliada da parede do RS, o DHPR foi ativado, e o receptor RYR1 passa de fechado para aberto. Isso permite que os íons de cálcio saiam do RS e entrem no citoplasma. Ao entrar no citoplasma, o cálcio pode continuar para o estágio seguinte de contração muscular.



Esse processo é semelhante ao da descarga em um vaso sanitário. Nessa analogia, o vaso sanitário está dentro da célula (citoplasma), a caixa da descarga é o compartimento de armazenamento de cálcio do RS e a água representa os íons de cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ). O ato de puxar a descarga libera a água (íons de cálcio) do tanque de armazenamento (RS) para o vaso sanitário (interior da célula ou citoplasma.). Todo o processo é controlado pelo acionamento da corda da descarga (DHPR) no obturador para saída de água (RYR1), que abre um canal para que a água flua do tanque de armazenamento para o vaso sanitário. Veja a Figura 3.3. O indivíduo que puxa a corda é semelhante ao "sinal nervoso", fazendo com que o DHPR abra o canal do guardião RYR1. Quando a corda (DHPR) é puxada, ela abre o obturador para saída de água (RYR1) a fim de liberar a água (cálcio) do tanque de armazenamento (RS) para o vaso sanitário (citoplasma). Assim, a descarga representa o fluxo de íons de cálcio (que são necessários para contração muscular e produção de força) do compartimento de armazenamento do RS para o citoplasma.

Quanto mais água for liberada de uma só vez, mais forte será a descarga (contração muscular). Quando o músculo precisa relaxar, o sinal nervoso termina, o DHPR fecha os canais do guardião de cálcio RYR1, e outra proteína bombeia cálcio do citoplasma de volta para o RS, para que seja armazenado (esse cenário é análogo ao reabastecimento de água).

### O acoplamento EC é análogo à descarga do vaso sanitário



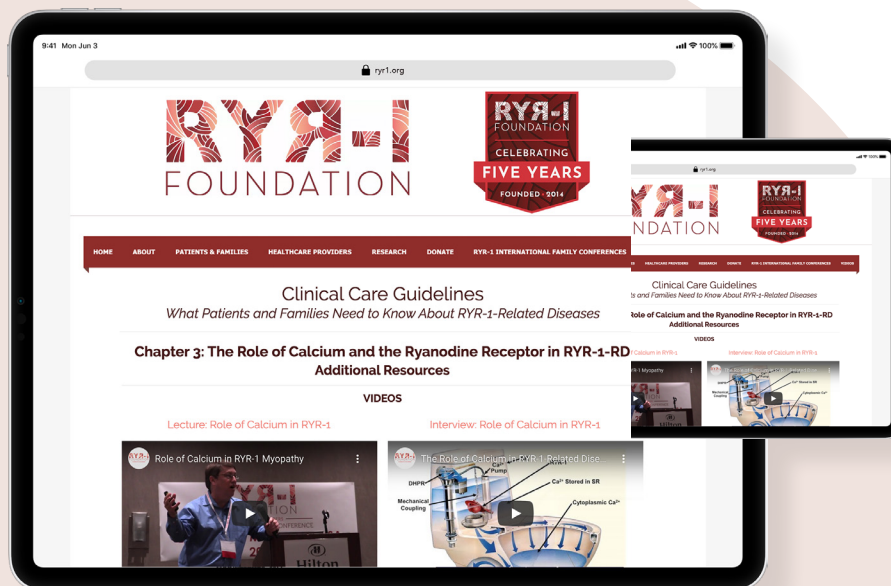
Para assistir a vídeos em que o Dr. Robert T. Dirksen explica sobre o receptor RYR1, clique na imagem à esquerda ou visite: [www.ryr1.org/ccg-calcium](http://www.ryr1.org/ccg-calcium)

**Figura 3.3 – Fonte:** Robert T. Dirksen, PhD. "Role of Calcium in RYR-1 Myopathy, Made Ridiculously Simple" ("O papel do cálcio na miopatia relacionada ao RYR-1, explicado de forma ridiculamente simples"). Apresentação na RYR-1 International Family Conference (Conferência familiar internacional sobre RYR-1), Baltimore, MD, 2016: [www.ryr1.org/conference2016](http://www.ryr1.org/conference2016)

## Quais mudanças ocorrem nas doenças relacionadas ao RYR-1?

As mutações no gene *RYR1* causam problemas com o receptor RYR1, o que afeta a capacidade do músculo esquelético de funcionar normalmente. As mutações no gene *RYR1* podem resultar em diversos problemas musculares, incluindo fraqueza muscular, dor muscular, ruptura muscular e relação potencialmente fatal a determinadas formas de anestesia, como a "hipertermia maligna (HM)".

Em algumas mutações, o guardião RYR1 é "frouxo". O cálcio escapa do compartimento de armazenamento para o citoplasma, que é o mesmo que acontece quando a água vaza do tanque de armazenamento para o vaso sanitário devido ao obturador para saída de água frouxo. Como resultado, durante uma descarga, há menos água disponível para ser liberada (resultando em uma descarga "fraca"). Por analogia, com os vazamentos do RYR1, há menos cálcio armazenado no RS para dar suporte à contração muscular (o que resulta em uma contração "mais fraca"). Outras mutações podem fazer com que a célula não produza canais de RYR1 suficientes; assim, diminui a quantidade de íons de cálcio que são capazes de fluir para o citoplasma, gerando uma contração mais fraca. Ainda em outras mutações, os canais do guardião RYR1 não permitem que os íons de cálcio fluam tão facilmente do compartimento de armazenamento do RS para o citoplasma, novamente disponibilizando menos cálcio para causar a contração e, assim, reduzindo a produção de força (o que resulta em fraqueza muscular).



Para acessar recursos adicionais e assistir a uma palestra sobre "O papel do cálcio na miopatia relacionada ao RYR-1", clique na imagem acima ou visite:

[www.ryr1.org/ccg-calcium](http://www.ryr1.org/ccg-calcium)

# Capítulo 4

## Hipertermia maligna (HM)

---

### Palavras que seu médico pode usar

**Anestesia geral:** medicamento(s) que você recebe durante um procedimento cirúrgico ou médico. A anestesia geral deixa a pessoa inconsciente.

**Hipermetabolismo:** metabolismo corporal anormalmente alto.

**Anestesia local:** medicamento que você recebe durante um procedimento cirúrgico ou médico. A anestesia local adormece uma parte do corpo, sem deixar a pessoa inconsciente.

**Mialgia:** dor muscular.

**Condição farmacogenética:** um traço genético que é ativado por um gatilho medicamentoso.

**Rabdomiólise:** a morte das fibras musculares, que liberam seu conteúdo para a corrente sanguínea.

**Penetrância variável:** a mutação ou variante gera uma ampla gama de sinais e sintomas, e os sintomas nem sempre aparecem.

Hipertermia maligna (HM) é uma reação na qual o corpo superaquece a ponto de romper os músculos em resposta a determinado gatilho (medicamento) anestésico; trata-se de uma emergência médica. Se um paciente com HM não for tratado a tempo, pode sofrer insuficiência renal, dano cerebral, ataque cardíaco, insuficiência de outros órgãos e até mesmo ir a óbito. A HM é tradicionalmente chamada de **condição farmacogenética**. Isso significa que a pessoa tem uma suscetibilidade genética à doença (devido a uma mutação em um gene), mas não terá um episódio ou uma crise de HM a menos que seja exposta a gatilhos (medicamentos) anestésicos. Essa condição é chamada de "Suscetibilidade à hipertermia maligna (SHM)". Existem outros sintomas que os indivíduos portadores de SHM podem ter em resposta a outros gatilhos externos (por exemplo, esforço físico), como **rabdomiólise** (ruptura muscular), câibra e rigidez muscular severa e intolerância ao calor.

Em alguns casos, a SHM pode ocorrer na ausência de fraqueza muscular; em outras palavras, os indivíduos que têm SHM podem ter força normal (ou até mesmo aumentada), e seu único "sintoma" é a suscetibilidade às reações da HM. Por outro lado, a SHM também pode ocorrer em pacientes que têm doenças relacionadas ao RYR-1 e sinais e sintomas típicos de miopatia (fraqueza muscular) (**consulte o Capítulo 2, "Características clínicas das doenças relacionadas ao RYR-1"**).

Os gatilhos da HM incluem determinadas drogas usadas para **anestesia geral** (quando o paciente fica inconsciente), geralmente antes de uma cirurgia. A anestesia geral é aplicada em diferentes cenários, incluindo salas de cirurgia, salas de emergência e unidades de tratamento intensivo (UTIs). Entre as drogas específicas conhecidas por desencadear a HM estão: succinilcolina (administrada por via intravenosa) e anestésicos gasosos inalados (por exemplo, isoflurano, sevoflurano e desflurano), que são administrados por tubo respiratório.

## A genética da suscetibilidade à hipertermia maligna (SHM)

A genética da SHM é complexa. Na maioria dos casos, trata-se de traço **autossômico dominante**. Isso significa que, se você tem SHM, um dos seus pais provavelmente tem também. Isso também significa que cada um dos seus filhos tem 50% de chance de herdar a SHM. Entretanto, e alguns casos raros, a SHM de uma pessoa é **de novo**, o que significa que aquela pessoa é a primeira da família a ter a doença. Os médicos também têm visto HM em pessoas com mutações **autossômicas recessivas** do *RYR1*.

Existem muitas mutações conhecidas do *RYR1* que sabidamente causam SHM. A maioria delas são mutações autossômicas dominantes. A maior parte das pessoas com SHM não têm fraqueza muscular perceptível. Essas pessoas têm aparência saudável e até mesmo forte, embora possam não tolerar calor e/ou exercícios físicos, ou podem apresentar rigidez muscular em temperaturas extremamente frias. De toda forma, todos os pacientes com SHM devem fazer exames para detectar mutações do gene *RYR1*. Além disso, todos os pacientes que têm mutações/variantes no gene *RYR1* devem ser considerados suscetíveis ao risco de HM.

As mutações do *RYR1* associadas à HM apresentam **penetrância variável**. Isso significa que uma pessoa pode passar sem problemas por diversas exposições a gatilhos até que uma reação de HM ocorra pela primeira vez. Para deixar a situação ainda mais confusa, pessoas com a *mesma* mutação (incluindo membros da mesma família) podem apresentar diferentes condições clínicas, o que significa que algumas podem ser sensíveis ao calor, outras podem ter reações de HM à anestesia, outras podem ter rabdomiólise por esforço e outras podem não ter problemas com essas condições.

## HM relacionada à anestesia

A definição clássica da HM inclui uma resposta **hipermetabólica** (por exemplo, alta temperatura, altos níveis de dióxido de carbono exalado, frequência cardíaca elevada e rabdomiólise) a determinados tipos de anestesia geral e/ou a uma droga específica. Geralmente, a "anestesia local" administrada via injeção subcutânea não desencadeia a HM. Existem dois tipos de medicamentos anestésicos utilizados em anestesia geral que você deve evitar:

- **Gases inalados:** dentre eles: isoflurano, sevoflurano, enflurano, éter, halotano, metoxiflurano e desflurano.
- **Succinilcolina:** este é um medicamento intravenoso que paralisa temporariamente o músculo e é comumente usado para anestesia geral antes e durante cirurgias ou em casos de emergências médicas. Ele paralisa os músculos de imediato, e seu efeito costuma passar rapidamente.

**Quando alguém que tem uma mutação no gene *RYR1* associada à HM recebe esses tipos de drogas e tem uma reação de HM, o receptor *RYR1* permanece aberto e permite a entrada excessiva de cálcio na célula muscular.** Isso faz com que o músculo continue se contraindo, o que causa rabdomiólise, condição em que as células musculares queimam toda a sua energia e morrem. A rabdomiólise libera calor. Ela também libera na corrente sanguínea um alto nível de potássio e de uma proteína muscular chamada mioglobina. Esse processo deixa a urina escura. O excesso de potássio e mioglobina na corrente sanguínea pode causar lesões graves e potencialmente fatais em outros órgãos.

Geralmente, uma pessoa com reação de HM apresenta os seguintes sintomas:

- Temperatura corporal perigosamente alta
- Elevada frequência cardíaca
- Respiração rápida
- Rigidez dos músculos esqueléticos em todo o corpo
- Rabdomiólise (ruptura muscular)
- Altos níveis de ácido no sangue
- Urina escura

Quando ocorre uma reação de HM, os médicos devem interromper imediatamente a administração de anestésicos gasosos e manter a anestesia com agentes que não constituam gatilhos para HM. Eles devem baixar a temperatura corporal do paciente e aumentar o volume de oxigênio inspirado. Também é necessário administrar ao paciente um medicamento de emergência chamado **dantrolene**, via intravenosa. Após o final da crise, o paciente geralmente é encaminhado a uma Unidade de tratamento intensivo (UTI). Lá, o paciente pode receber dosagens adicionais de dantrolene e será monitorado quanto a complicações, como danos a órgãos e coágulos sanguíneos.



### Equipamento de anestesia

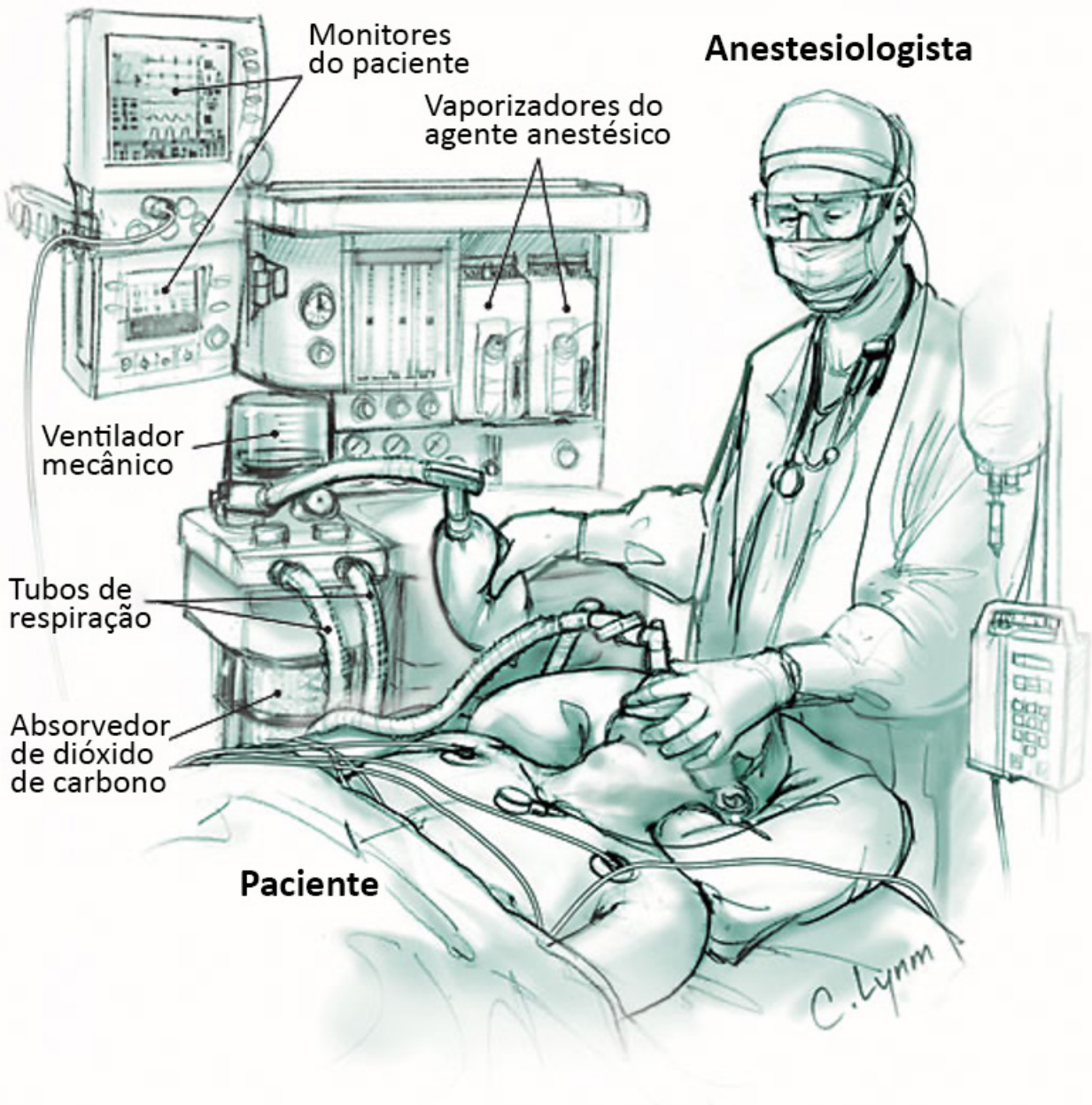


Ilustração que mostra um paciente na sala de cirurgia recebendo anestesia geral de um anestesista. Pacientes com mutações do gene *RYR1* correm risco de ter hipertermia maligna (HM), uma reação potencialmente fatal à anestesia geral.

**Fonte:** JAMA. 2005;293(23):2958. doi:10.1001/jama.293.23.2958

## Como a SHM é diagnosticada?

O diagnóstico da SHM depende de:

- **Seu histórico familiar:** um dos seus pais e/ou irmãos teve sinais ou sintomas sugestivos de SHM (por exemplo, um episódio de HM e/ou rabdomiólise)?
- **Seu histórico médico individual:** você teve sinais ou sintomas sugestivos de SHM (por exemplo, um episódio de HM e/ou rabdomiólise)?
- **Exames genéticos:** você ou um familiar fez exames genéticos para detecção de mutações de *RYR1* (bem como outras mutações que têm sido associadas à SHM)?

Às vezes, os exames genéticos não são suficientes. Ocasionalmente, os resultados de exames genéticos são negativos ou inconclusivos. Nessa situação, se ainda houver suspeita clínica de que a pessoa pode ter SHM, pode ser necessária uma biópsia muscular especial. Essa biópsia muscular especial é o teste de contratura à exposição ao halotano-caféina (CHCT) e é o padrão ouro para o diagnóstico da SHM. Na América do Norte, existem apenas cinco centros que realizam esse tipo de exame:

- Toronto General Hospital, Toronto, Canadá
- Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland, EUA
- University of California, Davis, Califórnia, EUA
- University of Minnesota, Mineápolis, Minnesota, EUA
- Wake Forest Baptist Medical Center, Winston-Salem, Carolina do Norte, EUA

Para consultar os centros que realizam esse exame na Europa, acesse o site do European Malignant Hyperthermia Group: [www.emhg.org/mh-units-map](http://www.emhg.org/mh-units-map).

## E SE EU PRECISAR DE UMA CIRURGIA?

Todos os anestesiológicos devem pressupor que todos os indivíduos com mutações do gene *RYR1* correm risco de ter HM. Informe seu cirurgião e anestesiológico de que você tem uma mutação no gene *RYR1* e/ou SHM, para que eles possam adotar precauções e utilizar um tipo de anestesia diferente, que seja seguro para você.

## QUESTÕES PARA SE TER EM MENTE:

- Compre e use uma identificação médica que informe seu risco de HM, em caso de emergência
- Informe seu cirurgião e seu anestesiológico sobre suas mutações no gene *RYR1* e condição de portador de SHM assim que possível e bem antes do dia da cirurgia

(par que eles tenham tempo de preparar equipamentos e medicamentos e adotar precauções)

- Você não precisa de tratamento com dantrolene antes da cirurgia
- Você não precisa de biópsia muscular antes da cirurgia
- Após a cirurgia, você não precisa permanecer internado por mais tempo do que qualquer outra pessoa precisaria
- Você pode ser levado para a mesma sala de recuperação de outros pacientes (hospitais são bem ventilados, por isso dificilmente haverá no ar qualquer gás anestésico que desencadeie a HM)

### "HM desperta"

Em casos raros, a pessoa pode ter uma reação semelhante à HM mesmo que não tenha recebido anestesia. A causa é desconhecida, mas um dos gatilhos é uma combinação de estresse, exercício físico, calor e doenças. O termo "HM desperta" é controverso pois, de acordo com a definição clássica, a HM é uma reação à anestesia. Portanto, alguns médicos não usam o termo "HM desperta" e preferem um nome alternativo, como "reação semelhante à HM".

## Rabdomiólise exercional (ERM) ou doença provocada pelo esforço ao calor (EHI)

Pessoas que tenham tido um episódio de HM ou tenham histórico familiar de HM também podem ser sensíveis ao calor e a exercícios extenuantes. Além disso, uma pessoa saudável pode ser diagnosticada com SHM porque não tolera calor ou teve um episódio de ERM ou EHI. As mutações no gene *RYR1* estão associadas a até 30% dos episódios de ERM. Existe uma correlação entre HM e ERM/EHI, no entanto não se sabe qual é a força dessa correlação.

A ERM e a EHI são semelhantes à HM, com a diferença de que acontecem em resposta a exercício extenuante, calor extremo ou ambos, diferentemente da HM, que é causada por anestesia gasosa e/ou recebimento de succinilcolina. Outros gatilhos podem incluir drogas e doenças, como infecção viral. Quando esses episódios ocorrem, as células musculares morrem e liberam seu conteúdo na corrente sanguínea. A pessoa sente severa dor muscular. A urina recebe produtos da rabdomiólise e, por isso, fica escura. O sangue apresenta um pico de uma proteína chamada creatina-fosfoquinase (CPK). Se a ERM/EHI não for tratada, pode levar a insuficiência renal, coágulos sanguíneos, arritmia cardíaca e até a morte.

Quando a ERM/EHI ocorre, os médicos examinam o paciente e decidem se ele será tratado em ambulatório ou internado em UTI. Essa decisão depende da gravidade da reação.



Caso você receba atendimento ambulatorial, os médicos deverão fazer as seguintes recomendações:

- Repouse
- Hidrate-se; beba bastante água
- Tenha um sono adequado
- Evite o calor
- Evite praticar esportes durante algum tempo
- Evite medicações que possam desencadear outro evento (leia os possíveis efeitos colaterais de todas as medicações que estiver tomando)
- Não consuma cafeína
- Tome um banho de gelo (no caso de jogadores de futebol etc.)

Caso a ERM/EHI seja grave o suficiente para internação em UTI, você poderá receber:

- Tratamento com dantrolene
- Fluidos intravenosos
- Diálise, caso você tenha sofrido dano renal e não consiga produzir urina
- Orientação para evitar medicamentos que possam desencadear outro evento
- Resfriamento do corpo (fluidos intravenosos frios e cobertor de resfriamento)

Após a cessação de um evento de ERM/EHI, seu médico lhe dará orientações sobre o retorno à prática de esportes ou atividades. Não é necessário que você evite toda prática de exercícios, a menos que tenha um histórico de insolação ou rabdomiólise. Algumas precauções para ter em mente:

- Fale com seu médico antes de iniciar um programa esportivo ou de exercícios.
- Evite calor ou frio extremos.
- Evite exercícios extremamente extenuantes e ouça seu corpo.
- Evite treinamentos nos quais seus músculos sejam exigidos além do ponto de falha/exaustão.
- Não pratique atividades extenuantes em calor ou frio extremos, se estiver doente ou tiver consumido drogas ou álcool recentemente.
- Mantenha a hidratação durante os exercícios físicos.
- Use uma identificação médica de emergência, como carteirinha, colar ou bracelete.
- Certifique-se de que haja disponibilidade de tratamento de resfriamento.
- Não use anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (por exemplo, aspirina, ibuprofeno) para tratar dor de cabeça, dores ou febre antes de praticar de esportes. Caso esteja doente, espere seu corpo se recuperar.

# A história de Cody

Ao ser o 10º selecionado geral no recrutamento da Liga Nacional de Hockey (National Hockey League, NHL) de 2008, Cody Hodgson tinha uma brilhante carreira pela frente na NHL. Ao longo da carreira de seis anos, Cody havia jogado nas equipes Vancouver Canucks, Buffalo Sabres e Nashville Predators. Apesar de Cody ter sofrido de câibras musculares a vida toda, ele achava isso normal e que elas faziam parte da vida de um atleta competitivo. Como os sintomas ficavam mais severos nos dias de jogos profissionais, ele lembra: "eu sabia que precisava procurar ajuda médica". Ele tinha diversos sinais e sintomas perturbadores, como dificuldade de respirar, arritmias cardíacas, pressão arterial muito baixa que resultava em "apagões" e urina com cor de chá. A gravidade desses sintomas culminou em uma hospitalização em 2015, quando os médicos o diagnosticaram com rabdomiólise, uma doença grave e possivelmente fatal relacionada a ruptura muscular anormal.



Cody (à direita) na RYR-1 International Family Conference de 2018 junto com Lindsay Goldberg (à esquerda) e Clayton, irmão de Cody (no meio).

Durante a temporada de 2015-2016 com os Predators, Cody foi encaminhado à Dra. Sheila Riazzi, médica anestesiológica e uma das maiores especialistas do mundo em hipertermia maligna, uma doença muscular causada principalmente por uma mutação no gene *RYR1*. A Dra. Riazzi, membro do Conselho consultivo científico da RYR-1 Foundation, rapidamente percebeu que as diversas lesões, os graves sintomas e os episódios de rabdomiólise de Cody provavelmente eram todos causados por hipertermia maligna relacionada ao *RYR1*. Ela solicitou exames genéticos e uma biópsia muscular, que confirmou o diagnóstico.

Receber esse diagnóstico da Dra. Riazzi foi um imenso alívio para Cody. "Eu sempre tinha muitas lesões, e jogar hóquei cobrava um preço do meu corpo. Mas era muito assustador não saber o que estava acontecendo comigo.", disse Cody.

A Dra. Riazzi falou sobre a RYR-1 Foundation para Cody e o colocou em contato com o presidente da fundação, o Dr. Michael Goldberg. Após conhecer o Dr. Goldberg no início de 2018 e conhecer melhor o trabalho da RYR-1 Foundation, Cody afirmou: **"Espero que eu e a RYR-1 Foundation possamos auxiliar não apenas na busca pela cura, mas também ajudar pais, pacientes e famílias afetadas pela doença agora, para que essas pessoas possam entender melhor sua condição, adotar as precauções necessárias e receber o tratamento disponível para elas"**.

Para assistir a um vídeo sobre "A história de Cody", acesse: [www.ryr1.org/cody](http://www.ryr1.org/cody)

### Posso voltar a praticar esportes?

Converse com seu médico sobre o retorno aos esportes e siga as orientações dele nas consultas de acompanhamento. Pessoas que tiveram um episódio de ERM/EHI geralmente podem retornar gradualmente à prática de esportes. De modo geral, você começará fazendo atividades leves por algum tempo. Caso você não tenha nenhum sintoma de ERM/EHI, é provável que possa voltar a praticar esportes. O acompanhamento do seu médico é muito importante. Você também deve procurar seu médico caso tenha sintomas como fraqueza muscular, câibras, inchaço ou dor.

### Estatinas

Pessoas que têm colesterol alto tomam estatinas. Cerca de 10% a 29% das pessoas que tomam estatinas podem ter um efeito colateral chamado **miopatia induzida pela estatina**. Os sintomas da miopatia induzida pela estatina podem incluir:

- Fraqueza muscular
- Câibras
- Dor muscular
- Inchaço muscular

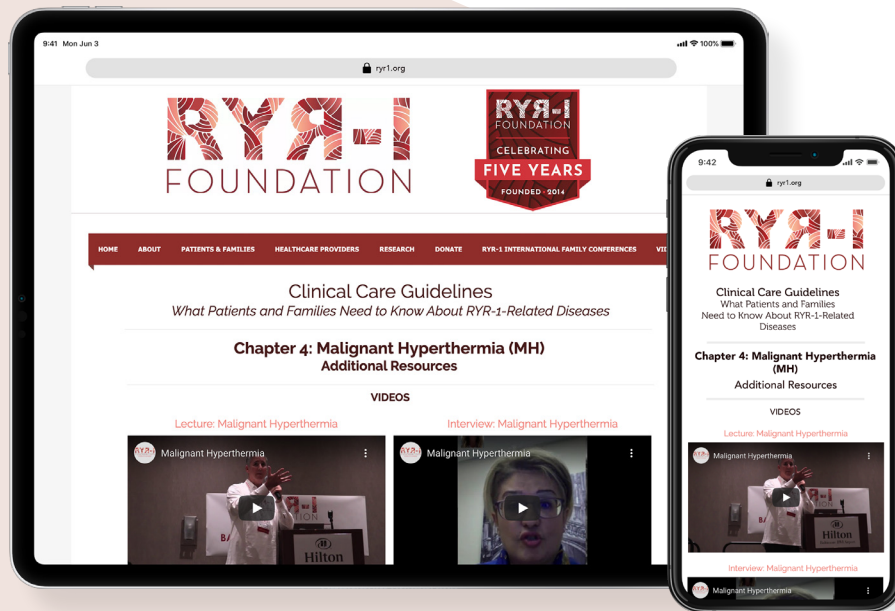
Estudos têm demonstrado que as estatinas podem fazer com que o receptor RYR1 permaneça aberto. Isso aumenta a quantidade de cálcio no citoplasma da célula muscular. Em muitos casos, isso não altera o funcionamento muscular. No entanto, algumas pessoas que têm miopatia induzida pela estatina também têm mutações no gene *RYR1*. Em um estudo conduzido com animais, a sinvastatina desencadeou um evento semelhante à HM em ratos tinham mutação do gene *RYR1*. Precisamos de mais pesquisas para entender totalmente qual é a relação entre estatinas, mutações do gene *RYR1*, miopatia e SHM. Por isso, caso você tenha colesterol alto, informe ao seu médico que você tem mutação no gene *RYR1*, para que ele possa determinar as medicações mais apropriadas ao seu caso.

## Referências sobre HM

**A Malignant Hyperthermia Association of the United States (HMAUS)** disponibiliza informações para pacientes e familiares no site [www.mhaus.org](http://www.mhaus.org).

**O North American Malignant Hyperthermia Registry** (Registro norte-americano de hipertermia maligna) monitora pessoas que já tiveram episódios de HM. Ele também oferece dados e informações para pesquisadores que desejam saber mais sobre a HM. Caso você tenha tido HM e não tenha se registrado, acesse o site [www.mhreg.org](http://www.mhreg.org).

**O European Malignant Hyperthermia Group** apoia pesquisas sobre HM. O grupo também promove a conscientização entre pacientes e famílias. Acesse [www.emhg.org](http://www.emhg.org).



Para acessar recursos adicionais, clique na imagem acima ou visite:  
[www.ryr1.org/ccg-mh](http://www.ryr1.org/ccg-mh)

# Capítulo 5

## Pulmões e pneumologia

### Palavras que seu médico pode usar

**Desobstrução de vias aéreas:** remoção de muco e outros elementos dos pulmões.

**Diafragma:** o principal músculo da respiração.

**Cifose:** Curvatura anormal da coluna para trás ("corcunda").

**TFP:** teste de função pulmonar.

**Respiração:** inspiração e expiração.

**Insuficiência respiratória:** quando os músculos respiratórios são incapazes de trazer oxigênio suficiente para dentro de corpo e eliminar dióxido de carbono suficiente.

**Escoliose:** curvatura lateral anormal da coluna.

**Apneia do sono:** um distúrbio em que você "para e retoma" a respiração durante o sono.

**Caixa torácica:** o conjunto formado pela parede torácica e pela parte superior do abdômen. A parte óssea da caixa torácica é a caixa formada pelas costelas.

Todas as nossas células precisam de oxigênio para gerar energia. Ao gerar energia, as células produzem dióxido de carbono. A respiração traz oxigênio para dentro do nosso corpo e elimina o dióxido de carbono.

O **diafragma** é o principal músculo respiratório. Quando inspiramos, o diafragma se contrai e se movimenta para baixo, e a parede torácica se expande. Isso puxa o ar para dentro através da boca e do nariz. O ar desce pela traqueia, entra nos pulmões e em pequenos sacos aéreos chamados alvéolos. As paredes dos alvéolos são tão finas que o oxigênio pode atravessar os alvéolos e entrar no sangue. O sangue transporta o oxigênio para todos os nossos órgãos e células.

O dióxido de carbono também é capaz de se mover do sangue para os alvéolos. Quando expiramos, o diafragma relaxa e sobe, e a parede torácica se move para dentro. À medida

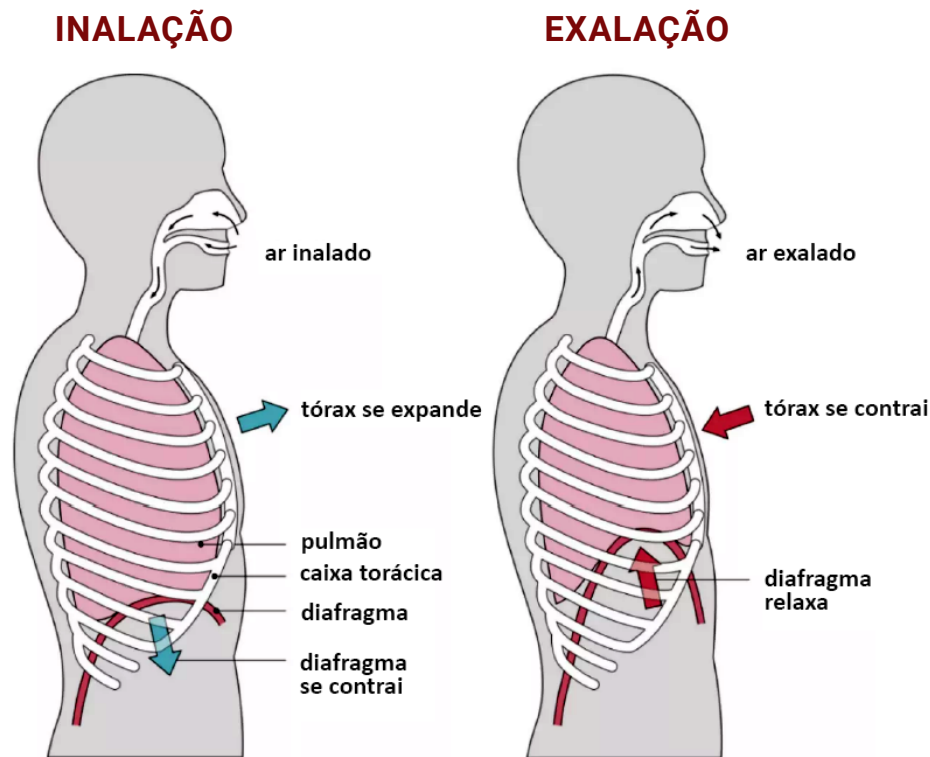


Diagrama esquemático que ilustra o papel do diafragma e da parede torácica durante a inalação ("puxar o ar") e exalação ("soltar o ar").<sup>1</sup>

que o ar é exalado dos pulmões, o dióxido de carbono deixa o corpo. O diafragma nos ajuda a inalar, e os músculos abdominais nos ajudam a exalar.

A fraqueza do diafragma e dos músculos abdominais pode dificultar a desobstrução das vias aéreas, pois se torna difícil inalar profundamente e exalar de forma forte e completa. Se uma pessoa que pega um resfriado tem músculos respiratórios fracos, ela pode desenvolver uma pneumonia. Isso pode enfraquecer ainda mais os músculos e causar mais problemas na desobstrução das vias aéreas.

A parede torácica e o abdômen formam a **caixa torácica**. Se a parede torácica estiver fraca, durante a inalação, o tórax pode se movimentar para dentro em vez de se mover para fora. Isso dificulta ainda mais a respiração profunda. À medida que a parede torácica se enfraquece e se movimenta menos, ela também fica rígida. A rigidez da parede torácica torna ainda mais difícil a respiração profunda.

A fraqueza da caixa torácica também pode causar instabilidade da coluna. Isso pode causar uma curvatura na coluna, o que resulta em **cifose** ou "corcunda" nas costas. Essa instabilidade

<sup>1</sup>**Fonte:** wetcake/DigitalVisionVectors/Getty Images; material encontrado em Respiration: Definition and Types (Respiração: definição e tipos).

Acesso em 17/02/2020 em [www.thoughtco.com/respiration-definition-and-types-4132422](http://www.thoughtco.com/respiration-definition-and-types-4132422)

de também pode causar a curvatura lateral da coluna, o que resulta em **escoliose**. Essas curvaturas podem limitar o movimento da parede torácica durante a respiração, o que dificulta a respiração profunda e resulta em menor volume dos pulmões.

Juntos, esses problemas podem levar a uma situação em que os músculos respiratórios não funcionam bem o suficiente para trazer oxigênio para dentro do corpo e eliminar o dióxido de carbono. Isso se chama **insuficiência respiratória**.

### TIPOS DE DOENÇAS RELACIONADAS AO RYR-1: CARACTERÍSTICAS RESPIRATÓRIAS

| Tipo                                                    | Características respiratórias típicas                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Miopatia central core (MCC)</b>                      | Geralmente, leve Em casos graves, a pessoa precisa de auxílio para respirar                                                                         |
| <b>Miopatia multiminicore (Mm)</b>                      | Grave; em alguns casos, pode trazer risco de vida                                                                                                   |
| <b>Miopatia centronuclear (MCN)</b>                     | Os problemas respiratórios variam de leves a graves                                                                                                 |
| <b>Desproporção congênita de tipos de fibras (CFTD)</b> | Alguns casos são graves desde o nascimento, com insuficiência respiratória<br>Outros casos podem necessitar de suporte respiratório durante a noite |

### Doenças relacionadas ao RYR-1 e a respiração

Assim como ocorre com outros sintomas, a gravidade dos efeitos das doenças relacionadas ao RYR-1 na respiração varia. Algumas pessoas com doenças relacionadas ao RYR-1 podem não ter problemas. Algumas podem ter problemas leves, mas precisam de auxílio para respirar durante o sono ou quando estão doentes. Em casos graves, alguém com doença relacionada ao RYR-1 pode precisar de ventilação mecânica para respirar.

Caso você ou seu filho tenha uma doença relacionada ao RYR-1, geralmente os médicos irão verificar regularmente a respiração. No caso de mutações do gene *RYR1* de baixo risco ou doença leve, esse acompanhamento pode acontecer uma vez ao ano. Para pessoas com mutações do gene *RYR1* de alto risco ou com doença mais grave, esse acompanhamento pode acontecer a cada seis meses. Para pacientes a partir de cinco anos, o **teste de função pulmonar (TFP)** permite ao pneumologista avaliar a presença, o tipo e a gravidade de problemas respiratórios. Também pode ser necessário que você faça um "estudo do sono", no qual os médicos avaliam sua respiração durante o sono. Um estudo do sono avalia o quão bem você inala oxigênio e exala dióxido de carbono, e se você tem apneia obstrutiva do sono (obstrução temporária ou completa da respiração durante o sono) ou insuficiência respiratória (incapacidade de inalar oxigênio suficiente e exalar dióxido de carbono suficiente).



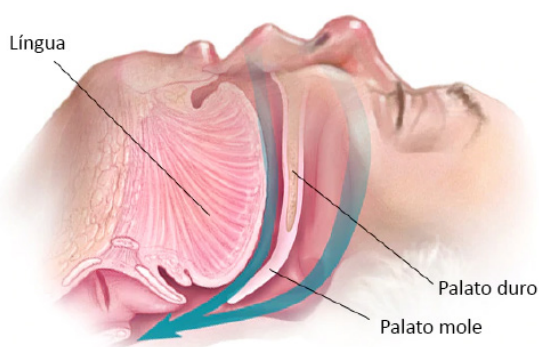
## O que é apneia obstrutiva do sono?

Apneia obstrutiva do sono é um distúrbio em que a respiração "para e recomeça" devido à obstrução da via aérea superior. Na apneia obstrutiva do sono, os músculos da garganta podem relaxar excessivamente e causar o estreitamento ou o fechamento da via aérea superior. Isso dificulta ou impossibilita a inalação. Quando isso acontece, seu nível de oxigênio no sangue pode cair e ficar baixo. Você pode roncar, sufocar ou respirar com dificuldade. Isso pode acontecer entre 5 e 30 vezes por hora. O cérebro detecta isso e desperta você brevemente para que você possa reabrir sua via aérea. Isso significa que você não consegue alcançar as fases profundas e repousantes do sono.

### Os sintomas da apneia do sono incluem:

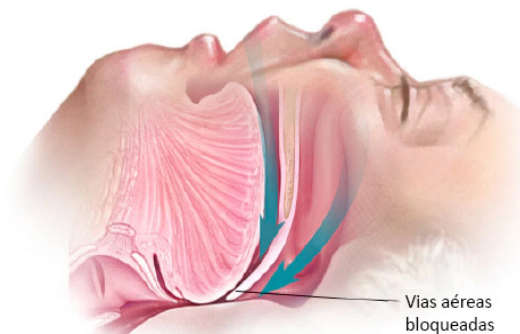
- Ronco alto
- Episódios em que você para de respirar durante o sono
- Boca seca ao acordar
- Dor de cabeça matinal
- Problemas de sono leve
- Sonolência durante o dia
- Problemas de atenção
- Irritabilidade

#### A. RESPIRAÇÃO NORMAL DURANTE O SONO



**A.** Em circunstâncias normais, as passagens de ar (setas curvas azuis) na parte posterior da boca e da garganta permanecem abertas durante o sono. Isso permite o fluxo suficiente de oxigênio para os pulmões e a corrente sanguínea.

#### B. APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO



**B.** Na apneia obstrutiva do sono, os músculos na parte posterior da boca e da garganta relaxam a ponto de obstruir as passagens de ar (setas curvas azuis). Isso impede o fluxo suficiente de oxigênio para os pulmões. Por fim, essa situação leva a baixos níveis de oxigênio na corrente sanguínea.

**Fonte:** Mayo Foundation for Medical Education and Research. Acesso em 17/02/2020 em [www.mayoclinic.org/diseases-conditions/sleep-apnea/symptoms-causes/syc-20377631](http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/sleep-apnea/symptoms-causes/syc-20377631)

## O que acontece durante um estudo do sono?

O estudo do sono é um exame realizado durante a noite. Você passará a noite em um hospital ou centro de sono. Você pode trazer os itens pessoais de que precisa para dormir. Você pode usar seu próprio pijama.

O médico pedirá que você chegue cerca de duas horas antes da hora de dormir. Você irá para um quarto que é escuro e confortável para dormir. Antes de você dormir, um técnico colocará sensores na sua cabeça e no seu corpo. Esses sensores não impedirão que você se movimente. Caso você necessite usar o banheiro à noite, os técnicos poderão ajudar.

Enquanto você estiver dormindo, os técnicos monitoram seu sono. Eles também medem:

- Movimento dos olhos
- Níveis de oxigênio no sangue
- Níveis de dióxido de carbono no sangue
- Frequência cardíaca
- Frequência respiratória
- Ronco
- Movimentos corporais

Após o estudo, seu médico analisará os dados coletados pelos técnicos.

O médico conversará com você sobre esses dados por telefone ou em uma consulta de acompanhamento.

## Controle das complicações respiratórias

Não existe um tratamento padrão para os problemas respiratórios associados às doenças relacionadas ao RYR-1. O plano de tratamento dependerá da gravidade dos sintomas. No entanto, na maioria dos casos, você receberá orientação sobre:

- Vacinas para gripe e pneumonia
- Técnicas para facilitar a eliminação do muco
- Técnicas para aliviar a tosse
- Tratamento da apneia do sono

## DESOBSTRUÇÃO DE VIAS AÉREAS – ALÍVIO DA TOSSE

A tosse é formada em três etapas:

- Você respira fundo para encher os pulmões
- Você exala, mas suas cordas vocais se fecham (isso gera uma pressão no tórax)
- As cordas vocais se abrem, e você expulsa um grande fluxo de ar que carrega muco e outras partículas

Existem estratégias de alívio da tosse que podem ajudar você a inspirar profundamente, expirar ou ambos.

O **empilhamento de ar** ajuda você a inspirar. Com o empilhamento de ar, você usa uma máscara sobre a boca e o nariz que permite que você inale, mas não exale. O médico pede que você inspire sucessivas vezes para encher os pulmões o máximo possível, até que você não consiga mais inspirar. Em seguida, a máscara é removida, e você expira o máximo que puder. Caso você não consiga inspirar efetivamente por conta própria, pode usar um dispositivo para ajudá-lo a inspirar profundamente.

A **assistência mecânica** ajuda você a expirar. Para receber a assistência mecânica, você se deita. Alguém posiciona as mãos em seu tórax ou abdômen e empurra para baixo enquanto você expira. *A pessoa que ajudar você a expirar deve ser treinada para fazer isso corretamente.*

Você pode combinar o empilhamento de ar e a assistência mecânica pressionando fortemente o tórax e o abdômen para ajudar você a expirar vigorosamente.

Muitas pessoas com doenças relacionadas ao RYR-1 usam uma máquina **Cough Assist®**. Essa máquina simula uma tosse. Ela pode ser ajustada para ajudar você a inspirar, expirar ou ambos. Você pode utilizar a máquina Cough Assist® com a frequência que precisar. Geralmente, as pessoas com doenças relacionadas ao RYR-1 usam a máquina Cough Assist® duas vezes por dia quando estão bem. Caso você fique doente, pode usá-la uma vez por hora ou com frequência maior.

## DESOBSTRUÇÃO DE VIAS AÉREAS – MOBILIZAÇÃO DO MUCO

A mobilização do muco facilita sua eliminação na tosse. A mobilização do muco por si só não desobstrui as vias aéreas. É necessário fazê-la com a tosse ou usando a máquina Cough Assist®. Para mover o muco, você pode:

- Usar um dispositivo que vibra seu peito, pois essa vibração solta o muco e facilita a sua eliminação
- Tomar medicações (sob a supervisão do seu médico):
  - Para muco muito espesso, você pode tomar salina concentrada ou um medicamento chamado Pulmozyme® (dornase)
  - Se você tiver excesso de saliva, pode tomar medicamentos para diminuí-la
  - Para alergias, você pode tomar anti-histamínicos
  - Para refluxo gastroesofágico ("queimação"), você pode tomar antiácidos

## VENTILAÇÃO

Frequentemente, pessoas com doenças relacionadas ao RYR-1 recebem assistência respiratória de uma máquina BiPAP ("Bilevel Positive Airway Pressure", "pressão positiva em vias aéreas a dois níveis") ou CPAP ("Continuous Positive Airway Pressure", pressão positiva contínua") durante o sono. A máquina BiPAP fornece alta pressão enquanto se inspira e baixa pressão enquanto se expira e ajuda a promover uma inspiração mais profunda para tratar a insuficiência respiratória. Ela é diferente de uma máquina CPAP, que fornece pressão continuamente para manter as vias aéreas superiores abertas quando o paciente tem apneia obstrutiva do sono; o CPAP não ajuda o paciente a inspirar mais profundamente em caso de insuficiência respiratória.

Para problemas mais graves, como insuficiência respiratória, o paciente precisaria de um respirador. O respirador pode ser formado por uma máscara nasal, uma máscara facial ou catéteres nasais. O paciente pode usar máscara nasal ou máscara facial à noite durante o sono e a ventilação bucal durante o dia. Durante o sono, o paciente pode usar uma queixeira para impedir a abertura da boca. Caso contrário, o ar irá vazar, e o respirador não fornecerá o suporte necessário.

Em casos muito graves, se a ventilação BiPAP não funcionar, o paciente pode precisar de um tubo de respiração para ventilação invasiva. Quando isso acontece durante uma infecção ou outra doença, a expectativa é de que o tubo de respiração seja removido ao final e que o paciente retorne ao nível de suporte respiratório que estava utilizando antes de adoecer. Caso o paciente necessite usar o respirador por um longo período, pode ser recomendada uma traqueostomia, procedimento no qual é feita uma abertura na traqueia. No entanto, isso só deve ser feito com um claro entendimento do motivo da necessidade da traqueostomia e após a avaliação de todas as outras opções.

## Comentários sobre a doença

Lembre-se de que as doenças relacionadas ao RYR-1 podem enfraquecer os músculos respiratórios. Isso significa que até mesmo uma infecção respiratória leve, como um resfriado, pode levar a graves problemas respiratórios. Infecções virais também podem levar a infecções bacterianas capazes de trazer risco de vida. Caso você fique doente, seu médico verificará sinais de pneumonia, baixos níveis de oxigênio no sangue ou altos níveis de dióxido de carbono no sangue. O médico também pode lhe administrar antibiótico para prevenir ou tratar infecções bacterianas.

Caso você necessite de hospitalização, é importante ter um plano de suporte respiratório antes de você precisar dele. Se você for fazer uma cirurgia, os médicos poderão adotar precauções para suporte respiratório antes e depois da cirurgia.



Para acessar recursos adicionais, clique na imagem acima ou visite:  
**[www.ryr1.org/ccg-pulmonology](http://www.ryr1.org/ccg-pulmonology)**

# Capítulo 6

## Ossos, articulações e ortopedia

---

### Palavras que seu médico pode usar

**Contratura:** articulações presas ou rígidas sem amplitude completa de movimento

**Contratura em flexão:** uma articulação travada na posição flexionada ou dobrada

**Objetivo funcional:** uma atividade que você deseja fazer

**Limitação funcional:** uma atividade que você não consegue fazer

**Luxação do quadril:** o osso do quadril sai do encaixe de sua articulação

**Deficiência:** um problema com a função e a estrutura do corpo

**Cifose:** curvatura anormal da coluna para trás ("corcunda")

**Lordose:** curvatura anormal da coluna para frente ("costas arqueadas")

**Restrição:** incapacidade de realizar uma atividade

**Escoliose:** curvatura lateral anormal da coluna.

**Tomada de decisão compartilhada:** um processo no qual médicos e pacientes tomam juntos as decisões sobre os cuidados

**Síndrome da insuficiência torácica:** uma condição na qual a parede torácica não sustenta a função pulmonar

## Controle das complicações ortopédicas: panorama geral

Sua equipe de cuidado multidisciplinar provavelmente incluirá um ortopedista. Ortopedistas são especializados em ossos, articulações e músculos. Assim como qualquer outro profissional da equipe de cuidados, o ortopedista avalia o paciente como um todo. Cada pessoa com doença relacionada ao RYR-1 é única, por isso, o cuidado de cada pessoa é único.

Os ortopedistas vão querer saber:

- Qual é você, qual é seu diagnóstico e qual é sua mutação?
- Como foi a progressão da sua doença?
- Quais tipos de atividades você deseja fazer?
- Quais tipos de atividades você não consegue fazer?

Pacientes, familiares e ortopedistas trabalham juntos para tomar decisões. Os ortopedistas falam sobre problemas clínicos e formas de tratá-los. Pacientes e familiares falam sobre como a doença os afeta e qual é o objetivo deles. Juntos, pacientes, familiares e ortopedistas definem um **objetivo funcional** razoável. Isto é, eles tomam uma decisão realista sobre uma atividade que o paciente quer fazer. Assim que o paciente, a família e o ortopedista definirem um objetivo funcional, o ortopedista poderá recomendar tratamentos. Em seguida, pacientes e familiares, juntamente com o ortopedista, estabelecem juntos um plano de cuidados. Na **tomada de decisão compartilhada**, as preferências e os valores do paciente são tão importantes quanto a experiência do especialista. Lembre-se de que cada pessoa com doença relacionada ao RYR-1 é única. Por isso, o que funciona para uma pessoa pode não funcionar para outra.

### Estabelecimento de objetivos funcionais

Assim que você e seu ortopedista definirem um objetivo funcional, você irá definir um objetivo para uma atividade que deseja realizar. Esse objetivo depende:

- Da deficiência ou dos problemas na estrutura e no funcionamento do corpo
- Da restrição, isto é, das coisas que você não segue fazer
- Do que você deseja fazer
- Do quanto a deficiência e a restrição atrapalham sua vida
- Do que é realista



### Estabelecimento de objetivos funcionais (continuação)

Para algumas pessoas com doenças relacionadas ao RYR-1, o objetivo pode ser algo como "quero praticar esportes". Para outras, o objetivo pode ser "quero conseguir me sentar ou me levantar". Para outras, o objetivo pode ser "quero conseguir me vestir sem precisar de ajuda".

## Etapas gerais da saúde ortopédica

De forma geral, a saúde ortopédica enfoca os seguintes aspectos:

- Saúde óssea: sua equipe de cuidado pode recomendar suplementação diária com vitamina D. Ela pode avaliar seus níveis de vitamina D a cada ano. A equipe também pode recomendar que você consuma o nível recomendado diário de cálcio, seja por meio de suplementação ou de sua dieta.
- Densidade óssea: sua equipe pode recomendar que você faça anualmente exames DEXA para quantificar sua densidade óssea. Em alguns casos, os pacientes podem tomar medicamentos orais ou intravenosos para melhorar a densidade óssea.
- Atividade física: sua equipe pode recomendar que você passe mais tempo de pé. Ela também pode recomendar que você regularmente pratique exercícios de força e de resistência. Você também pode fazer exercícios de alongamento para ajudar a melhorar sua amplitude de movimento. Descobrir atividades divertidas pode ajudar uma pessoa a se manter ativa.
- Tecnologia: Você pode precisar de equipamentos como órteses, estabilizadores verticais, cadeira de rodas ou suportes ortopédicos para se manter em pé e se movimentar.
- Controle da dor.
- Prevenção de deformidades ósseas ou correção delas, se necessário.

## Características ortopédicas comuns das doenças relacionadas ao RYR-1

Os problemas ortopédicos mais comuns entre as pessoas com doenças relacionadas ao RYR-1 são:

- Fraqueza
- Contraturas
- Luxações do quadril
- Escoliose e/ou outras deformidades da coluna

O controle de contraturas e luxações de quadril pode ser complexo. As decisões de tratar esses problemas dependem de restrições, objetivos e outros problemas médicos que o paciente possa ter.

O controle da escoliose e de outras deformidades da coluna depende de uma ampla gama de fatores, como abordamos a seguir.

## TIPOS DE DOENÇAS RELACIONADAS AO RYR-1: CARACTERÍSTICAS ORTOPÉDICAS

| Tipo                                                    | Características ortopédicas comuns                                                       |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Miopatia central core (MCC)</b>                      | <b>Escoliose</b> , luxação de quadril no nascimento, contraturas leves                   |
| <b>Miopatia multiminicore (Mm)</b>                      | <b>Escoliose</b> progressiva                                                             |
| <b>Miopatia centronuclear (MCN)</b>                     | <b>Escoliose</b>                                                                         |
| <b>Desproporção congênita de tipos de fibras (CFTD)</b> | Luxação do quadril, contraturas, deformidades nos pés, <b>escoliose</b> , <b>lordose</b> |

### CONTRATURA

**Contratura** significa que uma articulação não tem amplitude total de movimento porque está presa ou rígida. Na maioria dos casos, trata-se de uma **contratura em flexão**. Isso significa que a articulação está travada em uma posição flexionada ou dobrada e não consegue esticar.

Uma contratura pode ter diversas causas:

- Músculo muito enfraquecido ou muito encurtado
- O músculo é substituído por tecido conjuntivo rígido.
- Há problemas na cápsula articular.

Primeiro, os ortopedistas precisam identificar a causa precisa da contratura para depois determinar a melhor forma de tratá-la ou controlá-la.

O objetivo dos métodos **proativos** ou **preventivos** é, em primeiro lugar, impedir que a contratura aconteça. Esses métodos incluem:

- Posicionamento: ajuste do posicionamento normal da articulação
- Fisioterapia: atividades que ajudam a manter a amplitude normal de movimento
- Órteses: Talas ou aparelhos que mantêm a articulação no lugar

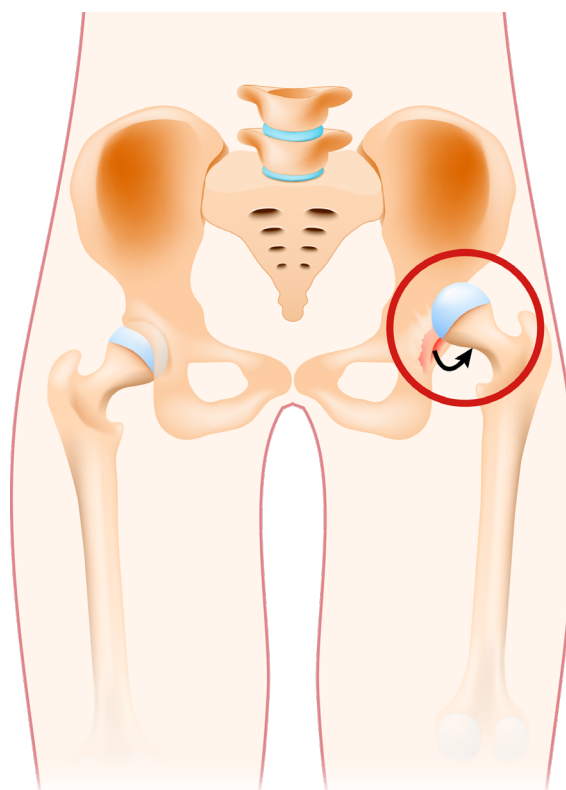
Se esses métodos não funcionarem, o ortopedista pode recomendar cirurgia para restaurar a amplitude de movimento da articulação. Em alguns tipos de cirurgia em que o ortopedista alonga o músculo, existe o risco de que o paciente perca a função desse músculo. Em todas as cirurgias, existe o risco de que a contratura volte. Na maioria dos casos, é importante que a pessoa se movimente o mais breve possível após a cirurgia. Os ortopedistas também podem recomendar o uso de talas ou outros aparelhos para manter os ganhos obtidos com a cirurgia. Para obter mais informações sobre cirurgia e o risco de hipertermia maligna (HM) para pacientes com doenças relacionadas ao RYR-1, **consulte o Capítulo 4, "Hipertermia maligna (HM)".**

## LUXAÇÕES DE QUADRIL

Luxação do quadril ocorre quando o osso do quadril (fêmur) sai de sua articulação ou de seu encaixe. Não existem regras padrão para tratar luxações de quadril em pessoas com doenças neuromusculares. O tratamento depende de:

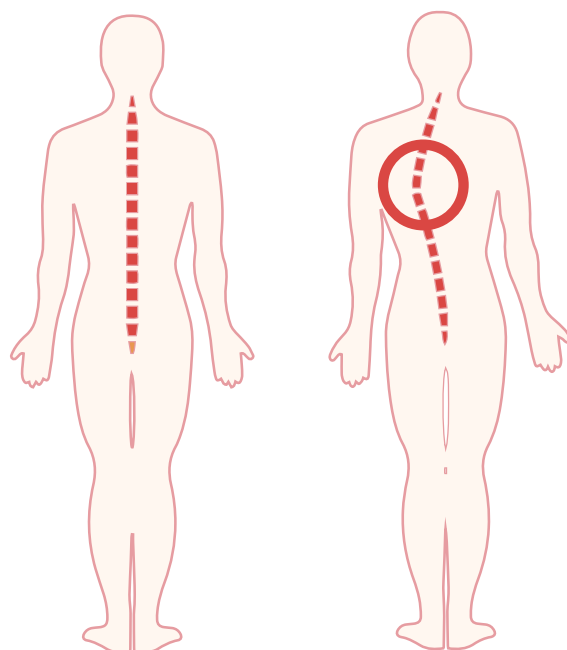
- Idade do paciente
- Se há controle muscular suficiente e força para sustentar o quadril
- Se a luxação afeta um ou ambos os lados
- Se a luxação afeta a função da pessoa
- Se a pessoa tem sintomas, como dor

No caso de bebês com luxação de quadril, o tratamento pode começar com um suspensório de Pavlik (ou aparelho semelhante). Se isso não resolver a luxação, os especialistas considerarão a possibilidade de cirurgia. Não há abordagem padrão para crianças mais velhas que têm luxação de quadril e ausência de dor. Nesses casos, os ortopedistas geralmente não optam pela cirurgia, a menos que a luxação seja severa e haja dor. Na maioria dos casos, a luxação de quadril não interfere na capacidade da pessoa de andar.



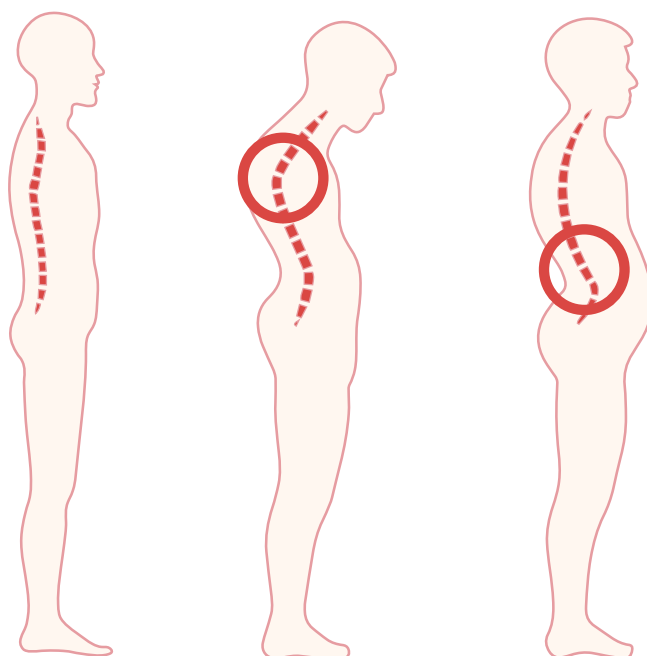
## ESCOLIOSE/DEFORMIDADES DA COLUNA

**Escoliose** é uma curvatura lateral da coluna. **Cifose** é a curvatura excessiva da coluna para trás ("corcunda"). **Lordose** é a curvatura excessiva da coluna para frente ("costas arqueadas").



Normal

Escoliose



Normal

Cifose

Lordose

Essas deformidades podem causar excessivo estreitamento da parede torácica. Elas também podem interferir nos pulmões e no diafragma. As deformidades da coluna também podem interferir nos seguintes aspectos:

- Equilíbrio da pessoa
- Capacidade da pessoa de usar os braços
- O quão fácil ou difícil é cuidar da pessoa
- Qualidade de vida da pessoa
- Expectativa de vida

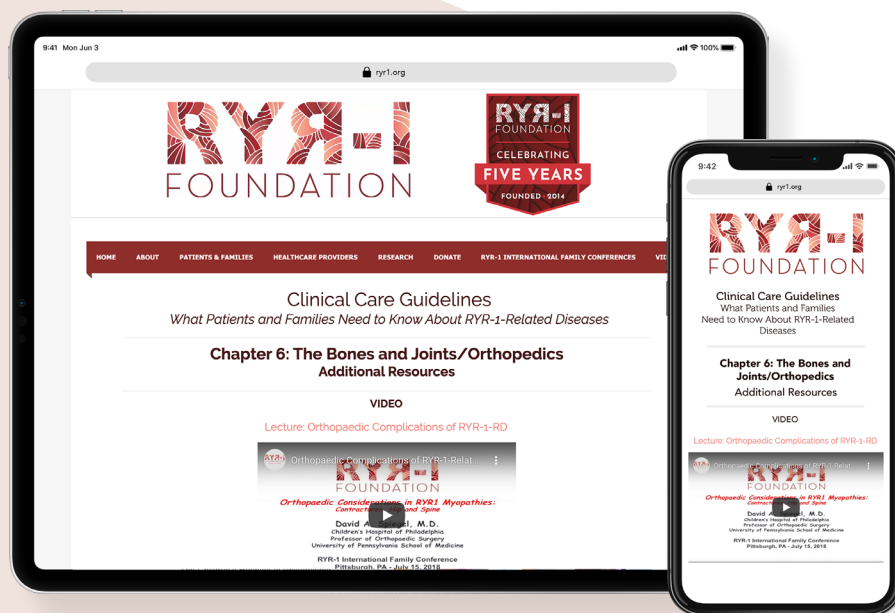
As chances de piora das deformidades da coluna dependem de:

- Idade da pessoa
- Tipo de curvatura
- Gravidade da curvatura

Os ortopedistas usam a "vigilância ativa" para monitorar pequenas curvaturas da coluna com baixo risco de piora. Os médicos examinam a coluna do paciente a cada consulta e solicitam uma radiografia ("raio X") aproximadamente uma vez ao ano. Os especialistas também podem recomendar coletes ou cadeira de rodas para manter a coluna na posição correta.

Muitas vezes, a cirurgia é a melhor forma de controlar uma curvatura que está piorando. No entanto, a cirurgia pode fazer trazer mais prejuízo do que benefício em pacientes mais jovens, pois pode interferir na função dos pulmões. **Síndrome da insuficiência torácica** é uma condição na qual o tórax é incapaz de sustentar a respiração ou o crescimento pulmonar. Outra preocupação é que doenças neuromusculares, como as doenças relacionadas ao RYR-1, podem também interferir na respiração devido à fraqueza dos músculos respiratórios (**consulte o Capítulo 5, "Pulmões e pneumologia"**). Caso a cirurgia seja necessária, os cirurgiões ortopedistas se certificarão de que os pulmões e a parede torácica se desenvolveram o suficiente. Até os 18 anos de idade, os pulmões crescem e criam novos espaços aéreos chamados alvéolos, onde o oxigênio entra no sangue e o dióxido de carbono sai do sangue.

Para pacientes mais jovens, os cirurgiões podem usar hastes de crescimento, que funcionam como um colete interno. Essas hastes não interferem no crescimento da criança. Caso a deformidade da coluna comece mais tarde, ou se o paciente for mais velho, os cirurgiões podem fazer uma fusão espinhal, que faz com que os ossos pequenos da coluna cresçam juntos. Como sempre, cada paciente é único, e as decisões referentes ao reparo cirúrgico da escoliose devem ser tomadas após uma consulta atenta entre o ortopedista e o paciente.



Para acessar recursos adicionais, clique na imagem acima ou visite:  
**[www.ryr1.org/ccg-orthopedics](http://www.ryr1.org/ccg-orthopedics)**

# Capítulo 7

## Comer, engolir e falar

---

### Palavras que seu médico pode usar

**Aspiração de objetos estranhos:** aspirar substâncias/objetos estranhos para as vias aéreas através das cordas vocais ("pregas vocais")

**Comunicação aumentativa e alternativa (CAA):** abrange uma ampla variedade de métodos de comunicação não verbal, incluindo linguagem de sinais, cartões de imagens, aplicativos de dispositivos móveis e dispositivos geradores de fala (DGFs)

**Envolvimento bulbar:** problemas de mastigação, deglutição e fala causados por fraqueza dos músculos bulbares

**Músculos bulbares:** os músculos do rosto, da boca e da garganta

**Disartria:** fala arrastada ou lenta que pode dificultar a compreensão

**Gastroenterologista:** médico especializado no estômago e nos intestinos

**Nutricionista:** especialista em alimentos e em nutrição

**Terapeuta ocupacional (TO):** especialista que ajuda a aprimorar e manter as habilidades da vida cotidiana

**Penetração:** quando alimentos ou líquidos entram nas vias aéreas, mas não passam pelas cordas vocais

**Pneumologista:** médico especializado nos pulmões

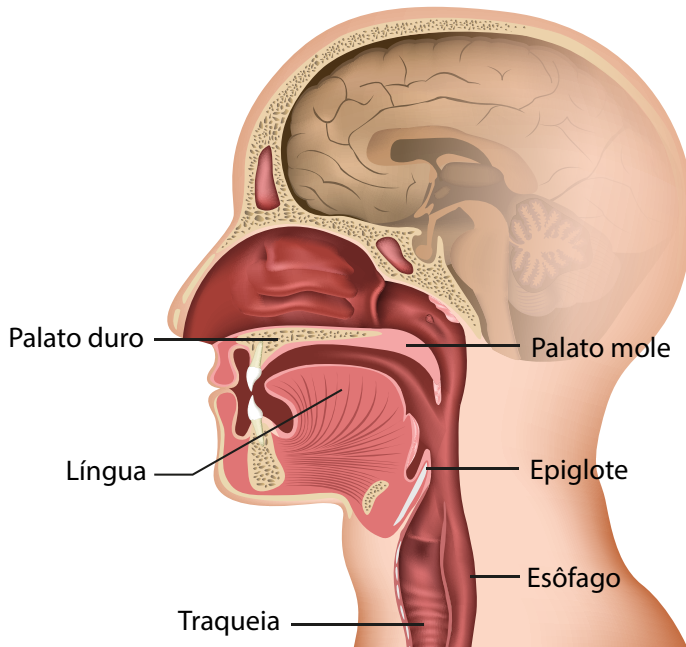
**Respiratório:** relacionado à respiração ou aos pulmões

**Fonoaudiólogo:** especialista que avalia, diagnostica e trata problemas de comunicação e de deglutição



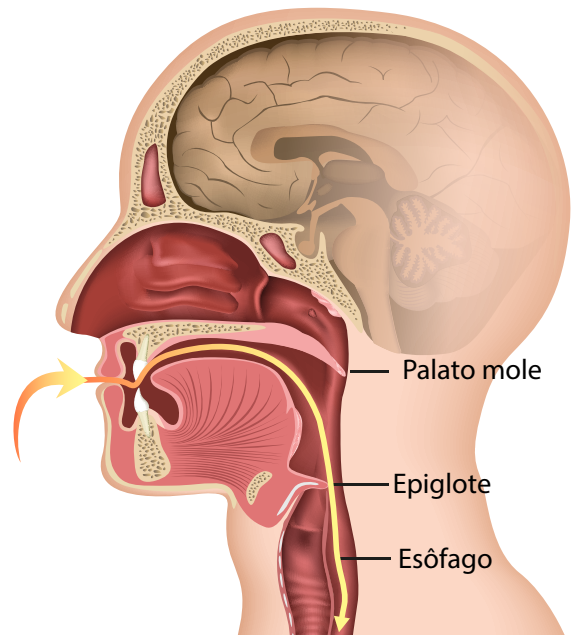
Os **músculos bulbares** são os músculos do rosto, da boca e da garganta. Os músculos da boca da mandíbula ajudam na mastigação do alimento. Quando você engole, os músculos da boca e da garganta empurram o alimento através de um longo tubo chamado esôfago. De lá, o alimento segue para ser digerido no estômago. Os músculos da garganta também impedem que o alimento desça pela traqueia e para os pulmões. Até 26 músculos funcionam juntos para que você mastigue e engula corretamente.

## A. ANATOMIA DA BOCA E DA BOCHECHA



**A.** Diagrama esquemático que demonstra a anatomia da boca e da garganta.

## B. INGESTÃO



**B.** Durante a ingestão, os músculos do rosto, da boca e da garganta empurram o alimento (seta amarela) em direção ao esôfago e para longe da traqueia. Em caso de fraqueza dos músculos do rosto, da boca e/ou da garganta, esse processo de deglutição pode ser prejudicado, resultando na entrada de alimentos e/ou líquidos pelo nariz ou pela traqueia.

Os músculos faciais e bulbares também são necessários para a fala. Quando você fala, os músculos do rosto (mandíbula, língua e lábios) trabalham juntos para formar as palavras. O diafragma, os pulmões e a caixa vocal (laringe) trabalham juntos para produzir som.

A fraqueza dos músculos faciais e bulbares que ocorre nas doenças relacionadas ao RYR-1 pode causar problemas na alimentação, deglutição e fala. Os médicos chamam isso de **envolvimento bulbar**. Assim como outros sintomas das doenças relacionadas ao RYR-1, o envolvimento bulbar difere de acordo com o subtipo e a gravidade da doença. Em geral, as mutações **autossômicas dominantes** do *RYR1* tendem a estar associadas a sintomas mais brandos. Já as mutações **autossômicas recessivas** do *RYR1* tendem a estar associadas a sintomas mais comuns e mais graves.

## TIPOS DE DOENÇAS RELACIONADAS AO RYR-1: ENVOLVIMENTO BULBAR E OUTRAS CARACTERÍSTICAS

| Tipo                                                    | Envolvimento bulbar e outras características                                                                              |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Miopatia central core (MCC)</b>                      | Em casos graves                                                                                                           |
| <b>Miopatia multiminicore (Mm)</b>                      | Comum                                                                                                                     |
| <b>Miopatia centronuclear (MCN)</b>                     | Palato arqueado alto                                                                                                      |
| <b>Desproporção congênita de tipos de fibras (CFTD)</b> | Palato arqueado alto<br>Dentes encavalados<br>As dificuldades de deglutição aparecem em cerca de 30% das pessoas com CFTD |

## Controle de problemas de alimentação e deglutição

As pessoas que têm problemas de mastigação e deglutição tendem a:

- Babar
- Demorar mais tempo para comer
- Aspirar alimentos ou outros objetos estranhos para as vias aéreas

Esses problemas podem causar deficiência de crescimento, refluxo ácido e infecções respiratórias frequentes. Ao mesmo tempo, o ganho de peso também pode ser um problema, pois a fraqueza relacionada ao RYR-1 em outros músculos pode causar problemas de mobilidade. Por isso, os médicos devem dedicar à nutrição e à alimentação a mesma atenção que dedicam à mobilidade, à coluna e à respiração.

Assim como os outros aspectos dos cuidados, uma equipe de cuidado multidisciplinar ajudará a tratar os problemas de alimentação e fala. A equipe pode incluir os seguintes tipos de especialistas:

- **Nutricionista** ou dietista: este especialista conversará com você sobre as calorias e os nutrientes que você ou seu filho está consumindo, a fim de assegurar o atendimento das suas necessidades. Se possível, isso deve ocorrer a cada visita clínica.

- Um especialista que avalie a alimentação (geralmente, um fonoaudiólogo especializado em alimentação e deglutição). A avaliação pode incluir os seguintes aspectos:
  - Interior da boca
  - Força, velocidade e amplitude de movimento dos músculos de dentro e ao redor da boca.
  - A forma como você ou seu filho consome alimentos e líquidos
- **Pneumologista:** este especialista monitorará o sistema respiratório e a respiração. O pneumologista pode fazer uma radiografia ("raio-X") do tórax para ver se os problemas de mastigação e deglutição estão afetando os pulmões.
- **Fonoaudiólogo e/ou terapeuta ocupacional (TO):** esses especialistas avaliam se você está tendo problemas de deglutição (disfagia) de vários alimentos e líquidos e ajudam a determinar o curso de tratamento. Eles podem fazer um estudo radiográfico com ingestão de bário (MBSS) para investigar se alimentos e líquidos estão entrando nas vias aéreas (aspiração). O MBSS é um exame no qual vídeos de raio-X ("fluoroscopia") são realizados enquanto o paciente come e bebe alimentos de variadas consistências. Esse exame permite que o fonoaudiólogo e/ou o terapeuta ocupacional determinam o risco de aspiração e quais tipos de alimentos são seguros para o consumo.
- **Gastroenterologista:** este especialista pode fazer um estudo de deglutição e/ou usar uma câmera ("endoscópio") para avaliar o trato gastrointestinal superior (isto é, esôfago, estômago, e uma parte do intestino delgado).

### **COMO ESSES PROBLEMAS SÃO CONTROLADOS?**

Se um bebê com doença relacionada ao RYR-1 tiver problemas para se alimentar, a equipe clínica poderá sugerir aos pais:

- Ajustar a posição do bebê
- Aumentar a consistência da fórmula infantil ou do leite materno
- Usar um protetor de mamilo para ajudar o bebê a pegar o seio
- Usar garrafas e bicos especiais

No caso de crianças mais velhas, a equipe de cuidado deve monitorar a nutrição. A equipe deve acompanhar a altura e o crescimento da criança. Um terapeuta também pode ajudar as crianças a sentir o sabor, a temperatura e a textura dos alimentos, para que elas não tenham receio de comer. Caso a criança não consiga consumir as calorias de que precisa pela alimentação, o médico pode recomendar a alimentação por sonda.

**Para obter mais informações, visite:**

**[www.feedingtubeawareness.org/education-materials/](http://www.feedingtubeawareness.org/education-materials/)**

Os médicos também devem avaliar os níveis de cálcio e vitamina D seu ou do seu filho aproximadamente uma vez ao ano.

- **Refluxo ácido:** Os sintomas de refluxo ácido incluem dor no peito e/ou no estômago (sensação de queimação), vômito/cuspe, infecções respiratórias frequentes ou aspiração. Medicamentos orais e modificações na dieta podem ajudar a controlar o refluxo ácido.
- **Constipação ou demora no esvaziamento do estômago:** é necessário assegurar que o indivíduo consuma líquidos suficientes. Amolecedores do bolo fecal ou laxantes também podem ajudar. A equipe pode recomendar como se posicionar e/ou como posicionar seu filho durante a alimentação dele.
- **Baba:** a fraqueza muscular no rosto ou na boca pode dificultar o fechamento da boca ou a deglutição da saliva. Sua equipe pode sugerir sucção para ajudar a reduzir a baba ou terapia com um fonoaudiólogo ou terapeuta ocupacional para ajudar as crianças a controlar, reduzir ou parar de babar.

## Cuidados bucais e dentários

Algumas pessoas com doenças relacionadas ao RYR-1 podem ter deformidades faciais ou alinhamento anormal entre os dentes superiores e inferiores. Isso pode resultar em má higiene bucal.

Adolescentes e adultos devem visitar um dentista regularmente. Os pais devem escovar os dentes da criança duas vezes ao dia, assim que o primeiro dente nascer. Caso a criança seja muito sensível à escovação, um dentista pode ajudar. As crianças devem visitar um dentista pediátrico quando completarem um ano de idade. Crianças com doenças relacionadas ao RYR-1 podem precisar visitar um ortodontista, que avaliará a existência de problemas de alinhamento dos dentes.

## Fala e comunicação

Algumas pessoas com doenças relacionadas ao RYR-1 podem ter dificuldades na fala devido a:

- Fraqueza nos músculos da boca (lábios, língua, palato)
- Fraqueza na voz
- Problemas no controle da respiração
- Anomalias estruturais na boca

Em algumas pessoas com doenças relacionadas ao RYR-1, a fraqueza muscular faz com que um excesso de ar seja liberado pelo nariz durante a fala. O som do ar escapando pelo nariz durante a fala tem um efeito característico na qualidade da fala, chamado de "hipernasalidade". Outras pessoas com doenças relacionadas ao RYR-1 podem ter problemas de fala lenta ou arrastada (**disartria**).

Um fonoaudiólogo pode ajudar a aliviar esses problemas. O fonoaudiólogo pode ajudar o paciente a aprender como controlar a respiração e falar com clareza. Caso o problema seja mais grave, outras ferramentas de comunicação podem ajudar, incluindo a **Comunicação aumentativa e alternativa (CAA)**. O fonoaudiólogo pode ensinar linguagem de sinais, gestos ou escrita, ou você pode usar um dispositivo ou quadro de comunicação para auxiliar o paciente a se comunicar e preservar a voz dele.

# Capítulo 8

## Considerações sobre a escola

### Palavras que seu médico pode usar

**Adaptação:** mudança na forma como um aluno aprende um conteúdo

**FAPE:** Educação pública apropriada gratuita (**Free and Appropriate Public Education**)

**GEP:** Plano educacional geral (**General Education Plan**)

**IDEA:** Lei de educação de indivíduos com deficiência (**Individuals with Disabilities Education Act**)

**PEI:** Programa educacional individualizado (Individualized Education Program)

**LRE:** Ambiente menos restritivo (**Least Restrictive Environment**)

**Modificação:** mudança no conteúdo que é ensinado ao aluno ou no que se espera que o aluno aprenda

**SDI:** Educação especial (**Specially Designed Instruction**)

**Plano 504:** plano que define como a escola dará suporte a um aluno com deficiência e removerá barreiras para o aprendizado dele; a diferença entre o Plano 504 e o PEI é que o Plano 504 não fornece SDI para atender às necessidades de aprendizado exclusivas da criança

### LEI DE EDUCAÇÃO DE INDIVÍDUOS COM DEFICIÊNCIA (IDEA)

A **Lei de educação de indivíduos com deficiência (IDEA)** obriga escolas públicas a oferecer educação especial e serviços relacionados a estudantes elegíveis. A IDEA impõe a exigência de "Localizar crianças" ("Child Find") a todos os distritos escolares, que devem identificar, localizar e avaliar todas as crianças com deficiência conhecida ou suspeita de deficiência, no intuito de determinar a necessidade delas de receber os serviços. A exigência de "Localizar crianças" abrange todas as crianças, independentemente de onde elas frequentam a escola, e inclui:

- Crianças desde o nascimento até pessoas de 21 anos de idade
- Crianças que frequentam escolas públicas, privadas, paroquiais ou de qualquer outro tipo
- Crianças sem teto ou que não têm residência permanente
- Crianças migrantes
- Crianças tuteladas pelo Estado

Os distritos escolares devem identificar todas as crianças com deficiências. Geralmente, os distritos escolares usam um processo de triagem geral para buscar essas crianças. Crianças que ainda não frequentam a escola podem ser encaminhadas por um hospital, médico ou outro órgão assistencial. Os pais podem solicitar assistência a qualquer momento. Em muitos casos, uma ou duas vezes por ano, as escolas enviam uma convocação geral para que as famílias da comunidade tragam as crianças para exames de visão, audição, fala e linguagem e avaliação de habilidades socioemocionais. Uma vez que a criança está na escola, as escolas utilizam triagens universais, relatos de professores e relatos dos pais para identificar crianças com deficiências. Caso a escola identifique uma criança que está em risco, será realizada uma triagem adicional ou uma avaliação formal.

A elegibilidade da criança para o serviço é determinada depois que a equipe multidisciplinar da escola realiza uma abrangente avaliação psicoeducacional. Os pais fazem parte da avaliação. Para que a criança seja elegível para receber educação especial, o desempenho escolar dela deve ser "afetado adversamente" pela deficiência. Observação: o simples fato de a criança ser identificada com um distúrbio não a qualifica automaticamente como portadora de uma "deficiência" educacional. Uma criança é elegível para "educação especial" somente depois que a equipe escolar identificar que a deficiência afeta o desempenho educacional dela. O termo "desempenho educacional" tem uma definição ampla que inclui não apenas o desempenho acadêmico (isto é, as notas), mas também as relações sociais e o ajuste social da criança. É importante observar que uma criança sem um distúrbio formalmente diagnosticado ainda pode ser elegível para receber "educação especial" se houver prejuízo do "desempenho educacional" dela.

Os pais podem solicitar uma avaliação para seu filho. No entanto, a escola pode recusar-se a oferecer educação especial se não houver problema educacional aparente; neste caso, a escola deve comunicar sua decisão aos pais por escrito. Caso persista a discordância entre os pais e a escola com relação à necessidade de educação especial para uma criança, os pais e a escola podem seguir um processo formal de resolução de disputas.

Conforme a IDEA exige, para que uma criança receba educação especial, o desempenho escolar dela deve ser "afetado adversamente" pela deficiência em uma (ou mais) das 13 categorias a seguir:

## CATEGORIAS DE DEFICIÊNCIA PARA EDUCAÇÃO ESPECIAL DE ACORDO COM A IDEA

| Categoria                                                         | Definição                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b><i>Dificuldade de aprendizagem específica (DAE)</i></b></p> | <p>Afeta a capacidade da criança de ler, escrever, ouvir, falar, raciocinar e fazer cálculos. Inclui (dentre outros):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Habilidades básicas de leitura</li> <li>• Compreensão auditiva</li> <li>• Cálculo matemático</li> <li>• Resolução de problemas matemáticos</li> <li>• Expressão oral</li> <li>• Compreensão de leitura</li> <li>• Habilidades de fluência de leitura</li> <li>• Expressão escrita</li> </ul> <p>Os outros termos que podem ser usados incluem: dislexia, discalculia, disgrafia.</p> |
| <p><b><i>Outros transtornos de saúde (OHI)</i></b></p>            | <p>Limita a força, a energia ou o estado de alerta da criança. Inclui problemas de saúde crônicos ou agudos (dentre outros):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asma</li> <li>• Transtorno do déficit de atenção</li> <li>• Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade</li> <li>• Diabetes</li> <li>• Epilepsia</li> <li>• Problemas cardíacos</li> <li>• Hemofilia</li> <li>• Intoxicação por chumbo</li> <li>• Leucemia</li> <li>• Anemia falciforme</li> <li>• Síndrome de Tourette</li> </ul>                                    |
| <p><b><i>Autismo/Transtorno do espectro autista</i></b></p>       | <p>Deficiência de desenvolvimento que afeta a interação social e a comunicação verbal e não verbal. Geralmente, os problemas aparecem antes dos três anos de idade.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |



**CATEGORIAS DE DEFICIÊNCIA PARA EDUCAÇÃO ESPECIAL DE ACORDO COM A IDEA (continuação)**

| Categoria                                            | Definição                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>Transtorno emocional</i></b>                   | <p>Condição que apresenta uma ou mais das seguintes características durante um longo período e de forma acentuada. Inclui (dentre outros):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A incapacidade de aprender não pode ser explicada por fatores intelectuais, sensoriais ou de saúde</li> <li>• Incapacidade de desenvolver ou manter relações satisfatórias com colegas e professores</li> <li>• Comportamentos ou sentimentos inadequados em circunstâncias normais</li> <li>• Sentimento geral de infelicidade ou depressão</li> <li>• Tendência de experimentar sintomas físicos ou medos associados a problemas escolares ou pessoais</li> </ul> |
| <b><i>Transtorno de fala ou linguagem</i></b>        | <p>Dificuldades de fala ou linguagem. Inclui (dentre outros):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atraso do desenvolvimento da linguagem</li> <li>• Gagueira</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b><i>Deficiência visual, incluindo cegueira</i></b> | <p>Transtornos de visão que afetam o desempenho educacional, mesmo após serem corrigidos. Inclui (dentre outros):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cegueira</li> <li>• Visão parcial</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b><i>Surdez</i></b>                                 | <p>Deficiências no processamento de informações linguísticas por meio da audição, com ou sem amplificação. Inclui (dentre outros):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incapacidade de ouvir todos ou a maioria dos sons, mesmo com uso de aparelho auditivo</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b><i>Surdocegueira</i></b>                          | <p>Perda severa e simultânea de audição e visão; programas exclusivos para pessoas surdas OU cegas não atendem às necessidades da criança.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

**CATEGORIAS DE DEFICIÊNCIA PARA EDUCAÇÃO ESPECIAL DE ACORDO COM A IDEA (continuação)**

| Categoria                                                                                                     | Definição                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>Transtornos ortopédicos*</i></b><br><br><b><i>*mais aplicáveis às doenças relacionadas ao RYR-1</i></b> | <p>Deficiência da função ou da habilidade motora no corpo. Inclui (dentre outros):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miopatias congênitas (por exemplo, doenças relacionadas ao RYR-1) e distrofias (por exemplo, Duchenne)</li> <li>• Doenças adquiridas, como poliomielite</li> <li>• Outros distúrbios: paralisia cerebral, amputações ou pós-traumáticos</li> </ul> |
| <b><i>Deficiência intelectual</i></b>                                                                         | <p>O termo "retardo mental" não é mais utilizado.</p> <p>Funcionamento intelectual geral significativamente reduzido, concomitantemente com déficit no comportamento adaptativo, o que afeta adversamente a desempenho educacional de uma criança. Inclui (dentre outros):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Down</li> </ul>                                |
| <b><i>Traumatismo cranioencefálico (TCE)</i></b>                                                              | <p>Lesão cerebral causada por força física externa (por exemplo, trauma) que resulta em deficiência funcional, deficiência intelectual e/ou transtorno psicossocial.</p>                                                                                                                                                                                                           |
| <b><i>Múltiplas deficiências</i></b>                                                                          | <p>Ocorrência concomitante (ao mesmo tempo) de mais de uma das condições acima.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

Especialmente nas categorias "Outros transtornos de saúde" e "Transtornos ortopédicos" acima, as crianças com doenças relacionadas ao RYR-1 podem ser elegíveis para receber educação especial.

**PROGRAMA EDUCACIONAL INDIVIDUALIZADO (PEI)**

Assim que a criança é considerada elegível para receber educação especial, o próximo passo é criar um **Programa educacional individualizado (PEI)**. O PEI é um documento jurídico escrito que garante à criança uma **Educação pública apropriada gratuita (FAPE)** no **Ambiente menos restritivo (LRE)**. Se uma criança for considerada elegível para receber educação especial (conforme a definição da IDEA), ela terá direito a receber um PEI dentro de 30 dias após a constatação inicial. Assim como outros aspectos do controle das doenças relacionadas ao RYR-1, a equipe do PEI é multidisciplinar. Os pais sempre fazem parte da equipe.

### Quem integra a equipe do PEI?

As seguintes pessoas devem estar em sua equipe do PEI:

- Pais ou responsáveis legais
- Representante da escola (por exemplo, diretor, vice-diretor etc.)
- Um ou mais professores de educação geral
- Um ou mais professores de educação especial
- Um indivíduo capaz de interpretar os resultados da avaliação (por exemplo, psicólogo escolar)
- Outros profissionais com o conhecimento ou a experiência necessários para ajudar a criança (por exemplo, fonoaudiólogo, terapeuta ocupacional, fisioterapeuta, enfermeiro escolar etc.)
- A própria criança (dependendo da idade)

Você pode convidar outras pessoas (advogados, seu médico ou outros especialistas) que considerar necessárias.

É fundamental que o PEI atenda às necessidades individuais da criança. O PEI deve ser desenvolvido antes de a escola começar a oferecer os serviços e deve ser utilizado por todos os professores da criança. A lei exige que a equipe do PEI se reúna pelo menos uma vez ao ano. No entanto, qualquer membro da equipe, incluindo os pais, pode solicitar uma reunião a qualquer momento.

### Quais são os componentes do PEI?

O PEI deve abranger todas as áreas necessárias para ajudar a criança a se desenvolver, incluindo o uso de serviços relacionados (por exemplo, orientação, apoio aos pais, transporte etc.) para que a criança alcance seus objetivos educacionais. O PEI deve abordar:

1. Declaração do nível atual de aproveitamento acadêmico e desempenho funcional da criança. Questões a serem consideradas:
  - a. Como a deficiência da criança afeta a participação dela no currículo educacional geral?
  - b. Uma declaração sobre os "níveis atuais" da criança em diversos aspectos:
    - i. Como está o desempenho atual da criança na escola?
    - ii. Como a deficiência da criança afeta o desempenho dela em sala de aula?

## Quais são os componentes do PEI? (continuação)

### 2. Declaração de metas mensuráveis e anuais:

a. Uma vez que as necessidades da criança são identificadas, a equipe do PEI trabalha desenvolvendo objetivos acadêmicos e funcionais apropriados no intuito de atender a essas necessidades. Os objetivos anuais descrevem o que se espera que a criança faça ou aprenda dentro de um período de 12 meses.

#### i. Indicadores ou objetivos de curto prazo:

1. Necessários apenas para alunos submetidos a avaliações alternativas alinhadas a padrões alternativos de aproveitamento.
2. Usados se o aluno tiver objetivos acadêmicos específicos devido ao desempenho inferior ao nível da série.

### 3. Descrição de como o progresso da criança em relação aos objetivos anuais será mensurado e quando será mensurado.

### 4. Declaração dos serviços de educação especial e serviços relacionados que serão oferecidos à criança:

#### a. Mensuração e relatório de progresso

##### i. O PEI deve descrever como o progresso da criança será mensurado e quando ele será informado aos pais:

1. Quem está coletando os dados?
2. Como os dados estão sendo coletados?
3. Qual a frequência da coleta?
4. Como os dados serão transmitidos para a equipe do PEI, incluindo os pais?

#### b. Serviços relacionados:

##### i. Áreas nas quais o aluno pode necessitar de assistência extra:

1. Fonoaudiólogo.
2. Terapeuta ocupacional (TO).
3. Fisioterapia.
4. Serviços de orientação.
5. Orientação vocacional.

### 5. Modificações do programa ou recursos de suporte que a equipe escolar utiliza para habilitar a criança a progredir em relação aos objetivos anuais; isso inclui a participação em atividades extracurriculares e não acadêmicas.

### 6. Definição da medida em que a criança participará ou não de atividades com colegas sem deficiência.

### Quais são os componentes do PEI? (continuação)

7. Declaração sobre as adaptações individuais necessárias para mensurar o desempenho acadêmico e funcional por meio das avaliações estaduais e distritais.
8. Questões adicionais a serem consideradas: Qual é a data planejada de início dos serviços? Onde esses serviços serão oferecidos? Qual será a duração de uma "sessão"?

### Como escrever um objetivo anual?

Os objetivos do PEI precisam:

1. Ser específicos:
  - a. Áreas-alvo de desempenho acadêmico e funcional.
  - b. Incluir descrições claras de conhecimentos e habilidades.
2. Ser mensuráveis:
  - a. Isso significa que eles podem ser contados ou observados.
  - b. Permitir que pais e professores saibam quanto progresso a criança obteve desde a última medição.
3. Utilizar palavras de ação:
  - a. Usar palavras como "A criança será capaz de...".
  - b. Os objetivos do PEI contêm três componentes:
    - i. Direção do comportamento (aumento, diminuição ou manutenção).
    - ii. Área de necessidade (leitura, estudos sociais, transição, comunicação etc.).
    - iii. Nível de aproveitamento (para a faixa etária, sem assistência).
4. Ser realistas:
  - a. Atender às necessidades exclusivas do aluno resultantes da deficiência dele e que NÃO estão descritas no currículo estadual/distrital ou em outras normas.
5. Ter prazo definido:
  - a. O que a criança precisa saber e ser capaz de fazer após um ano de educação especial?
  - b. O prazo definido permite o monitoramento em intervalos regulares:
    - i. por mês, por trimestre, por semestre, por ano letivo.

No caso de adolescentes no Ensino médio, os planos precisam ajudar os alunos a fazer uma transição bem-sucedida do Ensino médio para a vida após essa fase escolar. Esse planejamento deve começar quando o adolescente tiver 14 anos de idade. O PEI requer um "plano de transição" quando o adolescente faz 16 anos de idade. O plano de transição deve abordar todas as áreas das necessidades pós-Ensino médio, incluindo a definição de como o aluno realizará os exames Scholastic Assessment Test (SAT), American College Testing (ACT) ou outros exames padrão para entrada na faculdade.

Quando uma criança precisa de um PEI, a equipe escolar confirma que ela necessita de **educação especial (SDI)** para se beneficiar do ambiente educacional. A SDI geralmente é oferecida por professores de educação especial (ou por prestadores de serviços relacionados). No entanto, ao atender à determinação de oferecer serviços no LRE, as famílias podem encontrar:

1. Uma gama de planos educacionais (ensino conjunto de educação geral e educação especial)
2. Reforço escolar (professores de educação especial trabalham na sala de educação geral para ajudar determinadas crianças)
3. A criança é retirada da sala de aula geral pelos seguintes períodos de tempo por dia:
  - a. Itinerante: até 20% do tempo
  - b. Complementar: entre 20% e 80% do tempo
  - c. Tempo integral: no mínimo 80% do tempo

## Adaptações e modificações

Além disso, a escola abordará a necessidade de **adaptações e modificações**.

Quando uma criança recebe uma **adaptação**, o modo de aprendizado dela é alterado. Exemplos de adaptações:

- Sua criança pode realizar provas em uma sala silenciosa
- Os professores devem acompanhar a criança frequentemente ao ensinar conceitos-chave
- Mudanças na forma de ensinar uma lição
- Serviços para ajudar uma criança a desenvolver habilidades específicas
- Suporte para desafios emocionais ou sociais

## Adaptações e modificações (continuação)

Em contraste, uma **modificação** altera o que é ensinado ou o que se espera que a criança aprenda. Exemplos de modificações:

- Diminuição do número total de questões de matemática ou palavras do ditado
- Alteração no ritmo de ensino do currículo
- Ensino no nível da capacidade da criança, não no nível da série

**Para obter mais informações, visite:**

**[www.understood.org/en/learning-thinking-differences/treatments-approaches/educational-strategies/the-difference-between-accommodations-and-modifications](http://www.understood.org/en/learning-thinking-differences/treatments-approaches/educational-strategies/the-difference-between-accommodations-and-modifications)**

Ambas podem ser usadas em um PEI.

A elegibilidade à educação especial também concede às famílias *Proteções de procedimentos e direitos ao devido processo*. As proteções de procedimentos visam garantir que crianças e suas famílias recebam uma FAPE e sejam protegidas contra discriminação. Essas proteções também oferecem diversas opções para a resolução de disputas entre escolas e famílias. Os direitos ao devido processo garantem que uma pessoa tenha direito à aplicação justa da lei. Tais direitos facilitam a tomada apropriada de decisões e a oferta adequada de serviços para crianças com deficiências.

## O que é o Plano 504?

A Seção 504 da Lei de reabilitação de 1973 visa ajudar pais e escolas a elaborarem juntos um plano educacional para ajudar crianças com deficiências. **O Plano 504** orienta professores sobre como dar suporte a um aluno na sala de aula. O Plano 504 e o PEI têm o mesmo objetivo: garantir que a criança com deficiência possa frequentar a escola. Ambos asseguram a FAPE. No entanto, a diferença entre os Planos 504 e o PEI é que os planos não oferecem SDI para atender às necessidades de aprendizado exclusivas de uma criança.

Não existem regras definidas sobre como os Planos 504 devem funcionar. Geralmente, a criança é educada em uma sala de aula de educação geral e recebe serviços, adaptações e auxílios educacionais. Em casos raros, o Plano 504 pode incluir **modificações**.

Cada distrito escolar tem um processo distinto para obtenção de um Plano 504. Em alguns casos, os pais solicitam um Plano 504 ao coordenador do distrito escolar. Em outros casos, as escolas oferecem um Plano 504. As escolas podem até mesmo oferecer um plano para crianças que não são elegíveis à educação especial, mas precisam de outros tipos de apoio. O Plano 504 não requer avaliações formais.

Quando um Plano 504 é solicitado ou oferecido, a escola realiza uma reunião para determinar de que tipo de suporte a criança precisa. A maioria das escolas envolve os pais na criação do plano, mas não são obrigadas a fazê-lo. De acordo com a Lei de reabilitação de 1973, as famílias têm o direito de ser notificadas quando a criança for identificada com uma deficiência. Os pais também têm o direito de ver os registros de seu filho. Os pais também podem discordar do processo do Plano 504.

## O que é um Plano educacional geral?

Pais e diretores escolares podem desenvolver um **Plano educacional geral (GEP)**. Em comparação ao PEI e ao Plano 504, o GEP é mais informal. Em geral, trata-se de um acordo entre o professor, o diretor e a família. A vantagem do GEP é que ele pode ser iniciado imediatamente, com base nas necessidades do seu filho. Você pode desenvolver esse tipo de plano enquanto ainda estiver implementando um PEI ou um Plano 504. Um "protocolo de impacto" é um exemplo de GEP e permite que os professores identifiquem imediatamente o que fazer para dar suporte ao aprendizado da criança.

## Defender o seu filho

Como pai, mãe ou responsável, você é o defensor natural do seu filho. Os pais são os primeiros professores dos filhos. Os pais são responsáveis pelo bem-estar dos filhos. Você preza pelos melhores interesses do seu filho e conhece seu filho melhor do que qualquer outra pessoa. Você tem o poder de influenciar as decisões sobre a educação do seu filho.

Como defensor do seu filho, você tem diversas metas:

- Assegurar que a escola ofereça a FAPE
- Identificar os tipos de planos de suporte necessários para atender às necessidades exclusivas do seu filho
- Construir um relacionamento saudável com a escola

Algumas questões a avaliar:

- Que tipo de objetivos de longo prazo você tem para seu filho?
- Quais são os pontos fortes dos seus filhos?
- O que seu filho precisa aprender para alcançar esses objetivos?
- De que tipo de serviços e suporte seu filho precisa?



## O que posso fazer como defensor do meu filho?

- Colete dados e informações. Organize documentos. Isso será útil caso você tenha discordâncias com a escola.
- Mantenha registros escritos. Os documentos são a chave do sucesso.
- Faça perguntas. Ouça atentamente às respostas.
- Identifique problemas. Analise-os de todos os ângulos.
- Proponha soluções.
- Informe-se sobre seu distrito escolar local. Em quais serviços seu distrito escolar é bom? Qual é a reputação da prestação de serviço desse distrito escolar?
- Conheça seus direitos.
- Entenda que a lei exige que seu filho receba uma educação "apropriada". Isso não significa "a melhor educação" nem "uma educação que maximize o potencial do seu filho".
- Compreenda os procedimentos necessários para proteger seus direitos e os direitos do seu filho.

**Fonte:** Wright P. Advocating for your child—getting started (Princípios básicos sobre como defender o seu filho). Acesso em 19/02/2020 em

[www.wrightslaw.com/advoc/articles/advocacy.intro.htm](http://www.wrightslaw.com/advoc/articles/advocacy.intro.htm)

## Há ajuda disponível?

Você não precisa fazer isso sozinho. Existem pessoas e recursos que podem ajudar.

- Assistentes usam seu conhecimento especializado e sua experiência para ajudar os pais a resolver problemas com as escolas.
- Defensores educacionais avaliam crianças com deficiências. Eles fazem recomendações sobre serviços, suporte e programas de educação especial.
- Muitos professores e educadores especiais se consideram defensores. No entanto, a capacidade de atuação deles é limitada, pois eles são funcionários do distrito escolar.
- Converse com quantas pessoas relevantes for possível. Toda escola tem um psicólogo escolar. Você pode solicitar ajuda ao psicólogo escolar se necessário.

Seu estado ou região pode oferecer linhas diretas e mediadores para ajudar você a obter os serviços de que seu filho precisa. Outros recursos gratuitos incluem defensores da educação especial, defesa on-line e organizações de pais. Se necessário, escritórios jurídicos e grupos de apoio locais também podem ajudar, mas esses serviços costumam ser pagos.

## Recursos

Wrightslaw/Self Advocacy (Autodefesa): [www.wrightslaw.com/info/self.advocacy.htm](http://www.wrightslaw.com/info/self.advocacy.htm)

Wrightslaw/Five Mistakes Parents Make (And How to Learn From Them) (Cinco erros que os pais cometem e como aprender com esses erros):

[www.wrightslaw.com/info/advo.five.mistakes.htm](http://www.wrightslaw.com/info/advo.five.mistakes.htm)

Understood.org: [www.understood.org](http://www.understood.org)

Overseas Schools Offering Support to Children with Special Needs 2017-2018 (Escolas internacionais que oferecem suporte a crianças com necessidades especiais):

[www.state.gov/wp-content/uploads/2019/08/2017-Special-Needs-List.pdf](http://www.state.gov/wp-content/uploads/2019/08/2017-Special-Needs-List.pdf)

Protecting Students with Disabilities (Proteção de estudantes com deficiências):

[www2.ed.gov/about/offices/list/ocr/504faq.html](http://www2.ed.gov/about/offices/list/ocr/504faq.html)

## Dicas para conversar com seu médico

- Antes da consulta, faça uma lista com suas perguntas e preocupações. Pergunte à equipe escolar se ela tem perguntas que você possa levar à consulta.
- Faça perguntas para assegurar que você entendeu o diagnóstico e o tratamento.
- Pergunte sobre sintomas, como eles são e como eles podem mudar.
- Faça perguntas sobre as capacidades e limitações do seu filho.
- Pergunte como você pode ter acesso a prontuários médicos e acompanhar planos de tratamento, medicamentos e documentos que você possa levar à escola.
- Solicite as informações de contato do médico e pergunte qual é a melhor forma de se comunicar com ele, caso a escola precise de mais informações.
- Pergunte se o consultório médico tem contato com a escola.
- Faça anotações ou peça que um familiar ou amigo faça anotações.
- Não se esqueça de levar solicitações escritas do médico para a equipe da escola. Esta é uma ótima forma de trazer atenção para o suporte médico necessário.

A educação acontece nas escolas e é oferecida por uma equipe que inclui pais e alunos. Ao conversar com a escola, tente chegar a um consenso com sua equipe para alcançar os resultados desejados.

## **Dicas para conversar com sua escola**

- Lembre-se de que você é o especialista nos pontos fortes e necessidades de seu filho.
- Se possível, antes do início do ano letivo, reúna-se com os professores, consultores e assistentes que irão trabalhar com seu filho
- Explique como a doença relacionada ao RYR-1 afeta seu filho. Entregue uma folha com informações detalhadas sobre como a doença relacionada ao RYR-1 afeta seu filho e as necessidades específicas dele
- Faça recomendações sobre como a equipe pode dar apoio ao seu filho
- Permita que a equipe escolar faça perguntas
- Programe comunicações ou contatos frequentes durante o ano letivo
  - Defina qual será a forma de comunicação preferencial (e-mail, mensagem de texto, chamada telefônica, reuniões presenciais etc.)
  - Defina a frequência de comunicação
  - Monitore o progresso do seu filho
- Mantenha os professores informados
  - Prepare-se para falar sobre as capacidades e limitações do seu filho
  - Explique quais são os desafios esperados e converse sobre como eles podem causar problemas na sala de aula ou em aulas especializadas, como educação física, artes ou música
  - Converse sobre as medicações que seu filho precisará tomar na escola
  - Faça para o professor um breve resumo do histórico de saúde do seu filho
  - Informe ao professor sobre faltas previstas para controle de sintomas ou consultas médicas
  - Informe por escrito com quem a equipe pode compartilhar informações

## **Considerações especiais sobre crianças com doenças relacionadas ao RYR-1**

As escolas precisam saber quais manifestações específicas das doenças relacionadas ao RYR-1 seu filho apresenta. Isso pode incluir a reserva de tempo extra para descanso devido à fadiga persistente. Uma vez que algumas crianças têm intolerância ao calor, pode ser necessário monitorar e garantir a temperatura adequada na sala de aula. Outras crianças podem precisar de suporte individual. Algumas atividades a serem consideradas:

### **SALA DE AULA**

- Planejar como seu filho pode se sentar no chão e se levantar.
- Planejar opções alternativas de assento e um cronograma de mudança de peso, caso seu filho utilize uma cadeira de rodas.
- Integrar equipamentos especializados na sala de aula (por exemplo, estabilizador vertical, treinador de marcha ou outros aparelhos assistivos).
- Avaliar possíveis obstáculos em cada sala de aula. Considerar a localização de nichos ou armários, ganchos para casacos e mochilas, carteiras escolares, mesas e cadeiras, lixeiras etc. Avaliar todas as áreas comuns e materiais comuns, incluindo fones de ouvido, apontadores, livros de aula, estantes organizadoras, murais de comportamento, materiais escolares etc.
- Ter dois conjuntos de livros, um para a sala de aula e outro para casa, para que seu filho não precise carregar uma mochila pesada.

### **BANHEIRO**

- Certificar-se de que os banheiros sejam acessíveis para as necessidades do seu filho. Avaliar o vaso sanitário, a pia, o dispenser de sabão e papel-toalha, bem como o tipo de equipamento de que seu filho possa precisar para usar o banheiro (como asento específico para o vaso sanitário, prancha de transferência, um banheiro mais espaçoso etc.).

## **ÔNIBUS**

- Pensar como seu filho subirá e descerá do ônibus; ele conseguirá usar a escada com segurança ou precisará usar o elevador?
- Decidir de seu filho precisará do acompanhamento de um membro da equipe no ônibus.
- Caso seu filho use cadeira de rodas, verificar se a equipe sabe como prender corretamente a cadeira.
- Planejar passeios com a escola.

## **CAFETERIAS**

- Verificar se seu filho tem um assento acessível junto com a sala dele.
- Verificar se filas, alimentos e caixas são acessíveis para seu filho.
- Verificar se todas as portas (isto é, da sala de aula, da cafeteria e para o recreio) são acessíveis.

## **AUDITÓRIOS**

- Verificar onde a sala do seu filho se sentará durante apresentações de animadores ou assembleias.
- Verificar se seu filho consegue usar as escadas da arquibancada.
- Preparar-se para ocasiões em que será necessário sentar no chão. Seu filho consegue se levantar do chão sozinho ou precisa de auxílio? Se ele precisar de auxílio, quem fornecerá?

## **SEGURANÇA**

Simulações de segurança na escola (em caso de incêndio, tornado, necessidade de evacuação, abrigo no local):

- Conversar sobre o plano de evacuação em cada local da escola. Verificar se esses locais são acessíveis para cadeira de rodas, se necessário.
- Verificar o planejamento das simulações de segurança, incluindo a definição de quem auxiliará seu filho.

## **CORREDORES**

- Planejar o acesso do seu filho a rampas e corrimãos.
- Planejar o quão próximo seu filho ficará do armário dele.
- Instruir seu filho a usar o elevador em vez de escadas.
- Identificar se seu filho precisa de tempo extra para percorrer corredores.

## **POSSÍVEIS MODIFICAÇÕES**

A escola também pode precisar modificar o número e o cronograma de aulas, a fim de reduzir a carga de trabalho para seu filho. Por exemplo, seu filho pode precisar de modificações para participar das aulas de educação física. Seu filho também pode precisar de um esquema flexível de frequência, que combina a escola pública e ensino doméstico. Isso pode garantir que seu filho ainda receba educação mesmo quando não puder comparecer à escola.

## **Saúde mental e social**

Crianças com doenças relacionadas ao RYR-1 também podem ter necessidades psicológicas e sociais ao conviver com a doença na escola e em outras situações sociais. Por isso, você precisa de um plano para controle de estresse/ansiedade. Converse com seu filho sobre o que ele pensa e como se sente em relação às doenças relacionadas ao RYR-1. Você também pode conversar com seu filho sobre formas de responder às perguntas de outros alunos.

Incentive as crianças a:

- Monitorar os próprios sintomas
- Manifestar as próprias necessidades quando estiverem na sala de aula
- Cuidar de si mesmas
- Controlar a fadiga crônica e a exaustão

Os recursos de defesa mencionados acima também podem ajudar a atender a necessidades mentais e sociais.

## Recursos

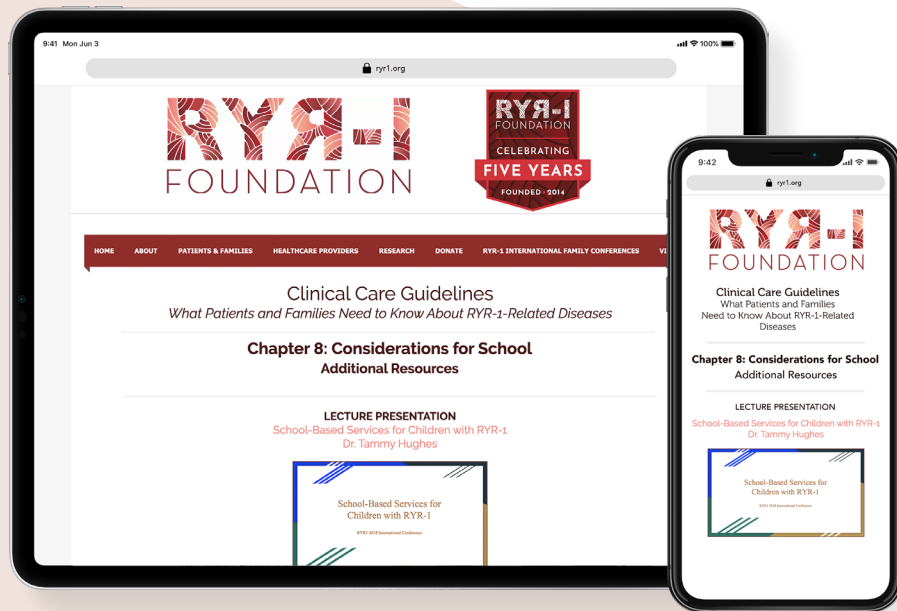
Wrightslaw/Self Advocacy (Autodefesa): [www.wrightslaw.com/info/self.advocacy.htm](http://www.wrightslaw.com/info/self.advocacy.htm)

Wrightslaw/Five Mistakes Parents Make (And How to Learn From Them) (Cinco erros que os pais cometem e como aprender com esses erros):  
[www.wrightslaw.com/info/advo.five.mistakes.htm](http://www.wrightslaw.com/info/advo.five.mistakes.htm)

Understood.org: [www.understood.org](http://www.understood.org)

Overseas Schools Offering Support to Children with Special Needs 2017-2018 (Escolas internacionais que oferecem suporte a crianças com necessidades especiais):  
[www.state.gov/wp-content/uploads/2019/08/2017-Special-Needs-List.pdf](http://www.state.gov/wp-content/uploads/2019/08/2017-Special-Needs-List.pdf)

Protecting Students with Disabilities (Proteção de estudantes com deficiências):  
[www2.ed.gov/about/offices/list/ocr/504faq.html](http://www2.ed.gov/about/offices/list/ocr/504faq.html)



Para acessar recursos adicionais, clique na imagem acima ou visite:  
[www.ryr1.org/ccg-school](http://www.ryr1.org/ccg-school)

# Capítulo 9

## Atividade física e fisioterapia

---

A atividade física é importante para que você seja uma pessoa ativa e para manter sua independência. A **declaração de consenso** sobre miopatias congênitas recomenda a prática de exercícios aeróbicos regulares, se possível, pelo menos duas ou três vezes por semana. Em determinadas circunstâncias, os exercícios aeróbicos podem ser úteis para pessoas com miopatias congênitas. Eles são capazes de melhorar seu condicionamento físico. **A declaração de consenso pode ser acessada abaixo:**



Published in final edited form as:

*J Child Neurol.* 2012 March ; 27(3): 363–382. doi:10.1177/0883073812436605.

### Consensus Statement on Standard of Care for Congenital Myopathies

Ching H. Wang, MD, PhD<sup>1</sup>, James J. Dowling, MD, PhD<sup>2</sup>, Kathryn North, MD, FRACP<sup>3</sup>, Mary K. Schroth, MD<sup>4</sup>, Thomas Sejersen, MD, PhD<sup>5</sup>, Frederic Shapiro, MD<sup>6</sup>, Jonathan Bellini, BS<sup>1</sup>, Hali Weiss, MD<sup>1</sup>, Marc Guillet, PT<sup>7</sup>, Kimberly Amburgey, MS<sup>2</sup>, Susan Apkon, MD<sup>8</sup>, Enrico Bertini, MD<sup>9</sup>, Carsten Bonnemann, MD<sup>10</sup>, Nigel Clarke, FRACP, PhD<sup>3</sup>, Anne M. Connolly, MD<sup>11</sup>, Brigitte Estournet-Mathiaud, MD<sup>12</sup>, Dominic Fitzgerald, MD<sup>3</sup>, Julaine M. Florence, DPT<sup>11</sup>, Richard Gee, PT, MS<sup>1</sup>, Juliana Gurgel-Giannetti, MD, PhD<sup>13</sup>, Allan M. Glanzman, PT, DPT, PCS<sup>14</sup>, Brittany Hofmeister, RD<sup>1</sup>, Heinz Jungbluth, MD<sup>15</sup>, Anastassios C. Koumbourlis, MD, MPH<sup>16</sup>, Nigel G. Laing, PhD<sup>17</sup>, Marion Main, MA, MCSP<sup>18</sup>, Leslie A. Morrison, MD<sup>19</sup>, Craig Munns, MD<sup>3</sup>, Kristy Rose, PT<sup>3</sup>, Pamela M. Schuler, MD<sup>20</sup>, Caroline Sewry, PhD<sup>18</sup>, Kari Storhaug, DDS, PhD<sup>21</sup>, Mariz Vainzof, PhD<sup>22</sup>, and Nanci Yuan, MD<sup>1</sup>

[www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5234865/pdf/nihms831819.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5234865/pdf/nihms831819.pdf)



Algumas questões para se ter em mente:

- Evite esportes de alto impacto. Exercícios aeróbicos de baixo impacto incluem: caminhada, natação, dança ou ciclismo. No caso do exercício aeróbico, os fatores que devem ser monitorados incluem: frequência cardíaca, nível de esforço, duração do treino e frequência de treino.
- Divirta-se! Jogos de realidade virtual que envolvem movimentação corporal (por exemplo, Nintendo Wii, Xbox, PlayStation etc.). Inclua atividades recreativas em seu plano de exercícios.
- Caso você não consiga se exercitar sem se cansar rapidamente, considere mudar o tipo de atividade.
- Cada pessoa é única. Exercícios que funcionam para outra pessoa com doença relacionada ao RYR-1 podem não funcionar para você ou seu filho. Você pode perceber que determinados exercícios são mais prejudiciais do que benéficos. Um fisioterapeuta pode ajudar você a encontrar formas e níveis apropriados para se exercitar. Como sempre, você precisa consultar seu médico antes de iniciar qualquer prática de exercícios.

Até mesmo em casos de miopatia grave, a atividade física é importante. Existem diversas formas de se manter ativo:

- Estabilizadores verticais
- Apoio para caminhar
- Cadeira de rodas
- Suporte para os braços
- Suportes para banho
- Leitores
- Cães-guias

Evite repousos na cama por longos períodos. Se você realmente precisar de repouso na cama, exercícios de resistência com vibração podem ajudar a preservar os músculos. Exercícios de resistência fazem com que os músculos se contraiam diante de uma resistência externa. Alguns exemplos de resistência externa:

- Faixas elásticas
- Pesos
- Seu peso corporal

## Segurança e quedas

Você pode precisar de modificações em casa, na escola ou no trabalho para evitar quedas. As modificações incluem:

- Rampas
- Corrimãos
- Cadeiras de banho
- Cadeiras elevatórias
- Elevadores ou guinchos para acamados
- Barras de apoio próximas ao vaso sanitário e no chuveiro/banheiro
- Portas, corredores, balcões e interruptores de luz acessíveis para cadeira de rodas

O controle de contraturas e luxações de quadril pode ser complexo. As decisões de tratar esses problemas dependem de restrições, objetivos e outros problemas médicos que o paciente possa ter.

O controle da escoliose e de outras deformidades da coluna depende de uma ampla gama de fatores (**consulte o Capítulo 6, "Ossos, articulações e ortopedia"**).

Além dessas modificações, indivíduos com doença relacionada ao RYR-1 devem ter maior consciência dos riscos de queda (por exemplo, por causa de tapetes, degraus na porta, móveis, animais de estimação etc.). Para reduzir o risco de queda, esses riscos de tropeço devem ser removidos e/ou evitados.

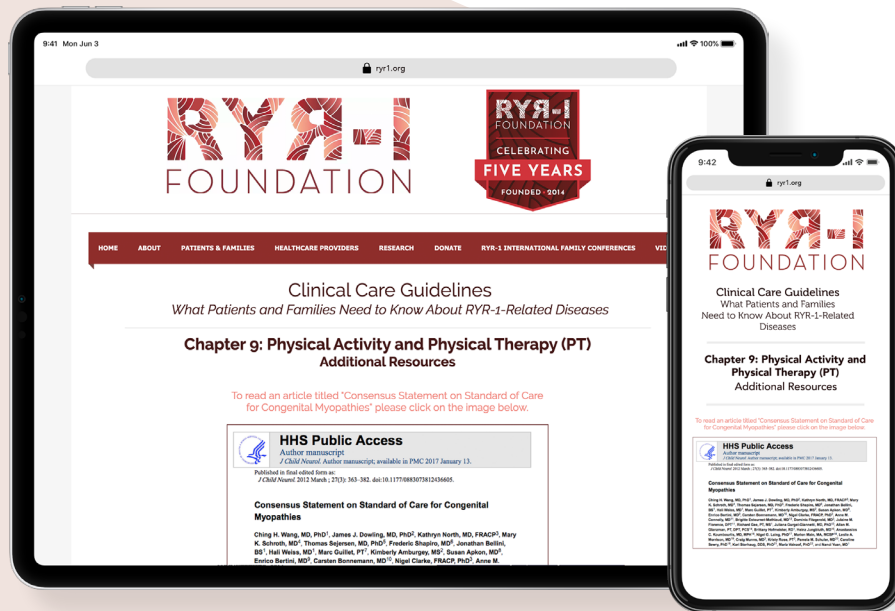
Para reduzir o risco de fraturas em caso de quedas, é importante ter ossos fortes e saudáveis. Se você achar que corre risco de ter ossos frágeis (por exemplo, osteopenia/osteoporose), fale sobre possíveis opções de tratamento com seu médico.

## Fisioterapia

A fisioterapia é uma importante parte do controle das doenças relacionadas ao RYR-1. A fisioterapia é capaz de:

- Ajudar a prevenir contraturas
- Controlar dor, fadiga e problemas de resistência
- Aumentar a mobilidade funcional (isto é, transferência, caminhada, subir e descer escadas)
- Aumentar a resistência cardiovascular e muscular
- Desacelerar a progressão da doença
- Colocar você em movimento após uma cirurgia ortopédica
- Ajudar você a usar auxílios de mobilidade da forma correta

*Não existem protocolos padrão para a fisioterapia aplicada a doenças relacionadas ao RYR-1. Seu médico e fisioterapeuta precisarão desenvolver o plano mais adequado para você.*



Para acessar recursos adicionais, clique na imagem acima ou visite:  
**[www.ryr1.org/ccg-pt](http://www.ryr1.org/ccg-pt)**

# Capítulo 10

## Existe tratamento para as doenças relacionadas ao RYR-1?

### Palavras que seu médico pode usar

**Ensaio clínico:** ensaios clínicos são pesquisas e estudos realizados em pessoas com a finalidade de avaliar uma intervenção médica, cirúrgica ou comportamental. Eles são a principal forma pela qual os pesquisadores descobrem se um novo tratamento, como um novo medicamento, dieta ou equipamento médico (por exemplo, um marcapasso) demonstra **segurança** e **eficácia** em pessoas.

**Eficácia:** capacidade da intervenção (por exemplo, medicamento, equipamento médico etc.) de funcionar conforme pretendido.

**Ex vivo:** o experimento é realizado em laboratório, em células ou em outro material que não tenha sido significativamente modificado.

**Terapia genética:** uma técnica experimental que utiliza genes para tratar ou prevenir uma doença. No futuro, essa técnica poderá possibilitar que os médicos tratem um distúrbio inserindo um gene nas células de um paciente, em vez de usar drogas ou cirurgia.

**In vitro:** o experimento é realizado em laboratório, em células ou em outro material que tenha sido modificado.

**In vivo:** o experimento é realizado em um organismo vivo (por exemplo, animal de laboratório ou ser humano).

**Nucleotídeos:** os componentes do DNA, incluindo adenina (A), citosina (C), guanina (G) e timina (T).

**Segurança:** os riscos associados a uma intervenção experimental (por exemplo, medicamento, equipamento médico etc.), incluindo efeitos colaterais e dano potencial.

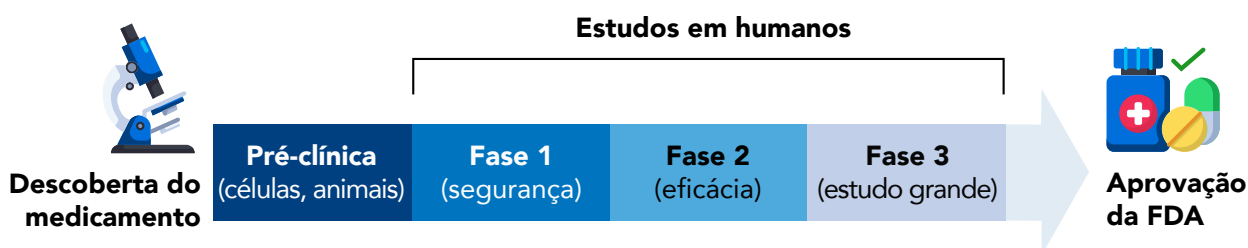
**Tolerabilidade:** em que medida os pacientes podem aceitar os efeitos colaterais de uma intervenção (por exemplo, sonolência em decorrência de um medicamento).

**Vetor:** na terapia genética, um vetor é uma molécula transportadora utilizada para introduzir um gene (por exemplo, um vírus).

Atualmente, não há tratamentos aprovados pela FDA específicos para as doenças relacionadas ao RYR-1. No entanto, os cientistas estão ativamente estudando diversas possíveis abordagens para tratar as doenças relacionadas ao RYR-1. O desenvolvimento de terapias para qualquer doença, incluindo as doenças relacionadas ao RYR-1, é um processo complexo que geralmente leva anos e custa milhões de dólares. A tabela a seguir descreve o processo padrão do desenvolvimento de medicamentos.

## DESENVOLVIMENTO DE DROGAS CLÍNICAS

Quando possíveis medicamentos são descobertos, eles passam por diversas etapas antes de receberem a aprovação da FDA para uso rotineiro em seres humanos.



No estágio pré-clínico, os pesquisadores testam as drogas **in vitro** (em um recipiente) e **in vivo** (em modelos animais), não em seres humanos. Com os estudos *in vitro*, os pesquisadores podem testar se a droga funciona em células musculares de pacientes com doenças relacionadas ao RYR-1. Eles também podem testar as drogas em células que foram desenvolvidas com mutações patológicas do *RYR1*. Com estudos *in vivo*, os pesquisadores testam se a droga funciona em animais com doenças relacionadas ao RYR-1 ou com condições semelhantes a essas doenças. Em muitos casos, esses modelos foram desenvolvidos para carregar determinadas/específicas mutações do *RYR1*. Existem mais de 15 modelos de rato para as doenças relacionadas ao RYR-1, muitos dos quais contêm mutações que foram observadas em humanos (**consulte [www.ryr1.org/mice](http://www.ryr1.org/mice)**). Também existe um modelo de peixe-zebra, chamado de modelo "relativamente relaxado".

Assim que os pesquisadores obtêm evidências suficientes da **eficácia** e da **segurança** dos estudos pré-clínicos, eles recebem aprovação da FDA para a realização de ensaios clínicos em seres humanos. Os ensaios clínicos têm três etapas:

- A Fase I testa se a droga é segura
- A Fase II testa se a droga funciona (eficácia)
- A Fase III testa a eficácia e a segurança da droga em centenas ou milhares de pessoas

Esse processo demora vários anos e custa milhões de dólares. Apenas um pequeno percentual das drogas descobertas é aprovado em todo esse processo.

## Medicamentos em potencial

Diversas drogas estão em desenvolvimento como possíveis terapias para doenças relacionadas ao RYR-1. Algumas dessas drogas já foram aprovadas para outras condições. Os pesquisadores estão testando se podem redirecionar essas drogas para tratar as doenças relacionadas ao RYR-1. Algumas dessas drogas atuam no próprio receptor RYR1.

Outras visam atuar em características e sintomas específicos das doenças relacionadas ao RYR-1. **Antes de tomar qualquer medicamento, você deve consultar seu médico.**

### N-ACETILCISTEÍNA (NAC)

Uma característica das doenças relacionadas ao RYR-1 é o estresse oxidativo, um desequilíbrio entre radicais livres e antioxidantes que ocorre em todos nós, mas que pode ser um ciclo particularmente vicioso em mutações de *RYR1* vazado. O excesso de vazamento de cálcio causa estresse oxidativo, e isso faz com que o receptor fique mais vazado. Os estudos no peixe-zebra têm demonstrado que a NAC reduz o estresse oxidativo e aumenta a função muscular. O National Institutes of Health (NIH) concluiu um estudo clínico de Fase I/II para estudar a NAC em pessoas com doenças relacionadas ao RYR-1. Em janeiro de 2020, os resultados publicados da conclusão do ensaio clínico demonstraram que, infelizmente, a NAC não reduziu o estresse oxidativo elevado. O ensaio também relatou que a NAC não aumentou a distância que os participantes foram capazes de caminhar em seis minutos (resistência/fadiga).

**Esse artigo está disponível a seguir:**



### Randomized controlled trial of N-acetylcysteine therapy for *RYR1*-related myopathies

Joshua J. Todd, PhD, Tokunbor A. Lawal, PhD, Jessica W. Witherspoon, PhD, Irene C. Chrismer, RN, Muslima S. Razaqyar, BA, Monal Punjabi, PharmD, Jeffrey S. Elliott, MA, Fatoumata Tounkara, BS, Anna Kuo, BA, Monique O. Shelton, BS, Carolyn Allen, DNP, Mary M. Cosgrove, MS, Melody Linton, BS, Darren Michael, PhD, Minal S. Jain, DSc, Melissa Waite, MSPT, Bart Drinkard, MSPT, Paul G. Wakim, PhD, James J. Dowling, MD, PhD, Carsten G. Bönnemann, MD, Magalie Emile-Backer, PharmD, and Katherine G. Meilleur, PhD

#### Correspondence

Dr. Meilleur  
meilleurk@mail.nih.gov

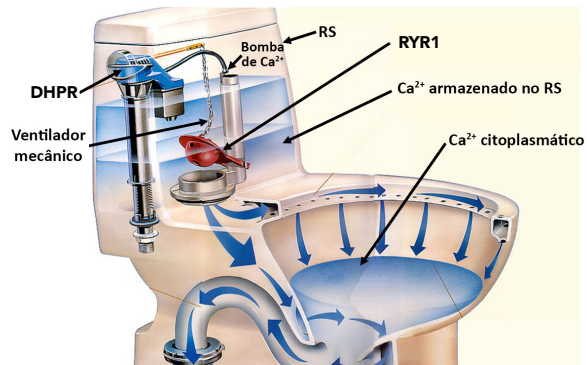
*Neurology*® 2019;00:1-11. doi:10.1212/WNL.0000000000008872

### RYCALs

Como abordamos no **Capítulo 3, "O papel do cálcio e do receptor de rianodina nas doenças relacionadas ao RYR-1"**, a função muscular depende do fluxo normal de cálcio através do receptor RYR1. Na **analogia do vaso sanitário**, pensamos no cálcio como a "água", no retículo sarcoplasmático (RS) como a "caixa", no citoplasma como o "vaso sanitário" e no receptor RYR1 como o "obturador para saída de água". Vamos nos lembrar que o RYR1 não se abre para permitir a passagem do cálcio até que um sinal ative o DHPR, que

funciona como a "corda" da descarga. Em condições normais, o RYR1 também interage com uma proteína chamada calstabin, que estabiliza o RYR1 em seu estado fechado. Em outras palavras, a calstabin ajuda o "obturador para saída de água" a manter a vedação e impedir o vazamento de cálcio. Algumas mutações do *RYR1* impedem que o RYR1 se ligue à calstabin. Como resultado, o RYR1 se torna vazado. Assim como o obturador para saída de água frouxo deixa a água escapar, o RYR1 vazado deixa o cálcio sair do RS. Isso impede o funcionamento normal do músculo.

#### O acoplamento EC é análogo à descarga do vaso sanitário



Para obter mais detalhes sobre o papel do cálcio nas doenças relacionadas ao RYR-1, consulte o Capítulo 3, "O papel do cálcio e do receptor de rianodina nas doenças relacionadas ao RYR-1".

Rycals é uma nova classe de drogas que estabiliza o receptor RYR1 aumentando a ligação do RYR1 e da calstabin. Isso restaura a vedação para impedir o vazamento de cálcio. Os pesquisadores têm demonstrado que o tratamento com Rycals restaura a função muscular em ratos *in vivo* e no tecido muscular humano *ex vivo*. Especificamente, um estudo recente mostrou que o Rycals aumentou a ligação da calstabin ao receptor RYR1 em células musculares retiradas de biópsias de pacientes com doenças relacionadas ao RYR-1 (**o artigo sobre esse assunto está disponível abaixo**).



Acta Neuropathologica

<https://doi.org/10.1007/s00401-020-02150-w>

ORIGINAL PAPER



### Intracellular calcium leak as a therapeutic target for *RYR1*-related myopathies

Alexander Kushnir<sup>1,2</sup> · Joshua J. Todd<sup>3</sup> · Jessica W. Witherspoon<sup>3</sup> · Qi Yuan<sup>1</sup> · Steven Reiken<sup>1</sup> · Harvey Lin<sup>1</sup> · Ross H. Munce<sup>1</sup> · Benjamin Wajsborg<sup>1</sup> · Zephania Melville<sup>1</sup> · Oliver B. Clarke<sup>4</sup> · Kaylee Wedderburn-Pugh<sup>1</sup> · Anetta Wronska<sup>1</sup> · Muslima S. Razaqyar<sup>3</sup> · Irene C. Chrismer<sup>3</sup> · Monique O. Shelton<sup>3</sup> · Ami Mankodi<sup>5</sup> · Christopher Grunseich<sup>5</sup> · Mark A. Tarnopolsky<sup>6</sup> · Kurenai Tanji<sup>7</sup> · Michio Hirano<sup>8</sup> · Sheila Riazzi<sup>9</sup> · Natalia Kraeva<sup>9</sup> · Nicol C. Voermans<sup>10</sup> · Angela Gruber<sup>11</sup> · Carolyn Allen<sup>3</sup> · Katherine G. Meilleur<sup>3</sup> · Andrew R. Marks<sup>1,2</sup>



Os pesquisadores também têm demonstrado que o tratamento com Rycals aumenta a força muscular e a capacidade para exercícios em ratos com distrofias musculares. Na época em que este capítulo foi escrito, em meados de 2020, estava ocorrendo um ensaio clínico com o Rycals para avaliar sua **segurança** e **tolerabilidade**. Além disso, esse ensaio clínico avaliou os efeitos do Rycals na função muscular/motora e na fadiga. Para obter mais informações sobre esse ensaio clínico, visite: [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04141670](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04141670).

## DANTROLENE

Dantrolene é um relaxante muscular. Na forma *intravenosa* (IV), ele é o único tratamento aprovado para episódios agudos de hipertermia maligna (HM) induzida por anestesia geral. Tem havido relatos de que a forma *oral* (comprimido) do dantrolene reduz dores musculares e câibras em pessoas com certos tipos de doenças relacionadas ao RYR-1. No entanto, a droga ainda não foi estudada formalmente para doenças relacionadas ao RYR-1. Para saber mais sobre o dantrolene, **consulte o Capítulo 4, "Hipertermia maligna (HM)". Ressaltamos novamente que, antes de tomar qualquer medicamento, incluindo dantrolene, você deve consultar seu médico.**

## SALBUTAMOL/ALBUTEROL

Salbutamol e albuterol são ambos membros de uma classe de medicamentos chamada "beta-agonistas" e são geralmente usados para controlar a asma. Eles aumentam a expressão de uma proteína (SERCA) que bombeia cálcio de volta para o **retículo sarcoplasmático no citoplasma**; ao reduzir os níveis de cálcio no citoplasma, esses medicamentos podem reduzir o estresse oxidativo nas células musculares. Eles também parecem construir volume muscular e desenvolver a força. Em um estudo piloto realizado no Reino Unido com pessoas portadoras de doenças relacionadas ao RYR-1, o tratamento com salbutamol melhorou a respiração e as contrações musculares.<sup>1</sup> Um estudo de caso também reportou que o albuterol melhorou a função motora e a respiração em um menino de nove anos de idade.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Messina S, Hartley L, Main M, Kinali M, Jungbluth H, Muntoni F, Mercuri E. Pilot trial of salbutamol in central core and multi-minicore diseases (Estudo piloto de salbutamol na miopatia central core e na miopatia multiminicore). *Neuropediatrics*. 2004;35:262-266.

<sup>2</sup> Schreuder LTW, Nijhuis-van der Sanden MWG, de Hair A, Peters G, Wortmann S, Bok LA, Morava E. Successful use of albuterol in a patient with central core disease and mitochondrial dysfunction (Uso bem-sucedido de albuterol em um paciente com miopatia central core e disfunção mitocondrial). *J Inherit Metab Dis*. 2010;33 Suppl 3:S205-S209.



## A história de Nolan



Os médicos perceberam que havia algo errado com Nolan no momento em que ele nasceu. Ao nascer, Nolan tinha uma fraqueza tão profunda que demorou várias semanas para abrir os olhos ou mover um dedo. Nolan passou os dois primeiros meses de vida no hospital. Mandy, mãe de Nolan, sofria com a falta do típico vínculo entre mãe e recém-nascido, pois ela não podia levar Nolan para casa e simplesmente niná-lo.

Nolan é um menino afetado por uma doença relacionada ao RYR-1. Embora a força de Nolan tenha melhorado um pouco desde o nascimento, atualmente ele não consegue se sentar sozinho, levantar a cabeça, comer ou limpar suas secreções orais. Isso o coloca em risco de sofrer diversas complicações médicas, incluindo infecções potencialmente fatais.

Quando os pais de Nolan conheceram a RYR-1 Foundation, ficaram surpresos ao saber que existia uma organização especificamente para ajudar pessoas com a doença rara de Nolan. Sobre a missão da RYR-1 Foundation de apoiar as pesquisas sobre as doenças relacionadas ao RYR-1, Mandy disse: "é o que há de mais importante. Se pudéssemos ter uma única coisa na vida, seria um tratamento ou a cura para Nolan".

Ansiosa para acelerar o ritmo da pesquisa, Lindsey, tia de Nolan, organizou a campanha de levantamento de fundos "Caminhada pela equipe Nolan", que arrecadou mais de US\$ 11.000 para a RYR-1 Foundation. Com relação à RYR-1 Foundation e à "Caminhada pela equipe Nolan", Mandy disse: "quando recebemos o diagnóstico de Nolan, nem sonhávamos que a cura seria possível. Os mais recentes desenvolvimentos da terapia genética nos fizeram acreditar que a cura é mais do que possível, e temos a esperança de que, com o trabalho da RYR-1 Foundation, algum dia Nolan será capaz de completar a caminhada junto com sua tia Lindsey".

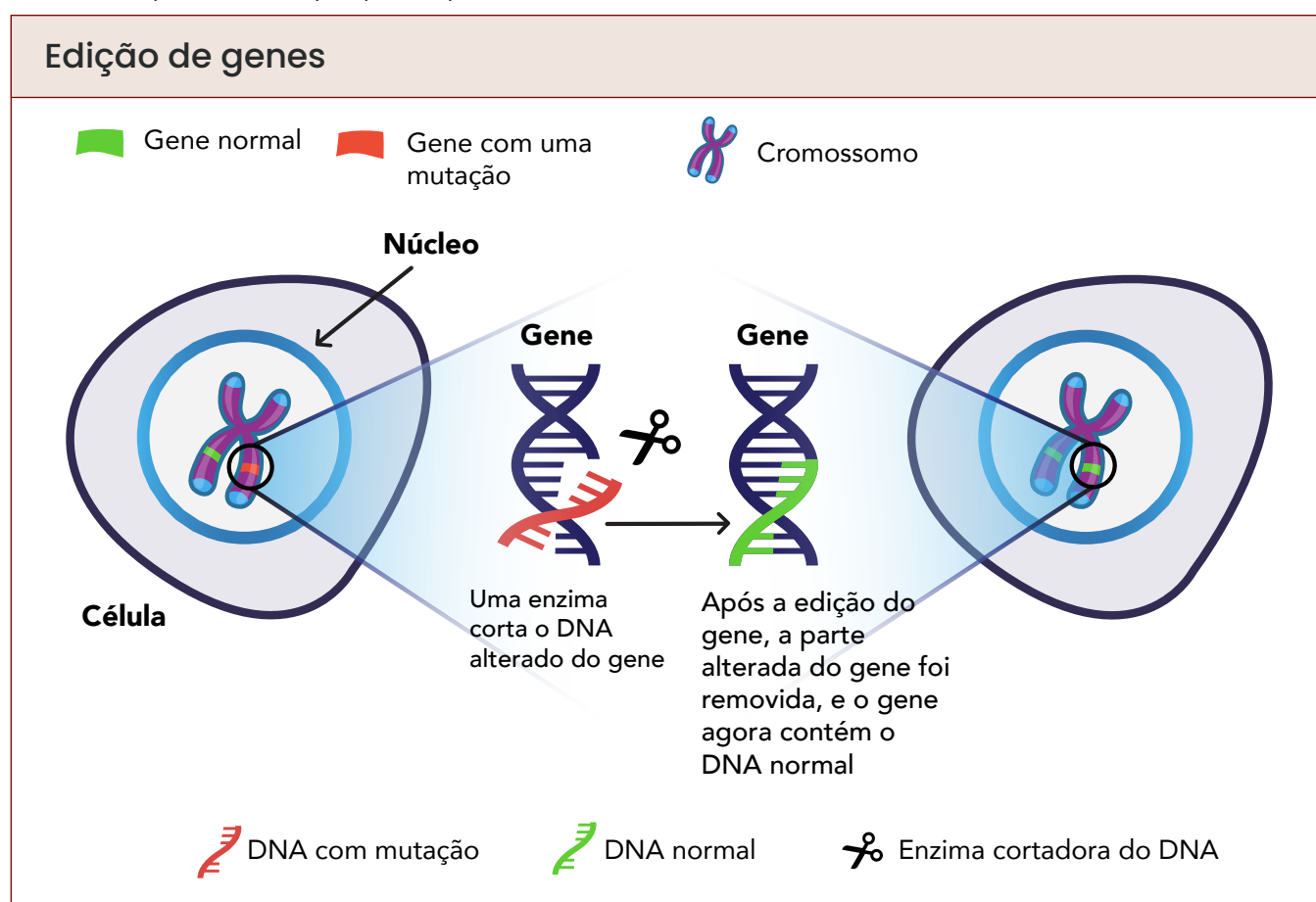
Para assistir a um vídeo sobre "A história de Nolan", acesse: [www.ryr1.org/nolan](http://www.ryr1.org/nolan)

## Outras possíveis estratégias para tratar doenças genéticas herdadas

**Terapia genética:** A terapia genética trata a doença de forma direcionada ao próprio gene. A terapia genética pode introduzir um gene para ajudar a combater a doença e substituir, editar ou eliminar um gene mutante. Teoricamente, as terapias genéticas oferecem possibilidade de cura, não apenas um tratamento.

### EDIÇÃO DE GENES

Como mencionamos abaixo, a "terapia de substituição de genes" introduz uma cópia nova e funcional de um gene. A edição de genes é uma abordagem diferente que visa realizar mudanças mais precisas e permanentes. Com a "edição de genes", o objetivo é corrigir ou "editar" apenas uma pequena parte do gene.



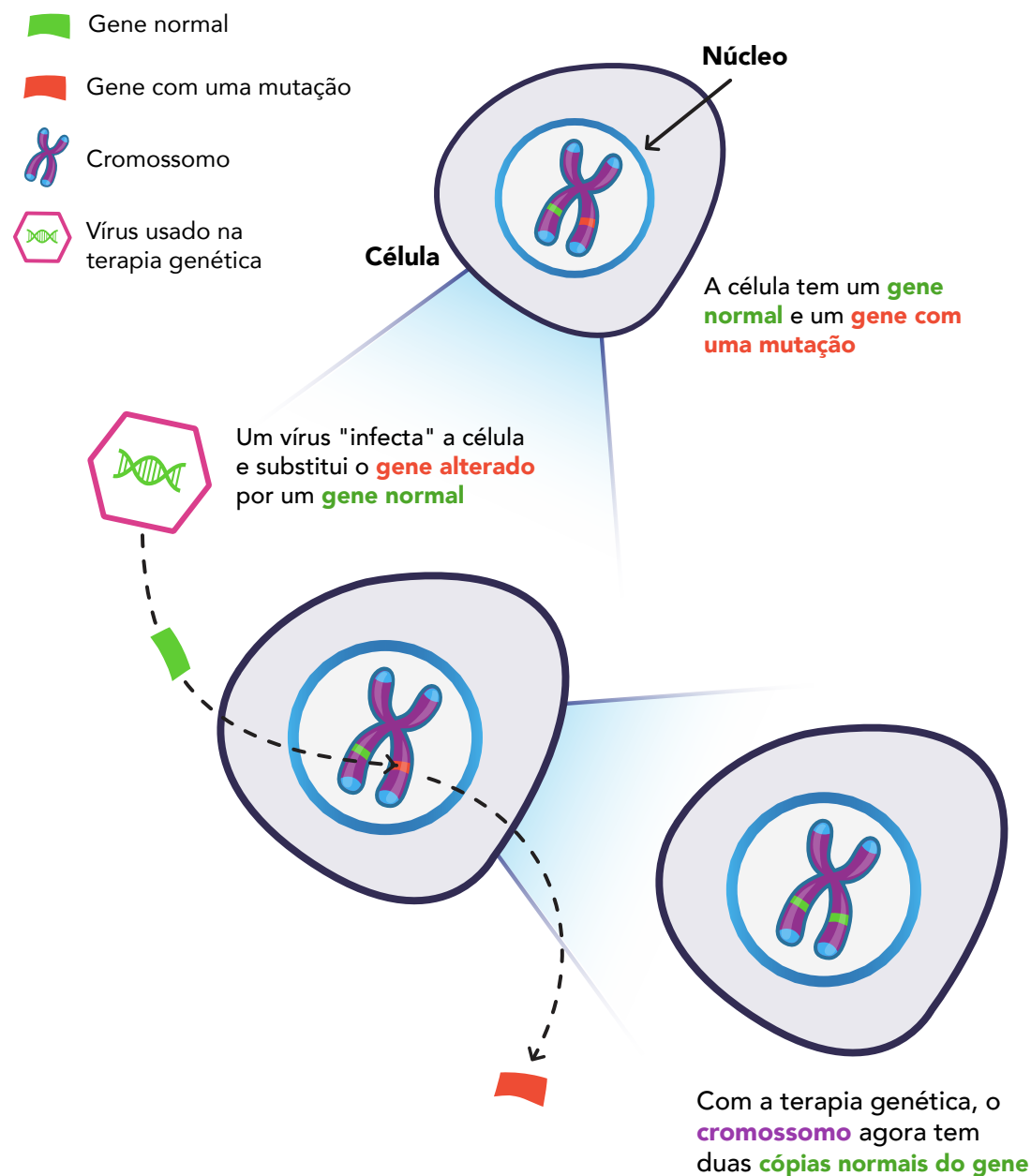
### TERAPIA DE SUBSTITUIÇÃO DE GENES

Com a terapia de substituição de genes, o médico introduz uma molécula, chamada de vetor, que carrega uma cópia normal de um gene. Geralmente, os vetores são vírus, pois eles têm a capacidade de entrar em uma célula. No entanto, os vírus são desenvolvidos para não deixar as pessoas doentes. Alguns vetores comumente usados, chamados de vírus adeno-associa- dos (AAV), levam o gene normal até o núcleo da célula. Após a substituição do gene defei- tuoso/alterado por uma nova cópia normal do gene, a célula passa a produzir uma proteína

normal em vez de uma proteína anormal causadora de doenças (para obter mais informações sobre genes e proteínas, **consulte o Capítulo 1, "A genética das doenças relacionadas ao RYR-1"**).

A Terapia de substituição de genes usando um vetor viral padrão atualmente não é viável para doenças relacionadas ao RYR-1, pois o gene dessas doenças é muito grande para ser empacotado nos vetores virais mais utilizados. A Terapia de substituição de genes pode ser uma opção terapêutica no futuro, quando outros vetores para entrega de genes forem descobertos, ou quando forem inventadas técnicas totalmente novas.

### Terapia de substituição de genes



Lembre-se de que um gene é um segmento de DNA, um código de instruções sobre como produzir proteínas importantes. O DNA é uma molécula muito longa de dois filamentos que tem um formato helicoidal torcido, como uma escada caracol. Os componentes do DNA são chamados de **nucleotídeos**. Existem quatro tipos de nucleotídeos: adenina (A), citosina (C), guanina (G) e timina (T). É importante lembrar que a sequência de nucleotídeos (A, C, T e G) é a instrução que suas células utilizam para produzir proteínas. Na maioria dos casos, doenças genéticas graves são causadas por um único erro de grafia nesse código; por exemplo, existe um "A" onde deveria haver um "G". Esses erros no código do DNA podem impedir que suas células produzam uma proteína importante, ou façam uma versão errada dela. O objetivo da edição de genes é corrigir permanentemente essas mudanças, alterando a sequência do seu próprio DNA. Pense nisso como usar uma borracha e um lápis para corrigir um erro de grafia em uma carta escrita à mão. Isso parece fácil a princípio, mas ainda é um grande desafio fazê-lo corretamente, eficientemente e com segurança em cada célula.

A maior parte das atuais abordagens da edição de genes envolve o uso de proteínas chamadas nucleases, que cortam o DNA em locais específicos. De forma geral, desejamos cortar o DNA somente no nucleotídeo incorreto ou perto dele. Pense nisso como posicionar a borracha exatamente na palavra que deseja reescrever. Não queremos cortar o DNA em outros locais, pois isso poderia causar erros perigosos que mudariam o significado do código e causariam o funcionamento incorreto de suas células.

A nuclease mais usada na edição de genes é o sistema CRISPR/Cas9. Esse sistema é composto por duas partes: a Cas9, que é uma proteína descoberta em uma bactéria, e um RNA guia. A Cas9 e o RNA guia se juntam para formar a nuclease ativa, que podemos considerar a borracha na carta escrita à mão. Essas tesouras se unirão ao DNA com base na sequência do RNA guia. Os cientistas podem alterar a sequência do RNA guia conforme necessário para cortar praticamente qualquer sequência de DNA, com algumas limitações. Uma vez que o DNA é cortado, ele é reparado pela célula. O controle do processo de reparação do DNA determina quais tipos de mudanças podemos fazer no DNA. Diferentemente da edição precisa de uma carta escrita à mão, ainda não temos o controle total sobre o resultado da alteração da sequência. Alguns tipos de mudanças são fáceis de fazer, outras são mais difíceis e menos previsíveis.

Além do CRISPR/Cas9 e de outras nucleases de edição de genes (por exemplo, dedos de zinco), há também promissoras novas ferramentas em desenvolvimento. Os "editores de base" são versões modificadas do sistema CRISPR/Cas9 que não cortam completamente a molécula de DNA de dois filamentos. Em vez disso, eles cortam um filamento e modificam quimicamente um nucleotídeo em outro dentro de uma determinada janela de edição. É como se transformássemos um "l" em um "t" adicionando um risco horizontal em um documento manuscrito. Não foi necessário usar borracha, pois essa versão do Cas9 não corta completamente o DNA. Por isso, o risco de perder palavras é minimizado. No entanto, ainda é difícil mirar exatamente na letra que queremos alterar; por exemplo, ao tentar alterar a grafia incorreta "lilégio" para "litégio", existe o risco de formar a palavra "titégio", que também está incorreta.

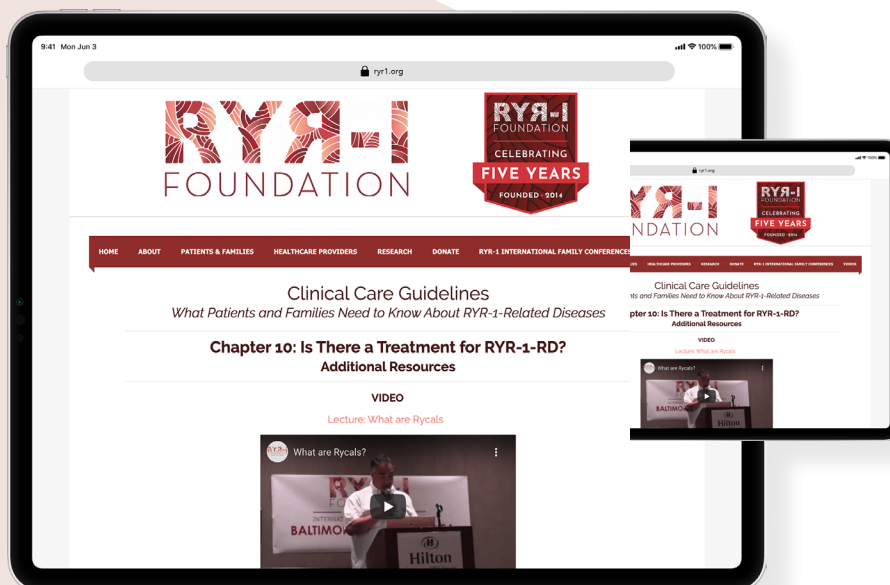
A eficácia dos editores de base está melhorando, eles apresentam vantagens significativas na correção de mudanças únicas no nucleotídeo. No entanto, são necessários mais aprimoramentos para aumentar a precisão.

A novidade mais recente da caixa de ferramentas de "edição de genes" é a Prime Editing. A vantagem da Prime Editing é que ela permite corrigir praticamente qualquer tipo de pequeno erro no DNA, o que atualmente não é possível com editores de base. Por exemplo, é possível modificar qualquer letra do alfabeto em qualquer palavra, não apenas transformar um "l" em um "t" (como no exemplo anterior). No entanto, ainda é necessário muito trabalho para demonstrar que esses editores são seguros, eficazes e confiáveis.

Para resumir, a edição de genes é uma incrível tecnologia que se tornou possível apenas recentemente, primeiramente no cenário de laboratório de pesquisa. Em contraste com a terapia genética tradicional, o objetivo é alterar precisamente o DNA do próprio paciente em cada célula do tecido afetado. Isso garantiria que as alterações resultem em um conjunto correto e permanente de instruções de DNA que durariam a vida toda. Embora esse campo seja imensamente promissor, as ferramentas atuais ainda têm grandes limitações. Uma das maiores limitações é aplicar o mecanismo de edição de genoma nas células alvo do corpo do paciente. Outras considerações incluem o controle de qualquer resposta imune para evitar que o corpo do paciente ataque as ferramentas de edição de genes. Além disso, é necessária mais precisão para controlar os tipos de alterações que são realizadas no local pretendido (edição no alvo), bem como para evitar erros em outros pontos do DNA do paciente (edição fora do alvo). Apesar desses desafios, o futuro da edição de genes é muito promissor e vale a pena esperar o que ele trará nos próximos anos.

## **Terapia genética, edição de genes e as doenças relacionadas ao RYR-1**

Foram realizadas algumas pesquisas preliminares explorando um possível papel terapêutico da edição de genes nas doenças relacionadas ao RYR-1. Trata-se de um campo em rápido desenvolvimento, e a RYR-1 Foundation continuará promovendo pesquisas nessa área.



Para acessar recursos adicionais, clique na imagem acima ou visite:  
[www.ryr1.org/ccg-treatments](http://www.ryr1.org/ccg-treatments)

# Índice

## A

|                                       |                                                   |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Adaptação .....                       | 68, 74, 75, 76, 77                                |
| Adenina (A) .....                     | 90, 98                                            |
| Alívio da tosse .....                 | 50                                                |
| Ambiente menos restritivo (LRE) ..... | 68, 72, 76                                        |
| Analogia do vaso sanitário .....      | 92                                                |
| Anestesia .....                       | 7, 14, 22, 27, 30, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 41, 94 |
| Anestesia geral .....                 | 22, 27, 36, 37, 38, 39, 94                        |
| Anestesia local .....                 | 22, 36                                            |
| Apneia do sono .....                  | 8, 46, 48, 49, 50, 52                             |
| Aspiração de objetos estranhos .....  | 62, 64                                            |
| Assistente social .....               | 29                                                |
| Autossômica dominante .....           | 10, 16, 17, 19, 20, 24, 37, 63                    |
| Autossômica recessiva .....           | 10, 16, 18, 20, 24, 37, 63                        |

## B

|                        |                           |
|------------------------|---------------------------|
| Biópsia muscular ..... | 8, 14, 24, 27, 40, 41, 43 |
| BiPAP .....            | 52                        |

## C

|                      |                                                   |
|----------------------|---------------------------------------------------|
| Caixa torácica ..... | 46, 47, 48                                        |
| Cálcio .....         | 5, 12, 32, 33, 34, 35, 38, 44, 56, 66, 92, 93, 94 |
| Canal RYR1 .....     | 32, 35                                            |
| CFTD .....           | 7, 15, 25, 27, 48, 57, 64                         |



|                                                          |                                                  |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>CHCT</b> .....                                        | <b>40</b>                                        |
| <b>Cifose</b> .....                                      | <b>46, 48, 54, 59</b>                            |
| <b>Citoplasma</b> .....                                  | <b>32, 33, 34, 35, 44, 92, 94</b>                |
| <b>Citosina (C)</b> .....                                | <b>90, 98</b>                                    |
| <b>Comunicação aumentativa e alternativa (CAA)</b> ..... | <b>62, 67</b>                                    |
| <b>Condição farmacogenética</b> .....                    | <b>22, 36</b>                                    |
| <b>Congênito</b> .....                                   | <b>7, 14, 15, 22, 25, 27, 48, 57, 64, 72, 84</b> |
| <b>Constipação</b> .....                                 | <b>66</b>                                        |
| <b>Consultor genético</b> .....                          | <b>11, 29</b>                                    |
| <b>Contração muscular</b> .....                          | <b>32, 33, 34, 35, 94</b>                        |
| <b>Contratura</b> .....                                  | <b>40, 54, 56, 57, 58, 88</b>                    |
| <b>Contratura em flexão</b> .....                        | <b>54, 57</b>                                    |
| <b>CPAP</b> .....                                        | <b>52</b>                                        |
| <b>Cromossomo</b> .....                                  | <b>10, 11</b>                                    |

## D

|                                                               |                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Dantrolene</b> .....                                       | <b>30, 38, 41, 42, 94</b>                                                               |
| <b>De novo</b> .....                                          | <b>10, 16, 19, 37</b>                                                                   |
| <b>Deficiência</b> .....                                      | <b>54, 55, 69, 70, 71, 72</b>                                                           |
| <b>Desobstrução de vias aéreas</b> .....                      | <b>46, 50, 51</b>                                                                       |
| <b>Desproporção congênita de tipos de fibras (CFTD)</b> ..... | <b>7, 15, 25, 27, 48, 57, 64</b>                                                        |
| <b>DHPR</b> .....                                             | <b>32, 33, 34, 93</b>                                                                   |
| <b>Diafragma</b> .....                                        | <b>46, 47, 60, 63</b>                                                                   |
| <b>Diagnóstico</b> .....                                      | <b>2, 8, 14, 29, 30, 31, 43, 55, 80, 95</b>                                             |
| <b>Disartria</b> .....                                        | <b>62, 66</b>                                                                           |
| <b>DNA</b> .....                                              | <b>10, 11, 12, 14, 19, 90, 98, 99</b>                                                   |
| <b>Doença neuromuscular</b> .....                             | <b>22, 23, 28, 58, 60</b>                                                               |
| <b>Doença provocada pelo esforço ao calor (EHI)</b> .....     | <b>27, 41, 42, 44</b>                                                                   |
| <b>Doenças relacionadas</b>                                   |                                                                                         |
| <b>ao RYR-1</b> .....                                         | <b>7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30,</b> |



|                                            |                                                                        |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Doenças relacionadas ao RYR-1 .....</b> | <b>1, 2, 7, 15, 25, 31, 95</b>                                         |
| <b>Doenças relacionadas ao RYR-1</b>       |                                                                        |
| <b>(continuação) .....</b>                 | <b>32, 34, 35, 37, 48, 50, 51, 52, 55, 56, 57, 58, 60, 63, 64, 65,</b> |
| <b>Doenças relacionadas ao RYR-1</b>       |                                                                        |
| <b>(continuação) .....</b>                 | <b>66, 72, 81, 82, 84, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 97, 98</b>      |

## E

|                                                          |                                                   |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Edição de genes .....</b>                             | <b>96, 98, 99</b>                                 |
| <b>Educação especial .....</b>                           | <b>68, 76</b>                                     |
| <b>Educação pública apropriada gratuita (FAPE) .....</b> | <b>68, 72, 77, 78</b>                             |
| <b>Eficácia .....</b>                                    | <b>90, 91, 98</b>                                 |
| <b>EHI .....</b>                                         | <b>27, 41, 42, 44</b>                             |
| <b>Ensaio clínico .....</b>                              | <b>90, 91, 92, 94</b>                             |
| <b>Envolvimento bulbar .....</b>                         | <b>62, 63, 64</b>                                 |
| <b>ERM .....</b>                                         | <b>27, 41, 42, 44</b>                             |
| <b>Escoliose .....</b>                                   | <b>24, 46, 48, 54, 56, 57, 59, 60, 88</b>         |
| <b>Estudo do sono .....</b>                              | <b>48, 50</b>                                     |
| <b>European Malignant Hyperthermia Group .....</b>       | <b>40, 45</b>                                     |
| <b>Ex vivo .....</b>                                     | <b>90, 93</b>                                     |
| <b>Exalação .....</b>                                    | <b>47</b>                                         |
| <b>Exames genéticos .....</b>                            | <b>8, 14, 24, 29, 31, 40, 43</b>                  |
| <b>Exercícios físicos .....</b>                          | <b>14, 24, 27, 30, 37, 41, 42, 56, 86, 87, 94</b> |
| <b>Éxon .....</b>                                        | <b>12, 14</b>                                     |

## F

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>FAPE .....</b>           | <b>68, 72, 77, 78</b> |
| <b>Fisiatra .....</b>       | <b>28</b>             |
| <b>Fisioterapeuta .....</b> | <b>29, 73, 87, 89</b> |

|                                 |                        |
|---------------------------------|------------------------|
| Fonoaudiólogo.....              | 29, 62, 65, 66, 67, 73 |
| Fraqueza muscular distal.....   | 22                     |
| Fraqueza muscular proximal..... | 22, 23                 |

## G

|                          |                                                                                      |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Gases inalados.....      | 38                                                                                   |
| Gastroenterologista..... | 29, 62, 65                                                                           |
| Gene.....                | 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 35, 36, 37, 43, 90, 95, 96, |
| Gene (continuação).....  | 97, 98, 99                                                                           |
| Gene RYR1.....           | 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 35, 37, 43, 97              |
| GEP.....                 | 68, 78                                                                               |
| Guanina (G).....         | 90, 98                                                                               |

## H

|                                             |                                                                              |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Heterozigoto.....                           | 10, 18                                                                       |
| Heterozigoto composto.....                  | 10                                                                           |
| Hipermetabolismo.....                       | 36, 38                                                                       |
| Hipertermia maligna (HM).....               | 7, 8, 10, 14, 15, 25, 27, 28, 29, 35, 36, 37                                 |
| Hipertermia maligna (HM) (continuação)..... | 38, 39, 40, 41, 44, 45, 58, 94                                               |
| Hipotonia.....                              | 22                                                                           |
| Histopatologia.....                         | 15, 22, 24, 25, 26, 27                                                       |
| Homozigoto.....                             | 10, 18                                                                       |
| HM.....                                     | 7, 8, 10, 14, 15, 25, 27, 28, 29, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 44, 45, 58, 94 |
| HM “desperta”.....                          | 27, 41                                                                       |

## I

|                           |                    |
|---------------------------|--------------------|
| IDEA.....                 | 68, 69, 70, 71, 72 |
| Identificação médica..... | 41                 |

|                                 |            |
|---------------------------------|------------|
| In vitro.....                   | 90, 91     |
| Inalação.....                   | 47         |
| Insuficiência respiratória..... | 46, 48, 52 |
| Íntron.....                     | 12, 13     |

## L

|                                                            |                       |
|------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Lei de educação de indivíduos com deficiência (IDEA) ..... | 68, 69, 70, 71, 72    |
| Limitação funcional.....                                   | 54                    |
| Lordose .....                                              | 54, 57, 59            |
| LRE.....                                                   | 68, 72, 76            |
| Luxação do quadril.....                                    | 8, 54, 56, 57, 58, 88 |

## M

|                                                                       |                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Malignant Hyperthermia Association of the United States (MHAUS) ..... | 45                                                |
| MCC .....                                                             | 7, 15, 20, 25, 26, 27, 48, 57, 64, 94             |
| MCN .....                                                             | 7, 15, 25, 26, 48, 57, 64                         |
| Médico da reabilitação .....                                          | 28                                                |
| Mialgia .....                                                         | 36                                                |
| Miopatia.....                                                         | 7, 15, 22, 25, 26, 34, 35, 37, 44, 48, 57, 64, 87 |
| Miopatia central core (MCC) .....                                     | 7, 15, 20, 25, 26, 27, 48, 57, 64, 94             |
| Miopatia centronuclear (MCN).....                                     | 7, 15, 25, 26, 48, 57, 64                         |
| Miopatia induzida pela estatina .....                                 | 44                                                |
| Miopatia multiminicore (MM) .....                                     | 7, 15, 20, 25, 26, 48, 57, 64                     |
| Miopatia relacionada ao RYR-1.....                                    | 7, 34                                             |
| MM.....                                                               | 7, 15, 20, 25, 26, 48, 57, 64                     |
| Modificação .....                                                     | 13, 66, 68, 74, 76, 77, 84, 88                    |
| mRNA .....                                                            | 12, 13, 14                                        |
| mRNA maduro .....                                                     | 12                                                |
| Músculo cardíaco.....                                                 | 23                                                |

|                                                                                            |                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Músculo esquelético .....                                                                  | 23, 32, 35, 38                                                         |
| Músculo liso .....                                                                         | 23                                                                     |
| Músculo relaxado .....                                                                     | 33                                                                     |
| Músculos bulbares .....                                                                    | 62, 63                                                                 |
| Mutação 7, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 26, 28, 30, 35, 36, 37, 38, 39, 40, |                                                                        |
| Mutação (continuação) .....                                                                | 41, 43, 44, 48 55, 63, 91, 92, 93                                      |
| Mutação do                                                                                 |                                                                        |
| gene RYR1 .....                                                                            | 14, 17, 18, 20, 24, 26, 28, 37, 38, 39, 40, 41, 44, 48, 63, 91, 92, 93 |

## N

|                                                                                                           |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Neonatal .....                                                                                            | 22         |
| Neurologista .....                                                                                        | 28, 29, 30 |
| North American Malignant Hyperthermia Registry<br>(Registro norte-americano de hipertermia maligna) ..... | 45         |
| Nucleotídeos .....                                                                                        | 90, 98     |
| Nutricionista .....                                                                                       | 62, 64     |

## O

|                          |                |
|--------------------------|----------------|
| Objetivo funcional ..... | 54, 55, 56, 74 |
| Ortopedista .....        | 55, 57, 58, 60 |

## P

|                                     |                |
|-------------------------------------|----------------|
| Penetração .....                    | 62             |
| Penetrância variável .....          | 36, 37         |
| Plano 504 .....                     | 68, 77, 78     |
| Plano educacional geral (GEP) ..... | 68, 78         |
| Pneumologista .....                 | 29, 48, 62, 65 |
| Polipeptídeo .....                  | 13             |

|                            |                          |
|----------------------------|--------------------------|
| <b>Preventivo .....</b>    | <b>57</b>                |
| <b>Proativo .....</b>      | <b>57</b>                |
| <b>Prognóstico .....</b>   | <b>22</b>                |
| <b>Proteína RYR1 .....</b> | <b>12, 14, 32</b>        |
| <b>Psicólogo .....</b>     | <b>29, 73, 79</b>        |
| <b>Ptose .....</b>         | <b>8, 22, 23, 26, 27</b> |

## Q

|                         |           |
|-------------------------|-----------|
| <b>Quadríceps .....</b> | <b>22</b> |
|-------------------------|-----------|

## R

|                                                |                                             |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Rabdomiólise .....</b>                      | <b>7, 8, 27, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 43</b> |
| <b>Rabdomiólise exercional (ERM) .....</b>     | <b>27, 41, 42, 44</b>                       |
| <b>Radiografia ("raio-X") .....</b>            | <b>60, 65</b>                               |
| <b>Receptor de diidropiridina (DHPR) .....</b> | <b>32, 33, 34, 93</b>                       |
| <b>Refluxo ácido .....</b>                     | <b>64, 66</b>                               |
| <b>Respiração .....</b>                        | <b>46, 47</b>                               |
| <b>Respiratório .....</b>                      | <b>46, 48, 50, 52, 62, 64, 65, 66</b>       |
| <b>Restrição .....</b>                         | <b>54, 55, 56, 88</b>                       |
| <b>Retículo sarcoplasmático (RS) .....</b>     | <b>32, 33, 92, 94</b>                       |
| <b>RNA mensageiro (mRNA) .....</b>             | <b>12, 13, 14</b>                           |
| <b>RS .....</b>                                | <b>32, 33, 34, 35, 92, 93</b>               |

## S

|                        |                                                      |
|------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>SDI .....</b>       | <b>68, 76, 77</b>                                    |
| <b>Segurança .....</b> | <b>83, 88, 90, 91, 94</b>                            |
| <b>SHM .....</b>       | <b>24, 27, 36, 37, 40, 41, 44</b>                    |
| <b>Sinal .....</b>     | <b>8, 16, 20, 23, 24, 36, 37, 40, 43, 62, 67, 90</b> |

|                                                                                                           |                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Síndrome da insuficiência torácica</b> .....                                                           | <b>54, 60</b>                             |
| <b>Sintoma</b> ... <b>2, 7, 8, 9, 14, 16, 18, 20, 23, 24, 27, 28, 30, 36, 37, 38, 40, 43, 44, 48, 49,</b> |                                           |
| <b>Sintoma (continuação)</b> .....                                                                        | <b>50, 58, 63, 66, 71, 80, 81, 84, 92</b> |
| <b>Sintomas estáticos</b> .....                                                                           | <b>23</b>                                 |
| <b>Splicing</b> .....                                                                                     | <b>12</b>                                 |
| <b>Succinilcolina</b> .....                                                                               | <b>37, 38, 41</b>                         |
| <b>Suscetibilidade à hipertermia maligna (SHM)</b> .....                                                  | <b>24, 27, 36, 37, 40, 41, 44</b>         |

## **T**

|                                                                  |                       |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>Terapeuta ocupacional (TO)</b> .....                          | <b>62, 65, 66, 73</b> |
| <b>Terapia genética</b> .....                                    | <b>90, 95, 96, 99</b> |
| <b>Teste de contratura à exposição ao halotano-caféina</b> ..... | <b>40</b>             |
| <b>Teste de função pulmonar (TFP)</b> .....                      | <b>46, 48</b>         |
| <b>TFP</b> .....                                                 | <b>46, 48</b>         |
| <b>Timina (T)</b> .....                                          | <b>90, 98</b>         |
| <b>Tolerabilidade</b> .....                                      | <b>90, 94</b>         |
| <b>Tomada de decisão compartilhada</b> .....                     | <b>54</b>             |
| <b>Tradução</b> .....                                            | <b>13</b>             |
| <b>Transcrição</b> .....                                         | <b>12</b>             |

## **V**

|                                  |                   |
|----------------------------------|-------------------|
| <b>Variante patogênica</b> ..... | <b>11</b>         |
| <b>Ventilação</b> .....          | <b>52</b>         |
| <b>Vetor</b> .....               | <b>90, 96, 97</b> |

# RYR-1: orientações para cuidados clínicos

## Lista de referências

Para acessar literatura médica gratuita on-line sobre as doenças relacionadas ao RYR-1, acesse: [www.ryr1.org/medical-literature](http://www.ryr1.org/medical-literature).

### Introdução

Amburgey K. ABC's of RYR1. Presented at the RYR1 Family Conference.

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreiro A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: RYR1-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:151-167.

North KN, Wang CH, Clarke N, et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul Disord*. 2014;24:97-116.

Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms. *Acta Neuropathologica Comm*. 2016;4:121.

### Capítulo 1: A genética das doenças relacionadas ao RYR-1

Amburgey K. ABC's of RYR1. Presented at the RYR1 Family Conference.

Amburgey K, Bailey A, Hwang JH, et al. Genotype-phenotype correlations in recessive RYR1-related myopathies. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:117.

Bharucha-Goebel DX, Santi M, Medne L, et al. Severe congenital RYR1-associated myopathy: the expanding clinicopathologic and genetic spectrum. *Neurology*. 2013;80:1584-1589.

Chromosome graphic taken from Los Alamos National Laboratory: [https://www.lanl.gov/about/\\_assets/images/timeline-19.jpg](https://www.lanl.gov/about/_assets/images/timeline-19.jpg).

Genetics Home Reference. What are the different ways in which a genetic condition can be inherited? Accessed 1/14/20 at <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance/inheritancepatterns>.

Gonorazky HD, Bonnemann CG, Dowling JJ. The genetics of congenital myopathies. In Geschwind DH, Paulson HL, Klein C (eds). *Handbook of Clinical Neurology: Neurogenetics Part II*. Elsevier, 2018. Pp. 549-564.

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreira A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: RYR1-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:151-167.

Klein A, Lillis, Munteanu I, et al. Clinical and genetic findings in a large cohort of patients with ryanodine receptor 1 gene-associated myopathies. *Hum Mutat*. 2012;33:981-988.

Lynch PJ, Tong J, Lehane M, et al. A mutation in the transmembrane/luminal domain of the ryanodine receptor is associated with abnormal Ca<sup>2+</sup> release channel function and severe central core disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:4164-4169.

Santulli G, Lewis DR, Marks AR. Physiology and pathophysiology of excitation-contraction coupling: the functional role of ryanodine receptor. *J Muscle Res Cell Motil*. 2017;38:37-45

Todd JJ, Sagar V, Lawal TA, et al. Correlation of phenotype with genotype and protein structure in RYR1-related disorders. *J Neurol*. 2018;2506-2524.

Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms. *Acta Neuropathologica Comm*. 2016;4:121.

## Capítulo 2: Características clínicas das doenças relacionadas ao RYR-1

Dowling J. RYR1 myopathies. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Baltimore, MD, 2016.



- Foley AR. Introduction to RYR1-related diseases. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.
- Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreiro A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: RYR1-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.
- Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:151-167.
- Klein A, Lillis, Munteanu I, et al. Clinical and genetic findings in a large cohort of patients with ryanodine receptor 1 gene-associated myopathies. *Hum Mutat*. 2012;33:981-988.
- Lynch PJ, Tong J, Lehane M, et al. A mutation in the transmembrane/luminal domain of the ryanodine receptor is associated with abnormal Ca<sup>2+</sup> release channel function and severe central core disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:4164-4169.
- Santulli G, Lewis DR, Marks AR. Physiology and pathophysiology of excitation-contraction coupling: the functional role of ryanodine receptor. *J Muscle Res Cell Motil*. 2017;38:37-45.
- Snoeck M, van Engelen BGM, Kusters B, et al. RYR1-related myopathies: a wide spectrum of phenotypes throughout life. *Eur J Neurol*. 2015;22:1094-1112.
- Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol*. 2012;27:363-382.
- Wicklund MP. Myopathies and muscular dystrophies. Presented at the RYR1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.
- Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms. *Acta Neuropathologica Comm*. 2016;4:121.

### **Capítulo 3: O papel do cálcio e do receptor de rianodina nas doenças relacionadas ao RYR-1**

- Dirksen R. Role of calcium in RYR-1 myopathy, made ridiculously simple. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Baltimore, MD, 2016.
- Interview of Robert Dirksen by Nicole Wallace: Role of Calcium in RYR-1 Myopathy.
- Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreiro A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: RYR1-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:151-167.

National Organization for Rare Disorders. Rare Disease Database: RYR-1-Related Diseases. Accessed 11/21/19 at <https://rarediseases.org/rare-diseases/ryr-1-related-diseases/>.

Santulli G, Lewis DR, Marks AR. Physiology and pathophysiology of excitation-contraction coupling: the functional role of ryanodine receptor. *J Muscle Res Cell Motil*. 2017;38:37-45  
Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms. *Acta Neuropathologica Comm*. 2016;4:121.

#### **Capítulo 4: Hipertermia maligna (HM)**

Alvarellos ML, Krauss RM, Wilke RA, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: Very Important Pharmacogene information for RYR1. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26:138-144.

Interview of Sheila Riazzi by Nicole Wallace.

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreira A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: RYR1-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.

Knoblauch M, Dagnino-Acosta A, Hamilton SL. Mice with RyR1 mutation (Y524S) undergo hypermetabolic response to simvastatin. *Skelet Muscle*. 2013;3:22.

Litman R. Malignant hyperthermia. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Baltimore, MD, 2016.

Lotteau S, Ivarsson N, Yang Z, et al. A mechanism for statin-induced susceptibility to myopathy. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4:509-523.

National Organization for Rare Disorders. Rare Disease Database: Malignant hyperthermia. Access 11/21/19 at <https://rarediseases.org/rare-diseases/malignant-hyperthermia>.

Riazzi S. Malignant hyperthermia. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Rosenberg H, Sambuughin N, Riazzi S, Dirksen R. Malignant hyperthermia susceptibility. In Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds). *GeneReviews®* [Internet]. Seattle, Washington: University of Washington, Seattle, 1993-2017.

Santulli G, Lewis DR, Marks AR. Physiology and pathophysiology of excitation-contraction coupling: the functional role of ryanodine receptor. *J Muscle Res Cell Motil.* 2017;38:37-45.

Voermans NC, Snoeck M, Jungbluth H. RYR-1 related rhabdomyolysis: a common but probably underdiagnosed manifestation of skeletal muscle ryanodine receptor dysfunction. *Revue Neurologique.* 2016;172:546-558.

Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms. *Acta Neuropathologica Comm.* 2016;4:121.

### **Capítulo 5: Pulmões e pneumologia**

Foley AR. Introduction to RYR1-related diseases. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Mayer H. Preventative respiratory care in congenital muscular dystrophy. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol.* 2012;27:363-382.

### **Capítulo 6: Ossos, articulações e ortopedia**

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreira A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: RYR1-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord.* 2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol.* 2018;14:151-167.

National Organization for Rare Disorders. Rare Disease Database: RYR-1-Related Diseases. Accessed 11/21/19 at <https://rarediseases.org/rare-diseases/ryr-1-related-diseases/>.

Spiegel D. Orthopaedic considerations in RYR1 myopathies: contractures, hip, and spine. Presented at the RYR1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol.* 2012;27:363-382.

### **Capítulo 7: Comer, engolir e falar**

Foley AR. Introduction to RYR1-related diseases. Presented at the RYR-1 International Family

Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Johns Hopkins Medicine. Swallowing exercises: closure of the larynx exercises. Accessed 2/17/20 at <https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/swallowing-exercises-closure-of-the-larynx-exercises>.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:151-167.

Miller K, Plowman EK, Gray LT. Living with ALS: adjusting to swallowing changes and nutritional management. *Living with ALS Resource Guide*. Accessed 2/17/20 at [http://www.alsa.org/assets/pdfs/living-with-als-manuals/lwals\\_08\\_2017.pdf](http://www.alsa.org/assets/pdfs/living-with-als-manuals/lwals_08_2017.pdf).

National Institute of Neurological Diseases and Stroke. Motor neuron diseases fact sheet. Accessed 2/17/20 at <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Motor-Neuron-Diseases-Fact-Sheet>.

National Organization for Rare Disorders. Rare Disease Database: RYR-1-Related Diseases. Accessed 11/21/19 at <https://rarediseases.org/rare-diseases/ryr-1-related-diseases/>.

Reference. How many muscles does it take to speak? Accessed 2/17/20 at <https://www.reference.com/science/many-muscles-speak-f1459ad6bd92c8b8>.

Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol*. 2012;27:363-382.

Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms. *Acta Neuropathologica Comm*. 2016;4:121.

## Capítulo 8: Considerações sobre a escola

Hughes T. School-based services for children with RYR-1. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Hughes T, Mazzotta M. Targeted and intensive mental health services. In Suldo PL, Doll B (eds). *Accessing Targeted and Intensive Mental Health Services: A School-Based Approach*. United Kingdom: Oxford University Press. (in press)

Lee AMI. The 13 disability categories under IDEA. Accessed 2/18/20 at <https://www.understood.org/en/school-learning/special-services/special-education-basics/conditions-covered-under-idea>.

What is a 504 plan? Accessed 2/18/20 at <https://www.understood.org/en/school-learning/>

**special-services/504-plan/what-is-a-504-plan.**

Office of Special Education and Rehabilitative Services, U.S. Department of Education. Dear Colleague. Accessed 2/18/20 at <https://www.wrightslaw.com/law/osers/fape.acad.content.close.gap.1117.2015.pdf>.

Wright P. Advocating for your child—getting started. Accessed 2/19/20 at <https://www.wrightslaw.com/advoc/articles/advocacy.intro.htm>.

## **Capítulo 9: Atividade física e fisioterapia**

Hedermann G, Vissing CR, Heje K, Preisler N, Witting N, Vissing J. Aerobic training in patients in congenital myopathy. *PLoS One*. 2016;11:e0146036.

Muscular Dystrophy News. 3 types of exercises for slow-progressing muscular dystrophy. Accessed 2/12/20 at <https://musculardystrophynews.com/social-clips/2016/12/21/3-types-of-exercises-for-slow-progressing-muscular-dystrophy/>.

Salanova M, Schiffli G, Rittweger J, Felsenberg D, Blottner D. Ryanodine receptor type-1 (RyR1) expression and protein S-nitrosylation pattern in human soleus myofibres following bed rest and exercise countermeasure. *Histochem Cell Biol*. 2008;130:105-118.

Spiegel D. Orthopaedic considerations in RYR1 myopathies: contractures, hip, and spine. Presented at the RYR1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol*. 2012;27:363-382.

Weil R. Resistance training. *eMedicineHealth*. Accessed 2/12/20 at: [https://www.emedicinehealth.com/strength\\_training/article\\_em.htm#facts\\_you\\_should\\_know\\_about\\_resistance\\_training](https://www.emedicinehealth.com/strength_training/article_em.htm#facts_you_should_know_about_resistance_training).

## **Capítulo 10: Existe tratamento para as doenças relacionadas ao RYR-1?**

Andersson DC, Betzenhauser MJ, Reiken S, et al. Ryanodine receptor oxidation causes intracellular calcium leak and muscle weakness in aging. *Cell Metab*. 2011;14:196-207.

Bellinger AM, Reiken S, Dura M, et al. Remodeling of ryanodine receptor complex causes “leaky” channels: a molecular mechanism for decreased exercise capacity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:2198-2202.

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreira A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: RYR1-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January

2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:151-167.

Kushnir A, Todd JJ, Witherspoon JW, et al. Intracellular calcium leak as a therapeutic target for RYR1-related myopathies. *Acta Neuropathologica*. 2020 March 31. doi: 10.1007/s00401-020-02150-w. Epub ahead of print.

Lagor WR. Targeted removal of pathogenic RYR1 alleles. Presented at the RYR SAB Meeting, December 7, 2019.

Lawal TA, Todd JJ, Meilleur KG. Ryanodine receptor 1-related myopathies: diagnostic and therapeutic approaches. *Neurotherapeutics*. 2018;15:885-899.

Rees HA, Liu DR. Base editing: precision chemistry on the genome and transcriptome of living cells. *Nat Rev Genet*. 2018;19:770-788.

Todd JJ, Lawal TA, Witherspoon JW, et al. Randomized controlled trial of N-acetylcysteine therapy for RYR1-related myopathies [abstract]. *Neurology*. 2020 Jan 15. Online ahead of print.

Urnov FD. Prime time for genome editing? *N Engl J Med*. 2020;382:481-484.