

**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA - EMESCAM
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

ANA CLARA SANTOS ALMEIDA
BEATRIZ CONTARINI PELUZZO MORAES
ELISA MARIA VIEIRA DE ARAUJO

**A SÍNDROME DA DEFICIÊNCIA DE CREATINA CEREBRAL:
RELATO DE CASO DE DEFICIÊNCIA DE GAMT**

VITÓRIA
2024

ANA CLARA SANTOS ALMEIDA
BEATRIZ CONTARINI PELUZZO MORAES
ELISA MARIA VIEIRA DE ARAUJO

**A SÍNDROME DA DEFICIÊNCIA DE CREATINA CEREBRAL:
RELATO DE CASO DE DEFICIÊNCIA DE GAMT**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientadora: Profa. Dra. Paula Campos Perim

Coorientadora: Profa. Dra. Patrícia Casagrande Dias de Almeida

VITÓRIA
2024

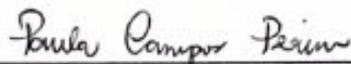
**ANA CLARA SANTOS ALMEIDA
BEATRIZ CONTARINI PELUZZO MORAES
ELISA MARIA VIEIRA DE ARAUJO**

**A SÍNDROME DA DEFICIÊNCIA DE CREATINA CEREBRAL:
RELATO DE CASO DE DEFICIÊNCIA DE GAMT**

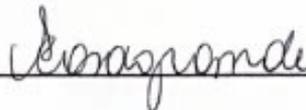
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do curso de graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Aprovada em 28 de outubro de 2024.

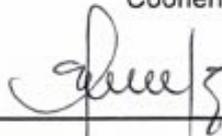
BANCA EXAMINADORA



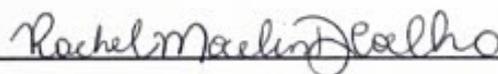
Dra. Paula Campos Perim
Orientadora



Dra. Patricia Casagrande Dias de Almeida
Coorientadora



Ma. Elaine Guedes Gonçalves de Oliveira
Professora da EMESCAM
(Banca Interna)



Ma. Rachel Mocelin Dias Coelho
Professora da EMESCAM
(Banca Interna)

RESUMO

Introdução: A creatina é uma substância de alto valor metabólico e energético no organismo humano, sendo necessária para um adequado funcionamento neuropsicomotor. Nesse cenário, a Síndrome da Deficiência de Creatina Cerebral (SDCC) advém da deficiência de fatores envolvidos na biossíntese de creatina e corresponde a uma condição rara com manifestação clínica diversa e, portanto, o seu diagnóstico precoce se torna um desafio. **Objetivo:** Relatar o caso de uma paciente pediátrica portadora da Síndrome da Deficiência de Creatina Cerebral com origem na deficiência da guanidinoacetato metiltransferase (GAMT). **Método:** Os dados relativos ao caso foram obtidos por meio da revisão de prontuário; em adição, uma revisão de literatura acerca do tema foi empreendida. **Relato de caso:** Nossa paciente apresentou atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, epilepsia, distúrbios do movimento e alterações comportamentais desde os primeiros anos de vida; entretanto, somente foi diagnosticada com SDCC aos 11 anos. **Considerações finais:** A intervenção nutricional em pacientes com deficiência de GAMT apresenta benefícios mesmo se iniciada tardiamente.

Palavras-chave: Guanidinoacetato N-Metiltransferase; Deficiência; Diagnóstico.

ABSTRACT

Introduction: Creatine is a substance of high metabolic and energy value in the human body, being necessary for an adequate neuropsychomotor functioning. In this scenario, Cerebral Creatine Deficiency Syndrome (CCDS) comes from the deficiency of factors involved in creatine biosynthesis and corresponds to a rare condition with diverse clinical manifestations and, therefore, its early diagnosis becomes a challenge.

Objective: To report the case of a pediatric patient with Cerebral Creatine Deficiency Syndrome originating from guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency.

Method: The data related to the case were obtained through the review of medical records; in addition, a literature review on the subject was undertaken.

Case Report: Our patient presented neuropsychomotor developmental delays, epilepsy, movement disorders, and behavioral changes since the first years of life; however, she was only diagnosed with CCDS at the age of 11. **Final considerations:** Nutritional intervention in patients with GAMT deficiency is beneficial even when diagnosed late, but diagnosis in the first years of life is fundamental to optimize treatment outcomes.

Keywords: Guanidinoacetate N-Methyltransferase; Deficiency; Diagnosis.

LISTA DE SIGLAS

ADP	Adenosina Difosfato
AGAT	Glicina Amidinotransferase
ATP	Adenosina Trifosfato
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CCDS	Cerebral Creatine Deficiency Syndrome
CDS	Creatine Deficiency Syndromes
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CRTR	Creatina Dependente de Sódio/Cloreto
EEG	Eletroencefalograma
EMESCAM	Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória
GAA	Guanidinoacetato
GAMT	Guanidinoacetato Metiltransferase
GAMT-D	Guanidinoacetate Methyltransferase Deficiency
H-MRS	Espectroscopia de Ressonância Magnética de Prótons
IMC	Índice de Massa Corporal
MRS	Magnetic Resonance Spectroscopy
SDCC	Síndrome da Deficiência de Creatina Cerebral
SNC	Sistema Nervoso Central
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Primeira e segunda etapa da síntese de creatina	19
Figura 2- Principais manifestações da síntese da creatina	21
Figura 3- Fluxograma de investigação da SDCC	27

Agradecemos aos nossos pais por nos darem a oportunidade de realizar este curso.

Agradecemos aos nossos colegas da turma por serem um apoio fundamental.

Agradecemos às nossas professoras por orientarem este trabalho.

Agradecemos à Dra. Rachel e aos demais médicos assistentes que compartilharam o caso conosco.

Agradecemos à paciente e à sua responsável legal por permitirem a nossa pesquisa.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVO	11
3 METODOLOGIA	12
3.1 DESENHO DE ESTUDO.....	12
3.2 SELEÇÃO DO PARTICIPANTE	12
3.3 IMPLICAÇÕES ÉTICAS	12
4 DESCRIÇÃO DO CASO	13
5 DISCUSSÃO	19
5.1 FISIOPATOLOGIA	19
5.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	21
5.3 DIAGNÓSTICO	23
5.4 TRATAMENTO.....	24
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
REFERÊNCIAS	28
APÊNDICES	30
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	31
ANEXOS	33
ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	34
ANEXO B – PAINEL DE EPILEPSIAS	37
ANEXO C – RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CRÂNIO	38

1 INTRODUÇÃO

A creatina é uma substância de alto valor metabólico e energético no organismo humano, cuja origem está ligada à síntese endógena e à ingestão por meio da dieta, de maneira que seja garantida a quantidade necessária para o eficiente funcionamento neuropsicomotor (Khoja *et al.*, 2022; Aydın; Sönmez, 2019). No que diz respeito à biossíntese da creatina, dois aminoácidos são fundamentais: glicina e arginina que, por meio das enzimas glicina amidinotransferase (AGAT) e guanidinoacetato metiltransferase (GAMT) são convertidos em creatina (Sinha *et al.*, 2020 *apud* Khoja, *et al.*, 2022). Após sua síntese, o transportador de creatina dependente de sódio/cloreto (CRTR) transporta essa substância para o meio intracelular, permitindo-a adentrar nos tecidos alvo (Schulze, 2003, *apud* Khoja *et al.*, 2022). A deficiência de qualquer um dos fatores acima (AGAT, GAMT e CRTR) resulta na Síndrome de Deficiência de Creatina Cerebral (SDCC), caracterizada por significativas alterações neuropsicomotoras (Mulik; Mercimek-Andrews, 2023). Neste trabalho será descrito um caso de deficiência da enzima GAMT e serão apresentadas evidências da literatura acerca do tema.

A deficiência de GAMT é considerada uma doença rara, com prevalência inferior a 1:1.000.000 (ORPHANET, 2014). Trata-se de uma doença autossômica recessiva, causada por uma mutação no cromossomo que codifica a enzima (19p13.3) (Stöckler *et al.*, 1994, *apud* Mulik; Mercimek-Andrews, 2023). Após essa mutação, os níveis de creatina reduzem significativamente nos tecidos e fluidos corporais (urina, líquido cefalorraquidiano e plasma); em contrapartida, ocorre o acúmulo de guanidinoacetato (GAA), visto que a GAMT é essencial para a sua conversão (Mercimek-Mahmutoglu *et al.*, 2006 *apud* Bianchi *et al.*, 2022; Khaikin *et al.*, 2018 *apud* Bianchi *et al.*, 2022). A consequência clínica desse desequilíbrio metabólico é o desenvolvimento de sinais e sintomas neuropsicomotores, com intensidade variável entre os pacientes acometidos (Khaikin *et al.*, 2018, *apud* Mulik; Mercimek-Andrews, 2023).

As manifestações clínicas da deficiência de GAMT são comuns às demais etiologias da SDCC e outras doenças que apresentam alterações neuropsicomotoras (Bahl *et al.*, 2020). Observa-se nos pacientes atraso no neurodesenvolvimento (principalmente na linguagem), deficiência intelectual, convulsões, autoagressão e distúrbios do movimento, como ataxia, atetose, coreia e distonia (Aydın; Sönmez, 2019; Bahl *et al.*,

2020; Khaikin *et al.*, 2018 *apud* Mulik; Mercimek-Andrews, 2023). Diante desse quadro clínico inespecífico, torna-se necessário investigar outras possíveis causas.

Tendo em vista a inespecificidade do quadro clínico, nota-se um atraso no diagnóstico e, conseqüentemente, no início do tratamento desses pacientes. Assim, o caso em questão evidencia a importância da atenção médica aos sinais e sintomas da SDCC, pois o reconhecimento precoce da doença permite prever as manifestações neuropsicomotoras, estabelecer a terapia adequada e reduzir a morbidade na infância, bem como as repercussões na vida adulta.

2 OBJETIVO

Relatar o caso de uma paciente pediátrica portadora da Síndrome da Deficiência de Creatina Cerebral com origem na deficiência da guanidinoacetato metiltransferase (GAMT).

3 METODOLOGIA

3.1 DESENHO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional do tipo relato de caso cujas informações foram obtidas por meio da revisão de prontuário; em adição, foi empreendida uma revisão de literatura acerca do tema.

3.2 SELEÇÃO DO PARTICIPANTE

Foi descrito o caso de uma paciente pediátrica com síndrome rara, admitida em um serviço médico particular do Espírito Santo, Brasil.

3.3 IMPLICAÇÕES ÉTICAS

O estudo seguiu as recomendações da Resolução 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da EMESCAM, sob protocolo 74809823.9.0000.5065 (Anexo A).

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi apresentado ao responsável legal (Apêndice A). Em relação ao Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), a criança participante não possui condições para o entendimento do caso devido à sua deficiência neurocognitiva, sendo a mãe a responsável por conceder a permissão legal.

4 DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente feminina nascida em 2009, diagnosticada em 2021 com Síndrome da Deficiência de Creatina Cerebral tipo 2, que é a deficiência da enzima GAMT, atualmente está em tratamento com suplementação via oral, além de medicações para controle de sintomas.

Paciente filha de pais consanguíneos (primos de 1º grau), nascida de parto normal, a termo, Apgar 8/9, peso 2970 gramas, 48 cm de comprimento e 33 cm de perímetro cefálico. Mãe G4P4A0, negou intercorrências no pré-natal e referiu sorologias negativas. Segundo ela, a paciente não apresentou alterações nos testes de triagem neonatal e manteve seguimento regular de puericultura. A mãe relatou atraso no neurodesenvolvimento desde os primeiros marcos, no entanto, não foi realizada investigação específica inicialmente. A paciente sentou com 8 meses; apontou para o que queria aos 9 meses; andou com apoio aos 12 meses; andou sem apoio aos 16 meses e passou a se vestir sozinha com 10 anos de idade. Quanto ao desenvolvimento da linguagem, afirmou que a filha verbalizou palavras a partir de 4 anos e 8 meses; e frases curtas a partir de 8 anos de idade. Negou que a filha brinque com outras crianças ou seja capaz de escovar os dentes sem assistência.

A paciente apresentou o primeiro episódio de crise convulsiva tônico-clônica generalizada, sem febre, aos 18 meses de idade. Na ocasião, foi avaliada por neurologista que solicitou eletroencefalograma (EEG) e relatou que não havia alterações no exame. Posteriormente, com 24 meses, a paciente manifestou crises convulsivas diárias por um período de 30 dias, recorrendo novamente ao pronto-socorro, onde o neurologista reavaliou o EEG prévio e concluiu a existência de anormalidades no exame e, assim, iniciou o tratamento com Fenobarbital. Todas as medicações já utilizadas pela paciente para o controle dos sintomas neurológicos estão detalhadas no quadro 1.

Quadro 1- Tratamento farmacológico dos sintomas neurológicos

(continua)

Idade/Data	Medicações	Objetivo	Desfecho
2 anos	<ul style="list-style-type: none"> Fenobarbital 	Controle das crises convulsivas	Efeitos colaterais presentes

Quadro 1- Tratamento farmacológico dos sintomas neurológicos

(continuação)

2 anos	<ul style="list-style-type: none"> Ácido Valpróico 7,5 mL de 12/12h 	Controle das crises convulsivas	Ausência de novas crises convulsivas
6 anos (Abril de 2016)	<ul style="list-style-type: none"> Ácido Valpróico 7,5 mL de 12/12h Risperidona 1 mL de 12/12h 	Controle das crises convulsivas; Controle da hipercinesia	Ausência de novas crises convulsivas
7 anos (Junho de 2016)	<ul style="list-style-type: none"> Ácido Valpróico 5 mL de 12/12h Risperidona 1 mL de 12/12h 	Controle das crises convulsivas; Controle da hipercinesia	Ausência de novas crises convulsivas
7 anos (Outubro de 2016)	<ul style="list-style-type: none"> Ácido Valpróico 5 mL ao dia Risperidona 1 mL de 12/12h 	Controle das crises convulsivas; Controle da hipercinesia	Ausência de novas crises convulsivas
7 anos (Fevereiro de 2017)	<ul style="list-style-type: none"> Ácido Valpróico 5 mL ao dia Risperidona 1 mL de 12/12h Metilfenidato (5-5-0 mL) 	Controle das crises convulsivas; Controle da hipercinesia intensa; Controle da verborragia exacerbada	Crises mioclônicas e acinéticas após 4 meses
8 anos (internação em Junho de 2017)	<ul style="list-style-type: none"> Ácido Valpróico 7,5 mL de 12/12h Levetiracetam 5 mL de 12/12h 	Internada para controle das crises mioclônicas e acinéticas	Ausência de novas crises convulsivas
8 anos (Setembro de 2017)	<ul style="list-style-type: none"> Ácido Valpróico 7,5 mL de 12/12h Levetiracetam 5 mL de 12/12h Risperidona 1,5 mL de 12/12h 	Controle das crises convulsivas; Controle de agitação e hiperatividade	Ausência de novas crises convulsivas e agitação mantida
8 anos (Maio de 2018)	<ul style="list-style-type: none"> Ácido Valpróico 7,5 mL de 12/12h Levetiracetam 5 mL de 12/12h Risperidona 1 mL de 12/12h 	Controle das crises convulsivas; Controle de agitação; Reduzir sonolência	Ausência de crises convulsivas

Quadro 1- Tratamento farmacológico dos sintomas neurológicos

(continuação)

9 anos (Dezembro de 2018)	<ul style="list-style-type: none"> • Ácido Valpróico 7,5 mL de 12/12h • Levetiracetam 250 mg 12/12h • Risperidona 1,5 mL de 12/12h 	<p>Controle das crises convulsivas;</p> <p>Controle de agitação</p>	<p>Crises mioclônicas associadas a febre após 3 meses</p>
9 anos (Março de 2019)	<ul style="list-style-type: none"> • Ácido Valpróico 10 mL de 12/12h • Levetiracetam 250 mg 12/12h • Risperidona 1,5 mL de 12/12h • Clobazam 10 mg de 12/12h se crise 	<p>Controle das crises convulsivas;</p> <p>Controle de agitação</p>	<p>Ausência de novas crises convulsivas</p>
10 anos (Junho e Dezembro de 2019)	<ul style="list-style-type: none"> • Ácido Valpróico 10 mL de 12/12h • Levetiracetam 250 mg 12/12h • Risperidona 1,5 mL de 12/12h • Clobazam 10 mg de 12/12h se crise 	<p>Controle das crises convulsivas;</p> <p>Controle de agitação</p>	<p>Ausência de novas crises convulsivas e bom controle clínico</p>
11 anos (Setembro de 2020)	<ul style="list-style-type: none"> • Ácido Valpróico 10 mL de 12/12h • Levetiracetam 250 mg 12/12h • Tioridazina 25 mg de 12/12h • Clobazam 10 mg de 12/12h se crise 	<p>Controle das crises convulsivas;</p> <p>Controle da agitação</p>	<p>Crises convulsivas após 2 meses</p>
11 anos (Novembro de 2020)	<ul style="list-style-type: none"> • Ácido Valpróico 10 mL de 12/12h • Levetiracetam 500 mg 12/12h • Etossuximida 5 mL de 12/12h 	<p>Controle das crises convulsivas;</p> <p>Controle da agitação;</p> <p>Controle de crises de ausência</p>	<p>Ausência de novas crises convulsivas e perda de apetite e peso</p>
11 anos (Dezembro de 2020)	<ul style="list-style-type: none"> • Ácido Valpróico 10 mL de 12/12h • Levetiracetam 500 mg 12/12h • Melatonina 	<p>Controle das crises convulsivas;</p> <p>Controle da agitação</p> <p>Evitar a perda de apetite e peso</p>	<p>Ausência de novas crises convulsivas e presença de agitação</p>

Quadro 1- Tratamento farmacológico dos sintomas neurológicos

(conclusão)

11 anos (Março de 2021)	<ul style="list-style-type: none"> • Aripiprazol 5 gotas de 12/12h; • Ácido Valpróico 500 mg de 12/12h • Levetiracetam 500 mg de 12/12h 	<p>Controle das crises convulsivas;</p> <p>Controle da agitação</p>	<p>Ausência de novas crises convulsivas</p>
12 anos (Dezembro de 2021)	<ul style="list-style-type: none"> • Ácido Valpróico + Valproato de Sódio de liberação prolongada 500 mg pela manhã e 1g a noite • Levetiracetam 500 mg de 12/12h • Aripiprazol 5 mg de 12/12h 	<p>Controle das crises convulsivas;</p> <p>Controle da agitação</p>	<p>Novas crises convulsivas após 1 mês</p>
12 anos (internação em Janeiro de 2022)	<ul style="list-style-type: none"> • Ácido Valpróico + Valproato de Sódio de liberação prolongada 500 mg pela manhã e 1g a noite • Levetiracetam 500 mg de 12/12h • Aripiprazol 5 mg de 12/12h • Clobazam 10 mg de 12/12h 	<p>Internada para controle das crises convulsivas</p>	<p>Novas crises convulsivas após 1 ano com suspeita de hiperamonemia</p>

Fonte: Elaborado pelas autoras (2024).

No intervalo entre 2 e 6 anos de idade, a mãe da paciente relatou que não ocorreram novas crises, embora tenha percebido dificuldades de aprendizado, que, naquele momento, não foram devidamente investigadas. Aos 6 anos, a paciente foi levada ao neurologista pediátrico devido à queixa de atraso intelectual; e na consulta foram identificadas hipercinesia e hiperatividade. Foi solicitado novo EEG, que apresentou “sinais rolândicos à esquerda”, conforme registrado em prontuário. Diante desse quadro, o neurologista aventou a hipótese de epilepsia associada a uma doença metabólica.

Durante o ano seguinte, após ajustes no tratamento (vide quadro), a paciente não apresentou novas crises. Contudo, o neurologista observou a persistência da hipercinesia e do atraso intelectual, além de uma verborragia acentuada. Aos 8 anos, a paciente foi internada devido à ocorrência de crises mioclônicas e acinéticas. Após essa hospitalização, manteve-se sem crises, mas apresentou agitação exagerada. Aos 9 anos, manifestou mioclonias diárias durante três dias, associadas à febre. No decorrer dos 10 anos de idade, a paciente permaneceu sem crises e realizou novo EEG, descrito como normal no prontuário.

Aos 11 anos, em setembro de 2020, a mãe relatou piora da agitação e foi iniciado o tratamento para crises de ausência, prescrito pelo neurologista. Em novembro do mesmo ano, a paciente foi levada ao pronto socorro após novas crises convulsivas. Em dezembro, foram solicitados a ressonância de crânio e o painel genético de epilepsias. Em maio de 2021, ainda com 11 anos, a paciente retornou ao neurologista com os resultados dos exames: a ressonância do crânio revelou-se normal, porém o painel de epilepsias evidenciou a presença da Síndrome da Deficiência de Creatina Cerebral (SDCC) tipo 2 (Anexo B). Diante desse diagnóstico, a paciente foi encaminhada para consulta com geneticista e para acompanhamento no serviço de nutrologia, com o objetivo de iniciar o tratamento adequado.

Aos 12 anos, em junho de 2021, a paciente teve sua primeira consulta no serviço de nutrologia. Na ocasião apresentou 24,3 kg de peso, 1,39 m de altura e Índice de Massa Corporal (IMC) de 12,76 kg/m² (magreza acentuada). Tendo em vista o diagnóstico de SDCC tipo 2, foi instituída suplementação de creatina, inicialmente com uma dose de 500 mg de 8/8 horas, via oral. A mãe também relatou manifestações de caráter autista, recebendo, portanto, a orientação de retirar alimentos ultraprocessados da dieta de sua filha.

Após 2 meses de suplementação com creatina, a mãe referiu melhora no comportamento da filha, especialmente nos domínios de linguagem e atenção. Contudo, durante o retorno ao neurologista em dezembro, a mãe relatou nova crise convulsiva, após 1 ano assintomática. Vale mencionar a melhora do estado nutricional da paciente, que em dezembro de 2021 apresentou 29,5 kg de peso, 1,39 m de altura e IMC de 15,2 kg/m² (eutrofia).

Em janeiro de 2022, a paciente apresentou uma nova crise convulsiva e foi internada em hospital da cidade. Após a alta, foi avaliada pela nutrologista pediátrica, que adicionou ao tratamento a suplementação com ornitina 800 mg 2x/dia e carnitina 500mg 3x/dia. Ao longo de todos os meses de 2022 a paciente se manteve sem crises e permaneceu com o modelo de suplementação proposto na consulta anterior, sendo apenas aumentada a carnitina para 500 mg 4x ao dia. Foi observada a manutenção do estado eutrófico.

Em janeiro de 2023, ocorreu um novo episódio de crise convulsiva, o que levou a ajustes no tratamento prescrito pelo neurologista. Na ocasião, a paciente não apresentava infecção. Durante essa internação, foi realizada uma nova ressonância magnética de crânio, que evidenciou normalidade (Anexo C).

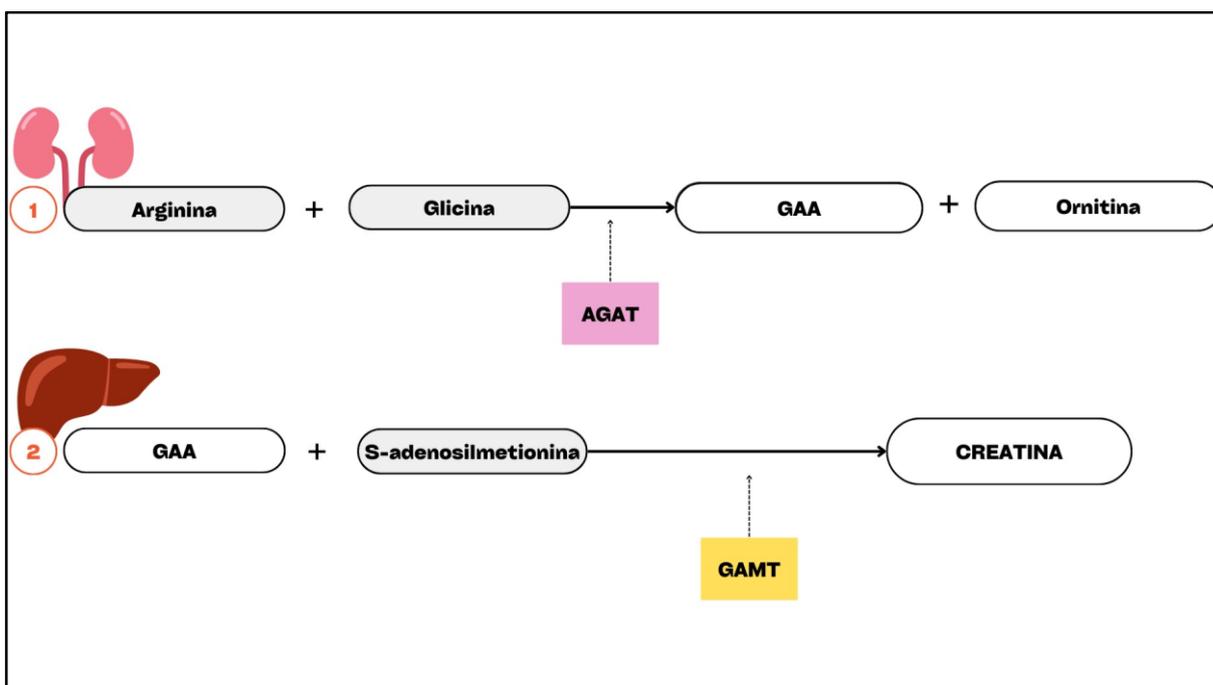
No retorno à consulta com a nutróloga em dezembro de 2023, a paciente apresentou peso de 40,6 kg, altura de 1,48 m e IMC de 18,54 (eutrofia). Em setembro de 2024, a mãe relatou em consulta que a paciente obteve avanços significativos, mas ainda necessitava de auxílio em algumas atividades cotidianas, como sair de casa e atravessar a rua. A mãe também mencionou que a paciente frequenta a escola, onde interage com colegas, vai ao banheiro e se alimenta sozinha; no entanto, ela não sabe ler nem escrever.

5 DISCUSSÃO

5.1 FISIOPATOLOGIA

A creatina é uma molécula orgânica nitrogenada que pode ser obtida por meio da dieta, mas também pela síntese endógena no organismo humano (Wyss *et al.*, 2007 *apud* Rosko *et al.*, 2023). Essa síntese ocorre em duas etapas enzimáticas: a primeira ocorre no rim e consiste na formação de guanidinoacetato (GAA) e ornitina, a partir da glicina e da arginina; e essa reação é catalisada pela glicina amidinotransferase (AGAT) (Figura 1). A segunda ocorre no fígado, onde a enzima guanidinoacetato metiltransferase (GAMT) catalisa a síntese da creatina, a partir da metilação de GAA com S-adenosilmetionina (Figura 2) (Wyss; Kaddurah-Daouk, 2000 *apud* Enrico *et al.*, 2022; Sinha *et al.*, 2020 *apud* Khoja *et al.*, 2022).

Figura 1- Primeira e segunda etapa da síntese da creatina



Fonte: Elaborado pelas autoras (2024).

Em seguida, a creatina formada é distribuída pela corrente sanguínea para os órgãos e tecidos; sendo captada pelo transportador de creatina (CRTR) e convertida não enzimaticamente em creatinina, com posterior excreção urinária (Schulze 2003 *apud* Khoja *et al.*, 2022; Braissant, 2010 *apud* Aydın; Sönmez, 2019). Nota-se que apenas uma pequena fração da creatina ultrapassa a barreira hematoencefálica, por meio do

CRTR, e, diante dessa dificuldade, o Sistema Nervoso Central (SNC) conta com a produção endógena de creatina (Andres *et al.*, 2008 *apud* Parastoo *et al.*, 2020; Hanna-El-Daher; Braissant, 2016 *apud* Rossi *et al.*, 2021).

No organismo, a creatina desempenha um papel no armazenamento e no fornecimento de energia. Essa molécula se liga a um grupo fosfato, por meio da ação da enzima creatina quinase, formando a creatina fosfato; após, realiza a transferência de um grupo fosfato de alta energia para a adenosina difosfato (ADP), permitindo de forma rápida a geração da adenosina trifosfato (ATP), alimentando o ciclo de energia (Rackayova *et al.*, 2017 *apud* Aydın; Sönmez, 2019; Andres *et al.*, 2008 *apud* Parastoo *et al.*, 2020; Thurm *et al.*, 2016 *apud* Parastoo *et al.*, 2020). Esse processo de armazenamento e fornecimento de energia é crucial para tecidos com alto metabolismo, como músculos e cérebro, e sua deficiência pode causar implicações na função cognitiva (Hanna-El-Daher; Braissant, 2016 *apud* Aydın; Sönmez, 2019). A creatina também desempenha diversas funções fisiológicas, como citoproteção, osmorregulação, neurotransmissão e um papel fundamental no estresse oxidativo, agindo como um antioxidante direto e indireto (Rackayova *et al.*, 2017 *apud* Aydın; Sönmez 2019; Sakellaris *et al.*, 2006 *apud* Marques *et al.*, 2019; Turner; Byblow; Gant *apud* Marques *et al.*, 2019).

Nesse contexto, os distúrbios metabólicos congênitos que levam a deficiência de creatina são um grupo de doenças genéticas raras, que afetam a produção ou o transporte da creatina corporal. Essas alterações resultam de doenças autossômicas recessivas, que contemplam a deficiência de AGAT (SDCC tipo 1) e GAMT (SDCC tipo 2), mas também de um distúrbio ligado ao X, a deficiência do CRTR (Mercimek-Andrews *et al.*, 1993 *apud* Bahl *et al.*, 2020).

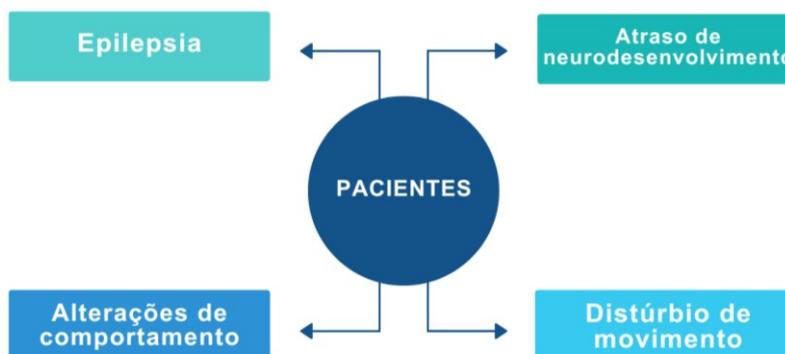
A SDCC tipo 2 resulta de mutações no gene que codifica a enzima GAMT, localizado no cromossomo 19p13.3 (Stöckler *et al.*, 1994 *apud* Mulik; Mercimek-Andrews, 2023). A tradução desse erro genético é vista na deficiência da conversão de GAA em creatina, pois essa reação é catalisada pela enzima GAMT. Portanto, nota-se que a deficiência de GAMT está relacionada não apenas aos níveis baixos de creatina, como também aos níveis elevados de GAA (Caldeira *et al* 2005 *apud* Adriano *et al.*, 2022; Schulze, 2003 *apud* Khoja *et al.*, 2022).

Ademais, é fundamental compreender as repercussões dos níveis elevados de GAA no organismo. Tendo em vista que sua atividade inibe a ação de enzimas cruciais para a geração de energia no SNC, compreende-se que a sua elevação está relacionada com déficits energéticos e sobrecarga oxidativa (Ostojic; Stojanovic; Olcina, 2015 *apud* Marques *et al.*, 2019; Zugno *et al.*, 2007 *apud* Marques *et al.*, 2019). O acúmulo dessa substância faz com que as células da glia produzam fatores neurotóxicos, gerando alterações da homeostase glutamatérgica e sináptica, auxiliando, assim, na progressão da doença e no comprometimento neuropsicomotor (Pacher; Beckman; Liaudet, 2007 *apud* Marques *et al.*, 2019; Glass, *et al.*, 2010 *apud* Marques *et al.*, 2019).

5.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A SDCC tipo 2 apresenta-se de forma inespecífica e as suas manifestações clínicas são comuns às demais etiologias da SDCC, assim como a outras doenças com alterações neuropsicomotoras (Bahl *et al.*, 2020). Nesse contexto, destacam-se a presença de epilepsia, deficiência intelectual, atrasos no neurodesenvolvimento (especialmente do domínio de linguagem), distúrbios do movimento e alterações comportamentais.

Figura 2- Principais manifestações clínicas da SDCC



Fonte: Elaborado pelas autoras (2024).

No caso da paciente em questão, a crise tônico-clônica generalizada e afebril, iniciada aos 18 meses, foi o evento que alarmou os responsáveis a procurar atendimento médico especializado. Rossi e outros autores (2021) mencionam que o mesmo

paciente pode experimentar diferentes formas de epilepsia, seja por meio de crises tônico-clônicas generalizadas, mioclônicas ou de queda; além de crises de ausência. Vê-se que a paciente também apresentou mais tarde mioclonias e crises de ausência. Em adição, a literatura sugere que os pacientes apresentam, com frequência, epilepsia precoce e a resistente à terapia medicamentosa (Aydın; Sönmez, 2019).

O atraso intelectual, por sua vez, é um dos sintomas mais frequentes e apresenta intensidade variável (Khaikin *et al.*, 2018, *apud* Mulik; Mercimek-Andrews, 2023). A mãe da paciente notou dificuldades de aprendizado no período de 2 a 6 anos de idade, mas não detalhou as dificuldades em questão. Com relação aos atrasos de neurodesenvolvimento, eles são perceptíveis desde o primeiro ano de vida e o prejuízo no domínio de linguagem é o mais evidente. Muitos pacientes não são capazes de emitir palavras com sentido ou possuem vocabulário bastante restrito (Khoja *et al.*, 2022). Em nosso caso, a mãe afirmou que a paciente foi capaz de verbalizar palavras a partir de 4 anos e 8 meses; e frases curtas a partir de 8 anos de idade, achados clínicos que são compatíveis com a literatura.

Entre os distúrbios do movimento, o neurologista identificou na paciente a presença de hipercinesia. As alterações motoras ocorrem com menos frequência em relação a epilepsia e ao atraso intelectual; e consistem, majoritariamente, em manifestações extrapiramidais, incluindo hipercinesia, distonia, ataxia, coreia, atetose, balismo, tremor e movimentos estereotipados (Aydın; Sönmez, 2019; Khaikin *et al.*, 2018, *apud* Mulik; Mercimek-Andrews, 2023; Rossi *et al.*, 2021). Além disso, para Rossi e outros autores (2021, p. 3, tradução nossa¹) “O transtorno comportamental é frequentemente associado à deficiência de GAMT, consistindo principalmente em características autistas, hiperatividade e comportamento agressivo e autolesivo”. Durante a consulta com o neurologista foi identificada a hiperatividade; e, de acordo com o relato materno durante a consulta com nutróloga, a paciente também apresenta comportamento autístico.

¹ No original: Behavioral disorder is frequently associated with GAMT deficiency, mainly consisting of autistic features, hyperactivity, and aggressive and self-injurious behavior..

5.3 DIAGNÓSTICO

Apesar de a SDCC tipo 1 e tipo 2, bem como a deficiência do transportador CRTR, possuírem apresentação clínica muito semelhante, as mutações genéticas determinam diferentes alterações bioquímicas nos tecidos e fluidos corporais, como urina, plasma e líquido cefalorraquidiano (Bahl *et al.*, 2020).

No caso da deficiência de GAMT, o marco bioquímico seria o baixo nível de creatina e creatinina, concomitante à elevação de GAA (Bahl *et al.*, 2020; Gordon, 2010 *apud* Aydın; Sönmez, 2019). Por sua vez, a deficiência de AGAT cursa com o GAA normal ou baixo, além de creatina e creatinina reduzidas (Mercimek-Andrews *et al.*, 2022 *apud* Mulik; Mercimek-Andrews, 2023). Finalmente, na deficiência do transportador CRTR, os pacientes apresentam níveis plasmáticos normais de GAA e creatina, mas a creatina e a relação creatina/creatinina estão elevadas na urina (Bahl *et al.*, 2020; Yoganathan *et al.*, 2020). Diante disso, foram desenvolvidos diferentes métodos para medir esses marcadores bioquímicos, com o objetivo de usá-los como parâmetros em testes de triagem. Bahl e outros autores (2020) propõem um painel do metabolismo de creatina para triagem de SDCC, por meio da dosagem de GAA, creatina e creatinina na urina.

Diante da suspeita de SDCC, também pode ser realizado o estudo cerebral com a espectroscopia de ressonância magnética de prótons (H-MRS), que se torna vantajosa, pois consiste em um exame não invasivo para avaliar o metabolismo (Rossi *et al.*, 2021). Nos pacientes acometidos pela SDCC tipo 2, o exame evidenciou um pico de creatina muito diminuído ou ausente (van de Kamp *et al.*, 2014 *apud* Mulik; Mercimek-Andrews, 2023; Stockler-Ipsiroglu *et al.*, 2013 *apud* Rossi *et al.*, 2021; Mercimek-Andrews; Salomons, 2015 *apud* Rossi *et al.*, 2021). No entanto, Aydın e Sönmez (2019, p. 95, tradução nossa²) mencionam que “Baixos níveis de creatina no cérebro detectados por MRS³ podem ser usados no diagnóstico in vivo dessas condições, mas não podem diferenciar os tipos de CDS⁴”.

² No original: Low creatine levels in brain as detected by MRS may be used in vivo diagnosis of these conditions, but it cannot differentiate the types of CDS.

³ MRS significa em inglês “magnetic resonance spectroscopy”.

⁴ CDS significa em inglês “creatine deficiency syndromes”.

Ainda, a ressonância magnética cerebral dos pacientes com deficiência de GAMT pode ser normal ou apresentar alterações inespecíficas (Khaikin *et al.*, 2018 *apud* Mulik; Mercimek-Andrews, 2023; Mercimek-Mahmutoglu *et al.*, 2006 *apud* Mulik; Mercimek-Andrews, 2023; Khaikin *et al.*, 2018, *apud* Rossi *et al.*, 2021; Leuzzi *et al.*, 2000 *apud* Rossi *et al.*, 2021; Mercimek-Mahmutoglu *et al.*, 2012 *apud* Rossi *et al.*, 2021). Com relação ao EEG, segundo Rossi e outros autores (2021, p. 2, tradução nossa⁵), “No GAMT-D⁶, nenhum padrão típico de eletroencefalografia (EEG) foi definido”. No caso de nossa paciente, a ressonância de crânio e o EEG foram inespecíficos.

Assim, o painel do metabolismo de creatina e a H-MRS permitem fortalecer a hipótese diagnóstica, mas é necessária a confirmação genética da síndrome (Bahl, *et al.*, 2020). No caso de nossa paciente, não houve essa triagem e o diagnóstico ocorreu aos 11 anos de idade, por meio do painel de epilepsias, que identificou mutações no gene GAMT. Vale mencionar que somente o conhecimento da mutação não torna possível estabelecer uma relação de gravidade com as manifestações da síndrome (Khaikin *et al.*, 2018 *apud* Yoganathan *et al.*, 2020). Mulik e Mercimek-Andrews (2023) recomendam que em casos como esse, no qual a investigação diagnóstica partiu do teste genômico, recomenda-se a dosagem de GAA na urina e no plasma, além da realização da espectroscopia cerebral, para estabelecer a gravidade da variante no gene. Nossa paciente ainda não teve a oportunidade de realizar essas dosagens.

Por fim, a deficiência de GAMT apresenta a possibilidade de ser incluída nos testes de triagem neonatal, por meio da dosagem de GAA no sangue seco (Pasquali *et al.*, 2014 *apud* Narayan, *et al.*, 2020).

5.4 TRATAMENTO

O tratamento objetiva reduzir os distúrbios comportamentais, intelectuais e motores, além de prevenir agravos futuros, através da prevenção de convulsões e possível aumento da mielinização do sistema nervoso central (Rosko *et al.*, 2023; Nanto-Salonen *et al.*, 1999 *apud* UPTODATE, 2024). Para atingir esses objetivos, além dos

⁵ No original: In GAMT-D, no typical electroencephalography (EEG) pattern has been defined.

⁶ GAMT-D significa em inglês “guanidinoacetate methyltransferase deficiency”

medicamentos para controle dos sintomas neuropsicomotores, utiliza-se de suplementos nutricionais e restrição dietética, conforme foi implementado para a nossa paciente.

O princípio do tratamento consiste no aumento dos níveis cerebrais de creatina, por meio da suplementação de doses de 400 a 800 mg/kg/dia. É apontado por Rosko e outros autores (2023), em seu estudo com camundongos, que ao atingir a quantidade adequada dessa substância, ocorre a ampliação do número de oligodendrócitos e a otimização da remielinização celular, colaborando para a melhora clínica. Tendo em vista que a creatina tem importante papel como um antioxidante direto e indireto, essa substância foi associada à redução da neuroinflamação (Marques *et al.*, 2019). Ademais, Stockler-Ipsiroglu e outros autores (2014) observaram que, com o decorrer do tratamento, os níveis de creatina cerebral aumentam, em contraposição à redução sérica, urinária e líquórica dos níveis de GAA, com melhora ou estabilização dos sintomas neuropsicomotores.

Outra medida recomendada é a suplementação de ornitina, administrada em doses de 400-800 mg/kg/dia, com a finalidade de reduzir os níveis de GAA nos tecidos e fluidos, por meio da inibição competitiva da AGAT (Sinclair *et al.*, 2016 *apud* UPTODATE, 2024; Nanto-Salonen *et al.*, 1999 *apud* UPTODATE, 2024; Khaikin *et al.*, 2018 *apud* UPTODATE, 2024). Com esse mesmo objetivo, a restrição de arginina na dieta também pode ser adotada, contudo sua eficácia foi variável nos estudos (Sinclair *et al.*, 2016 *apud* UPTODATE, 2024; Nanto-Salonen *et al.*, 1999 *apud* UPTODATE, 2024). No relato apresentado, foi realizada a suplementação com 2 cápsulas de 500 mg de creatina de 12/12h, 1 cápsula de ornitina 800 mg 12/12h e 2 cápsulas de carnitina 500 mg de 12/12h. Somado a isso, foi realizada a troca do leite de vaca pelo leite de arroz e orientada a dieta sem glúten, visando redução da concentração de arginina sérica e otimização do quadro neurológico. Após o início da terapia proposta pela nutróloga, foram observadas melhorias nos domínios da atenção e linguagem, contribuindo para um cenário de maior autonomia e liberdade individual. Ademais, a paciente se manteve sem crises convulsivas por 1 ano, com redução significativa da frequência das crises atualmente.

Por fim, para melhor controle de sintomas, o acréscimo de medicamentos foi fundamental no manejo de queixas neurológicas da paciente, fazendo-se necessário,

portanto, o acompanhamento com neurologista. No caso exposto, em complementação à suplementação nutricional, foram usados medicamentos para o controle das crises convulsivas e dos sintomas de agitação e hiperatividade.

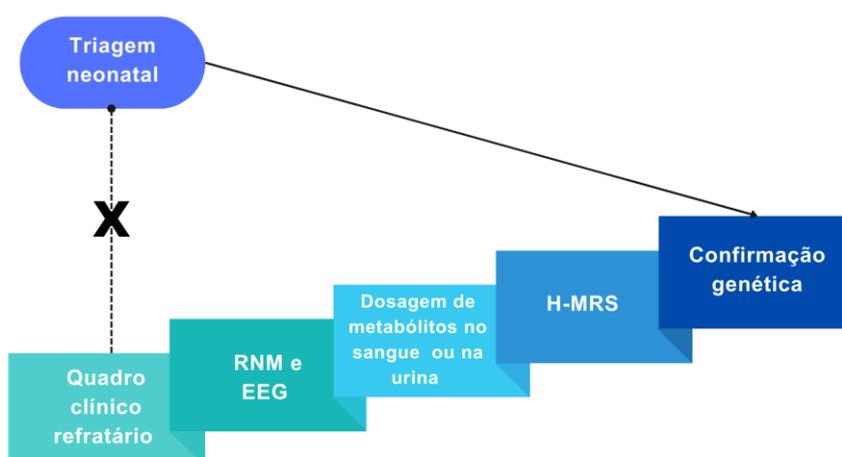
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SDCC tipo 2 é uma condição rara com sinais e sintomas diversos. A sua infrequência, associada à clínica inespecífica, configuram um diagnóstico desafiador. No caso da paciente em questão, a carência de mais informações relativas ao período dos primeiros 6 anos de vida dificultou o reconhecimento de todos os atrasos no neurodesenvolvimento ou da regressão de marcos, bem como de outras manifestações clínicas comuns aos pacientes com a síndrome.

Ainda, apesar do início tardio do tratamento proposto pela nutróloga, observou-se uma melhora clínica notável, especialmente nos domínios da linguagem e atenção. Esses achados são compatíveis com a literatura existente, que evidencia a frequente melhora ou estabilização clínica dos pacientes com deficiência de GAMT que recebem a suplementação nutricional.

Nesse cenário, torna-se possível compreender a importância do diagnóstico e da intervenção precoce para oferecer a melhoria da qualidade de vida dos pacientes afetados. Por fim, a inclusão da SDCC tipo 2 em testes de triagem neonatal é possível de ser realizada e, futuramente, pode ser incorporada no protocolo nacional, ampliando as oportunidades de diagnóstico precoce e intervenção adequada.

Figura 3- Fluxograma de investigação da SDCC



Fonte: Elaborado pelas autoras (2024)

REFERÊNCIAS

- ADRIANO, Enrico *et al.* Effects of Delivering Guanidinoacetic Acid or Its Prodrug to the Neural Tissue: Possible Relevance for Creatine Transporter Deficiency. **Brain Sciences**, v. 12, n. 1, p. 85, 7 jan. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/brainsci12010085>. Acesso em: 21 jul. 2024.
- AYDIN, Halil İbrahim; SÖNMEZ, Fatma Müjgan. A novel mutation in two cousins with guanidinoacetate methyltransferase (gamt) deficiency presented with autism. **The Turkish Journal of Pediatrics**, v. 61, n. 1, p. 92, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.24953/turkjped.2019.01.014>. Acesso em: 15 set. 2024.
- BAHL, Shalini *et al.* Urine creatine metabolite panel as a screening test in neurodevelopmental disorders. **Orphanet J Rare Dis**, v. 15, n. 1, p. 339, Dec. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01617-z>. Acesso em: 19 maio 2023.
- BIANCHI, Marzia *et al.* Engineering new metabolic pathways in isolated cells for the degradation of guanidinoacetic acid and simultaneous production of creatine. **Molecular Therapy: Methods & Clinical Development**, v. 25, p. 26-40, Feb. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2022.02.007>. Acesso em: 19 maio 2023.
- KHOJA, Suhail *et al.* Gene therapy for guanidinoacetate methyltransferase deficiency restores cerebral and myocardial creatine while resolving behavioral abnormalities. **Molecular Therapy: Methods & Clinical Development**, v. 25, p. 278-296, Jun. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2022.03.015>. Acesso em: 19 maio. 2023.
- MARQUES, Eduardo Peil *et al.* Cross-talk between guanidinoacetate neurotoxicity, memory and possible neuroprotective role of creatine. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1865, n. 11, p. 165529, nov. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.08.005>. Acesso em: 19 jul. 2024.
- MULIK, Cristal; MERCIMEK-ANDREWS, Saadet. Creatine Deficiency Disorders: Phenotypes, Genotypes, Diagnosis, and Treatment Outcomes. **Turkish Archives of Pediatrics**, v. 58, n. 2, p. 129-135, mar. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.5152/turkarchpediatr.2023.23022>. Acesso em: 19 maio. 2023.
- NARAYAN, Vinu *et al.* Case series of creatine deficiency syndrome due to guanidinoacetate methyltransferase deficiency. **Annals of Indian Academy of Neurology**, p. 0, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.4103/aian.aian_367_18. Acesso em: 15 set. 2024.
- ORPHANET. **Orphanet: Uma base de dados on-line de doenças raras e medicamentos órfãos.** Guanidinoacetate methyltransferase deficiency., c2014. Disponível em: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=1726. Acesso em: 4 out. 2023.

ROSSI, Luigia *et al.* Intellectual Disability and Brain Creatine Deficit: Phenotyping of the Genetic Mouse Model for GAMT Deficiency. **Genes (Basel)**, v. 12, n. 8, p. 1201, aug. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/genes12081201>. Acesso em: 19 mai. 2023.

ROSKO, Lauren M. *et al.* Development/Plasticity/Repair Cerebral Creatine Deficiency Affects the Timing of Oligodendrocyte Myelination. **The Journal of Neuroscience**, p. 1143–1153, 2 fev. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2120-21.2022>. Acesso em: 19 jul. 2024.

ROSTAMI, Parastoo *et al.* Primary creatine deficiency syndrome as a potential missed diagnosis in children with psychomotor delay and seizure: case presentation with two novel variants and literature review. **Acta Neurologica Belgica**, v. 120, n. 3, p. 511-516, 20 jun. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13760-019-01168-6>. Acesso em: 21 jul. 2024.

STOCKLER-IPSIROGLU, Sylvia *et al.* Guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency: Outcomes in 48 individuals and recommendations for diagnosis, treatment and monitoring. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 111, n. 1, p. 16-25, jan. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.10.018>. Acesso em: 19 jul. 2024.

UPTODATE. **Congenital disorders of creatine synthesis and transport.** Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/congenital-disorders-of-creatine-synthesis-and-transport/print?search=guanidinoacetate+methyltransferase>. Acesso em: 19 jul. 2024.

YOGANATHAN, Sangeetha *et al.* Guanidinoacetate Methyltransferase (GAMT) deficiency, a cerebral creatine deficiency syndrome: A rare treatable metabolic disorder. **Annals of Indian Academy of Neurology**, p. 0, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.4103/aian.aian_172_19. Acesso em: 15 set. 2024.

APÉNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

Sua filha _____ está sendo convidada a participar, como voluntária, de um estudo do tipo Relato de Caso. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que a senhora não consiga entender, converse com o pesquisador responsável pelo estudo ou com um membro da equipe desta pesquisa para esclarecê-los. A proposta deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) é fornecer explicações sobre o projeto de pesquisa e solicitar a sua permissão para que os dados obtidos sejam publicados em meios científicos como revistas, congressos e/ou reuniões científicas de profissionais da saúde ou afins. Esse tipo de estudo é importante porque destaca alguma situação incomum ou fato inusitado do comportamento de uma doença.

A pesquisa em questão é intitulada "A SÍNDROME DA DEFICIÊNCIA DE CREATINA CEREBRAL: APRESENTAÇÃO DE UM CASO DE DEFICIÊNCIA DE GAMT E REVISÃO DE LITERATURA", sob a responsabilidade de Paula Campos Perim. O objetivo desta pesquisa é relatar o caso de sua filha e relacionar com outras evidências existentes na literatura científica, visto que essa síndrome é rara (<1/1.000.000). Assim, torna-se de grande importância no cenário acadêmico o compartilhamento das informações obtidas acerca das manifestações clínicas, do diagnóstico e do tratamento.

Caso a senhora aceite a participação de sua filha nesse relato de caso, o procedimento envolvido será a consulta ao prontuário, com posterior coleta de dados. É importante mencionar que a descrição do caso envolve o risco de quebra de confidencialidade. Para minimizar esse risco, nenhum dado que possa identificar a sua filha, como nome, codinome, iniciais, registros individuais, informações postais, números de telefones, endereços eletrônicos, fotografias, figuras, características morfológicas (partes do corpo), entre outros, serão utilizadas sem a sua autorização. Ademais, vale ressaltar que não haverá despesas aos participantes da pesquisa, porém é garantido ao participante o ressarcimento caso estas ocorram, ficando garantido também o direito de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Por fim, destacamos que este estudo não implicará em benefício direto ao participante. Contudo, a partir da descrição do caso, esperamos contribuir com a ampliação do conhecimento científico acerca dessa síndrome rara. Dessa forma, as condutas médicas poderão ser aperfeiçoadas e outros pacientes beneficiados no futuro.

A participação de sua filha neste relato de caso é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso a senhora decida por não autorizar ou ainda desistir e retirar seu consentimento durante a realização do trabalho, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou poderá vir a receber em relação aos cuidados com sua filha.

Rubrica do participante/responsável

Rubrica do pesquisador responsável

ESCLARECIMENTO DE DÚVIDAS :

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa ou para relatar algum problema, você poderá contatar as pesquisadoras Paula Campos Perim pelo telefone (27) 98122-5007; Patricia Casagrande Dias de Almeida pelo telefone (27) 99249-0518; Elisa Maria Vieira de Araujo pelo telefone (27) 99856-5480; Ana Clara Santos Almeida pelo telefone (28) 99962-2066; Beatriz Contarini Peluzzo Moares pelo telefone (27) 99618-1963; ou no endereço Av. N. S. da Penha, 2190, Santa Luiza – Vitória – ES – 29045-402. Você também pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Ciências da Saúde- EMESCAM (CEP/EMESCAM) através do telefone (27) 3334-3586, e-mail comite.etica@emescam.br ou correio: Av. N. S. da Penha, 2190, Santa Luiza – Vitória – ES – 29045-402. O CEP/ EMESCAM tem a função de analisar projetos de pesquisa visando à proteção dos participantes dentro de padrões éticos nacionais e internacionais. Seu horário de funcionamento é de segunda a quinta-feira das 13:30h às 17h e sexta-feira, das 13:30h às 16h.

Declaro que fui verbalmente informada e esclarecida sobre o presente documento, entendendo todos os termos acima expostos, e que voluntariamente aceito que meu filho/a participe deste estudo. Também declaro ter recebido uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de igual teor, assinada e rubricada em todas as páginas, por mim e pelo(a) pesquisador(a) principal ou seu representante.

Vitória, _____ de 2023.

Participante da pesquisa/Responsável legal

Na qualidade de pesquisador responsável pela pesquisa "A SÍNDROME DA DEFICIÊNCIA DE CREATINA CEREBRAL: APRESENTAÇÃO DE UM CASO DE DEFICIÊNCIA DE GAMT E REVISÃO DE LITERATURA", eu, Dra. Paula Campos Perim, declaro ter cumprido as exigências do(s) item(s) IV.3 e IV.4 (se pertinente), da Resolução CNS 466/12, a qual estabelece diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

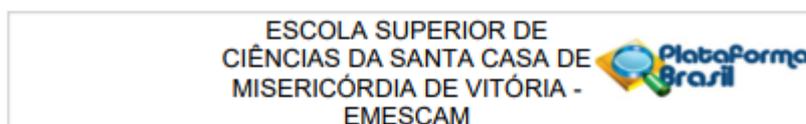
Pesquisador responsável

Rubrica do participante/responsável

Rubrica do pesquisador responsável

ANEXOS

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: A SÍNDROME DA DEFICIÊNCIA DE CREATINA CEREBRAL: APRESENTAÇÃO DE UM CASO DE DEFICIÊNCIA DE GAMT E REVISÃO DE LITERATURA

Pesquisador: PAULA CAMPOS PERIM

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 74809823.9.0000.5065

Instituição Proponente: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.479.618

Apresentação do Projeto:

A creatina é uma substância de alto valor metabólico e energético no organismo humano e necessita de ser adquirida pela dieta e sintetizada para um adequado funcionamento neuropsicomotor. Nesse cenário, a Síndrome da Deficiência de Creatina Cerebral (SDCC) advém da deficiência de fatores envolvidos na biossíntese de creatina e corresponde a uma condição rara com manifestação clínica diversa. Contudo, apesar do diagnóstico ser desafiador, apresenta a possibilidade de tratamento precoce e minimização das suas consequências.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Relatar o caso de uma paciente pediátrica portadora da Síndrome da Deficiência de Creatina Cerebral com origem na deficiência da guanidinoacetato metiltransferase (GAMT).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: A execução da pesquisa tende a ocorrer sem grandes entraves e riscos, visto que se trata de um estudo observacional. Contudo, considerando que os documentos são sigilosos, entendemos que em caso de quebra de confidencialidade, podem ocorrer danos ao participante. Para evitar esse efeito, será realizada, antecedendo a revisão de prontuário, uma conversa explicativa sobre a pesquisa em questão, informando que o responsável legal terá livre escolha

Endereço: EMESCAM, Av. N.S.da Penha 2190			
Bairro: Bairro Santa Luiza	CEP: 29.045-402		
UF: ES	Município: VITORIA		
Telefone: (27)3334-3586	Fax: (27)3334-3586	E-mail: comite.etica@emescam.br	

**ESCOLA SUPERIOR DE
 CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
 MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -
 EMESCAM**


Continuação do Parecer: 6.479.618

para permitir ou não a participação da criança no projeto. Uma vez escolhido participar, a coleta de dados somente ocorrerá

se Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) for devidamente assinado pelo responsável legal. Os pesquisadores se comprometem a seguir a Lei Nacional de Proteção de Dados do Brasil, de modo que a identidade do participante seja mantida em sigilo.

Benefícios:

Destacamos que o estudo não implicará em benefício direto ao participante. Contudo, a partir da descrição do caso, almejamos contribuir com a ampliação do conhecimento científico acerca dessa síndrome rara. Dessa forma, as condutas médicas poderão ser aperfeiçoadas e outros pacientes beneficiados no futuro.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo observacional do tipo relato de caso cujas informações serão obtidas por meio da revisão de prontuário; em adição, será empreendida uma revisão de literatura acerca do tema. O projeto atende todos os requisitos do ponto de vista ético.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Trata-se de um TCC de graduação em medicina da EMESCAM. Não foi anexado TALE pois a paciente não tem condição cognitiva para tal.

Demais termos, Ok.

Recomendações:

Aprovação

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado por decisão do CEP. Conforme a norma operacional 001/2013:

- riscos ao participante da pesquisa deverão ser comunicados ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- ao final de cada semestre e ao término do projeto deverá ser enviado relatório ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- mudanças metodológicas durante o desenvolvimento do projeto deverão ser comunicadas ao CEP por meio de emenda via Plataforma Brasil.

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190	CEP: 29.045-402
Bairro: Bairro Santa Luiza	
UF: ES	Município: VITORIA
Telefone: (27)3334-3586	Fax: (27)3334-3586
	E-mail: comite.efca@emescam.br

ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -
EMESCAM



Continuação do Parecer: 6.473.618

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_2223854.pdf	09/10/2023 11:27:39		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetedetalhado.pdf	09/10/2023 11:26:57	PAULA CAMPOS PERIM	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	09/10/2023 11:23:46	PAULA CAMPOS PERIM	Aceito
Outros	cartadeanuencia.pdf	09/10/2023 10:58:15	PAULA CAMPOS PERIM	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	09/10/2023 10:57:46	PAULA CAMPOS PERIM	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

VITÓRIA, 31 de Outubro de 2023

Assinado por:
rubens josé loureiro
(Coordenador(a))

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190
Bairro: Bairro Santa Luiza **CEP:** 29.045-402
UF: ES **Município:** VITÓRIA
Telefone: (27)3334-3586 **Fax:** (27)3334-3586 **E-mail:** comite.etica@emescam.br

ANEXO B – PAINEL DE EPILEPSIAS

Exame: Painel de Epilepsias

Resultado

Diagnóstico: Deficiência cerebral de creatina 2 (OMIM # 612736)

Gene	Posição	Varição	Consequência	Cópias	
GAMT	chr19:1.398.980	C > T	p.Cys169Tyr ENST00000252288	Heterozigose (1 cópia)	5
GAMT	chr19:1.401.418	C > G	p.Trp20Ser ENST00000252288	Heterozigose (1 cópia)	5

5 Patológico

Comentários

A análise molecular por sequenciamento de nova geração foi realizada para identificar a presença de variantes potencialmente patogênicas nos genes listados.

Foram identificadas duas variantes em heterozigose no gene GAMT (Guanidinoacetate N-Methyltransferase, OMIM* 601240):

Responsável: Dr. Fernando Kok - CRM-SP 32.255
Responsável Técnico: Dr. Fernando Kok - CRM-SP 32.255
Laudo elaborado de acordo com RDC 302/2005 ANVISA.

Mendelics Análise Genômica | CRM-SP 955.471 | Rua Cubatão, 86, cj. 1602
Paraíso, São Paulo, Brasil | CEP 04013-000 | Tel: +55 (11) 5096 6001 | mendelics.com

Página 1 de 3

ANEXO C – RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CRÂNIO

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO CRÂNIO

I. CLÍNICA:

Hiperamonemia? Paciente com deficiência de creatina (erro inato do metabolismo), evoluindo com torpor, sem causas infecciosas, EEG com encefalopatia grave, sem atividade epilética.

TÉCNICA:

Exame realizado em aparelho de alto campo (1,5T) com técnica apropriada, nos planos coronal, sagital e axial, antes e após a administração endovenosa do gadolínio, com especial interesse no estudo dos hipocampos.

ANÁLISE:

Parênquima encefálico com intensidade de sinal normal em todas as sequências realizadas.

Sistema ventricular supra e infra-tentorial de volume e topografia usuais.

Sulcos, fissuras e cisternas cerebrais com amplitude mantida.

Tronco cerebral e cerebelo com morfologia e intensidade de sinal normais.

O corpo caloso é bem formado e apresenta-se de aspecto habitual.

Linha média centrada.

Ausência de coleções hemorrágicas intra ou extra-axiais.

Sela turca e hipófise sem alterações apreciáveis nas sequências realizadas para o encéfalo.

Sistema carotídeo e vértebro-basilar de configuração e "flow void" usuais, segundo critério Spin-eco.

Ausência de impregnação patológica pelo meio de contraste paramagnético ou sinais de restrição à difusão passiva da água.

PARECER:

Ressonância magnética do crânio dentro dos padrões da normalidade.