

# NÍVEL DE INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL EM INDIVÍDUOS COM AMILOIDOSE HEREDITÁRIA

## LEVEL OF FUNCTIONAL INDEPENDENCE IN INDIVIDUALS WITH HEREDITARY AMYLOIDOSIS

Nailah Bomfim de Jesus<sup>1</sup>; Luiza Rodrigues Carrera<sup>2</sup>; Juliana Marcelino Pimentel<sup>3</sup>; Marcela Costa Câmara<sup>4</sup>; Jemima Araújo da Silva Batista<sup>5</sup>; Celso Nascimento de Almeida<sup>6</sup>; Cristiane Maria Carvalho Costa Dias<sup>7</sup>; Francisco Tiago Oliveira de Oliveira<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Acadêmica do Curso de Fisioterapia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Bahia, Brasil. nailahjesus17.2@bahiana.edu.br ORCID:0000-0003-0230-1643

<sup>2</sup>Fisioterapeuta formada pela Universidade Salvador. Salvador, Bahia, Brasil. luiza.carrera@hotmail.com ORCID:0000-0003-2142-6417

<sup>3</sup>Acadêmica do Curso de Fisioterapia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Bahia, Brasil. julianapimentel17.2@bahiana.edu.br ORCID: 0000-0003-0482-0922

<sup>4</sup>Médica. Doutora Medicina e Saúde Humana – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Docente da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador, Bahia, Brasil.

<sup>5</sup>Médica. Doutora Medicina e Saúde Humana – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador, Bahia, Brasil.

<sup>6</sup>Profissional de educação física-Escola Bahiana de medicina e saúde pública. Salvador, Bahia, Brasil. celsoalmeida.pos@bahiana.edu.br. ORCID: 0000-0001-6231-9410

<sup>7</sup>Fisioterapeuta. Doutora em Medicina e Saúde Humana pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Docente da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador, Bahia, Brasil. cmccdias@bahiana.edu.br ORCID: 0000-0003-1944-3154.

<sup>8</sup>Fisioterapeuta. Mestre em Medicina e Saúde Pública pela Universidade Federal da Bahia (UFBA), e Docente da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador, Bahia, Brasil. francisooliveira@bahiana.edu.br ORCID: 0000-0002-2298-2493.

Autor para correspondência: nailahjesus17.2@bahiana.edu.br

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** a Amiloidose Hereditária é uma patologia rara, de cunho neurodegenerativo. Ocorre pela mutação do gene da transtirretina com início dos sintomas na fase adulta. Tem como característica a redução de força muscular dos membros inferiores, evoluindo, para os membros superiores, consequentemente poderá ter comprometimento da independência funcional. **OBJETIVO:** verificar associação do nível de independência funcional com o estadiamento da doença em indivíduos portadores da mutações no gene da transtirretina. **MATERIAIS E MÉTODOS:** estudo transversal e exploratório. Incluídos portadores da mutação do gene da TTR, idade  $\geq 18$  anos, de ambos os sexos. Excluídos aqueles com dificuldade para compreensão da escala aplicada. A avaliação do nível de independência funcional foi por meio do Índice de Barthel

Modificado (IBM). Para análise cruzada de IBM e estágio da doença realizou-se o teste qui quadrado. O nível de significância foi 5%. Projeto aprovado pelo Comitê de Ética - CAAE: 99452818.9.0000.5544. **RESULTADOS:** a amostra foi composta por 29 indivíduos em sua maioria do sexo masculino (51,7%) com média de idade de 54,3±13,4 anos, a média de IMC 25,1±5,9 Kg/m<sup>2</sup>. As mutações genéticas mais frequentes foram Val50Met (41,3%) e Ile127Val (24,1%), 72,2% dos pacientes foram agrupados no estágio 01 da patologia. Os pacientes sintomáticos representaram 62,1% da amostra, 17 (62,1%) apresentavam independência total e 2 (6,8%) apresentou dependência severa. Houve diferença significativa na análise cruzada entre IBM e estágio da doença com  $p = <0,01^*$ . **CONCLUSÃO:** nessa amostra analisada foi observado que os portadores de amiloidose hereditária são classificados como totalmente independentes no Índice de Barthel Modificado. Ademais, foi observado associação significativa em relação ao estágio da doença.

**PALAVRAS-CHAVE:** Amiloidose Hereditária, independência funcional, funcionalidade.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Hereditary Amyloidosis is a rare hereditary condition, of a neurodegenerative nature. It occurs by mutating the transthyretin gene with onset of symptoms in adulthood. Its characteristic is the reduction of muscle strength of the lower limbs, evolving to the upper limbs, consequently it may have impaired functional independence. **OBJECTIVE:** to verify the association of the level of functional independence with the stage of the disease in individuals with mutations in the transthyretin gene. **MATERIALS AND METHODS:** cross-sectional and exploratory study. Including carriers of the TTR gene mutation, age  $\geq 18$  years, of both sexes. Excluding those with difficulty in understanding the applied scale. The level of functional independence was assessed using the Modified Barthel Index (IBM). For cross-analysis of IBM and stage of the disease, the chi-square test was performed. The level of significance was 5%. Project approved by the Ethics Committee - CAAE: 99452818.9.0000.5544. **RESULTS:** the sample consisted of 29 individuals, mostly male (51.7%) with a mean age of 54.3±13.4 years, mean BMI 25.1±5.9 kg/m<sup>2</sup>. The most frequent genetic mutations were Val50Met (41.3%) and Ile127Val (24.1%), 72.2% of patients were grouped in stage 01 of the pathology. Symptomatic patients represented 62.1% of the sample, 17 (62.1%) had complete independence and 2 (6.8%) had severe dependence. There was a significant difference in the cross-analysis between IBM and disease stage with  $p = <0.01^*$ . **CONCLUSION:** in this analyzed sample, it was observed that patients with hereditary amyloidosis are classified as totally independent in the Modified Barthel Index. In addition, a significant association was observed in relation to the stage of the disease.

**KEYWORDS:** Hereditary amyloidosis, functional independence, functionality.

## INTRODUÇÃO

A amiloidose hereditária por mutação no gene da transtirretina (TTR) é uma patologia rara, autossômica dominante, que ocorre pela deposição de fibras de amiloide nos tecidos, principalmente no sistema nervoso periférico<sup>1,2</sup>. O início dos sintomas ocorre a fase adulta e as características iniciais ocorrem nos membros inferiores, seguindo para membros superiores. A mutação mais frequente no mundo, incluindo o Brasil, é a Val50Met, entretanto mais de 100 mutações diferentes já foram descritas. Endêmica em Portugal, Japão, Suécia e no Brasil, estima-se cerca de 5 mil casos<sup>1</sup>.

A amiloidose hereditária ligada a TTR é a mais frequente dentre as amiloidoses sistêmicas. De acordo com a progressão da doença o corpo apresenta alterações sensitivas e posteriormente motoras. O comprometimento motor ocasiona uma diminuição da força muscular, caracterizando a doença como degenerativa, incapacitante e sistêmica<sup>3</sup>. Essas alterações irão influenciar diretamente no nível de independência, nas suas atividades de vida diária e instrumental, que poderá potencializar o risco de queda<sup>4</sup>.

Entretanto, nem todos os indivíduos com Amiloidose Hereditária poderão apresentar sintomas, denominados portadores assintomáticos, com isso, são possíveis ser diagnosticados a partir da presença do marcador bioquímico no soro ou através do DNA onde pode ser detectada a presença da mutação<sup>5,6</sup>. De acordo com a Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF) a funcionalidade é termo que abrange todas as funções do corpo, atividades e participação, que podem ser influenciados por fatores ambientais e pessoais, com o grau podendo modificar de acordo com o curso da condição da doença<sup>7</sup>.

Nessa pesquisa foi aplicado a Índice de Barthel Modificada (IBM), visto que avalia de maneira objetiva o nível de independência da população que apresenta disfunção neurológica, de fácil aplicação, além de avaliar os dez domínios que representam as atividades da vida diária<sup>8,9</sup>.

Apesar das implicações neurológicas dessa patologia, há poucos estudos com a proposta de investigar a independência funcional. Sendo assim, fazem-se necessárias pesquisas para que haja investigações relacionadas ao nível de independência funcional nessa população, contribuindo para o programa de reabilitação precoce. Além disso, os resultados dessa pesquisa possibilitarão o

aumento do conhecimento sobre o impacto na funcionalidade dos indivíduos portadores da amiloidose hereditária.

Pode contribuir para acompanhar a evolução funcional desses indivíduos, estimular a criação de novas intervenções nos programas de reabilitação, principalmente relacionado ao quadro funcional. Ancorada nessas proposições, este estudo objetivou verificar a associação do nível de independência funcional com o estadiamento da doença em indivíduos portadores da mutações no gene da transtirretina.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Estudo transversal de caráter descritivo e exploratório em indivíduos portadores da mutação do gene da transtirretina detectado por análise do DNA ou por meio da presença do marcador bioquímico no soro. A coleta de dados ocorreu no Centro Médico da Bahiana Saúde - Centro de Neurociências da Bahiana. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética da Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências. CAAE: 99452818.9.0000.5544. Estudo vinculado ao mestrado em Tecnologias em Saúde da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

A coleta de dados ocorreu entre setembro de 2018 e dezembro de 2020. Foram selecionados indivíduos que manifestavam a mutação no gene da TTR, com idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos, e excluídos aqueles que apresentaram dificuldades de compreensão ou execução dos testes propostos e/ou alguma contraindicação para realização dos testes, como: aneurismas, deslocamento de retina, hemoptise, angina e cirurgias recentes. Refere-se a uma amostra não probabilística de conveniência.

O estadiamento da amiloidose hereditária foi dado pela equipe de neurologia do centro de referência e foi estabelecido a partir dos sintomas apresentados pelos indivíduos, como demonstrado na Quadro 1.

**Quadro 1** - Pontuação de deficiência de neuropatia periférica<sup>10</sup>.

<b>Estágio I</b>	Distúrbios sensitivos nas extremidades, contudo a capacidade de deambulação encontra-se preservada.
<b>Estágio II</b>	Dificuldades para deambular, mas sem a necessidade de uma bengala.

<b>Estágio IIIa</b>	Necessário uma bengala ou muleta para deambulação.
<b>Estágio IIIb</b>	Necessário duas bengalas ou duas muletas para deambulação.
<b>Estágio IV</b>	Paciente confiado à cadeira de rodas ou cama.

O nível de dependência funcional foi avaliado através do Índice de Barthel Modificado. O IBM avalia de maneira objetiva o grau de independência dos pacientes, considerando dez domínios de atividade de vida diária do paciente: higiene pessoal, banho, alimentação, toalete, capacidade de subir escadas, vestuário, controle esfinteriano vesical e intestinal, capacidade de deambulação e transferência da cama para poltrona. Possui intervalo de 0 a 50, na qual classificará o paciente de totalmente dependente até o nível totalmente independente. Os resultados foram obtidos após a somatória dos pontos de cada resposta, os indivíduos foram classificados em: Dependência total (10 pontos), Dependência severa (11 a 30 pontos), Dependência moderada (31 a 45 pontos), Ligeira dependência (46 a 49 pontos) e Independência total (50 pontos)<sup>8,9</sup>.

Os indivíduos foram convidados a participarem da pesquisa, foram esclarecidos sobre os objetivos, seus riscos e benefícios e posteriormente aos que aceitaram a participação, foi assinado o Termode Consentimento Livre e Esclarecido, que garantiu as normativas éticas estabelecidas pela resolução 466/12. Logo após foi realizado a avaliação inicial.

As variáveis do estudo foram: dados sociodemográficos (sexo e idade), dados antropométricos (índice de massa corpórea), clínicos (classificação funcional, mutação genética e estágio da doença), o nível de dependência funcional (Índice de Barthel Modificado). As variáveis categóricas (sexo, estágio da doença, mutação genética e classificação do IBM) foram expressas em frequência absoluta e relativa. As variáveis numéricas, média da pontuação de IBM, IMC e idade foram expressas em média e desvio padrão.

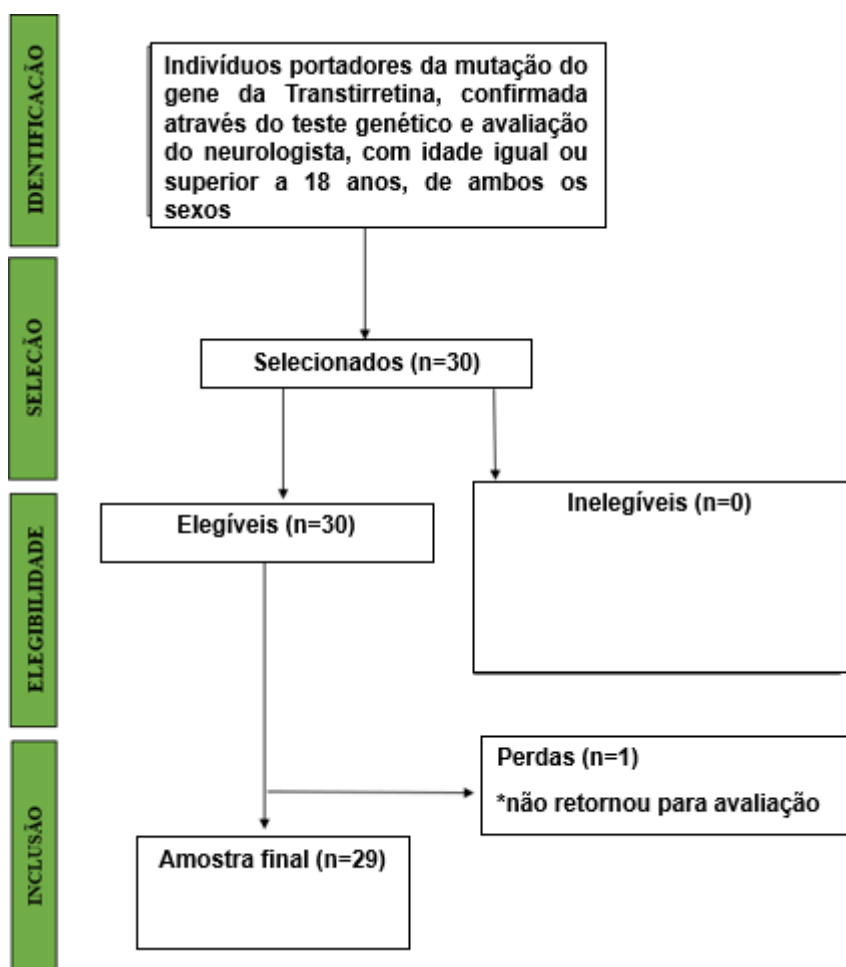
Para a análise estatística, os dados foram tabulados no software SPSS versão 14.0 para Windows. A distribuição das variáveis foi analisada através da estatística descritiva. A análise da distribuição da normalidade se deu pela estatística descritiva (média = mediana e desvio padrão < 1/2 da média), histogramas, e em caso de dúvidas utilizou-se o teste inferencial de Shapiro Wilk.

Para associar os dados descritivos estágio da doença e classificação do IBM foi utilizado o teste estatístico Qui-quadrado, quando não adequado, foi utilizado o de Fisher. Os dados estão apresentados em gráfico e tabelas. O nível considerado de significância foi  $p < 5\%$ .

## RESULTADOS

Foram selecionados 30 participantes, no período entre setembro de 2018 e dezembro de 2020, havendo perda de um paciente devido não aceitação para avaliação, conforme demonstrado no fluxograma.

**Fluxograma** – Fluxograma da amostra em indivíduos portadores da mutação no gene da transtirretina atendidos em um centro de referência de Doenças Neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2018/2020.



Na amostra estudada 51,7% são do sexo masculino, a média de idade foi de  $54,3 \pm 13,4$  anos, a média do IMC  $25,1 \pm 5,9$  kg/m<sup>2</sup>. Os pacientes sintomáticos representaram 62,1%

da amostra. As mutações genéticas mais frequentes foram Val50Met (41,3%) e Ile127Val (24,1%). 72,2% dos pacientes foram agrupados no estágio I da patologia, a maioria (62,1%) não faziam uso da medicação Tafamidis. Dos 29 indivíduos portadores da mutação no gene da transtirretina, 18 (62,1%) apresentavam independência total, apenas 2 (6,8%) participante apresentou dependência severa , como demonstrado na Tabela 2.

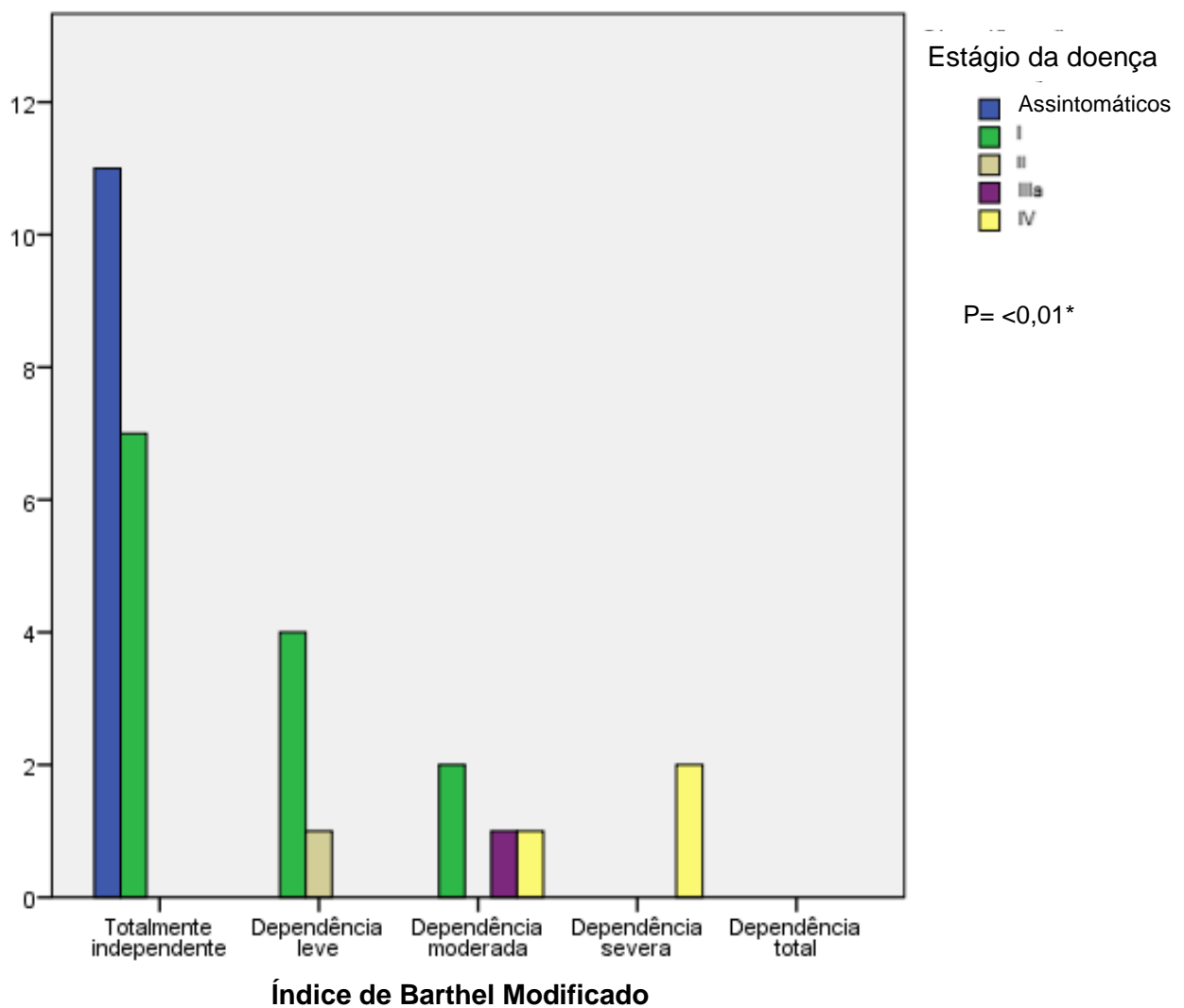
**Tabela 2** - Características demográficas, antropométricas e clínicas de indivíduos portadores da mutação no gene da transtirretina atendidos em um centro de referência de Doenças Neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2018/2020. n=29

<b>Variável analisada</b>	<b>Média±DP</b>	<b>Min-Max</b>
Idade (anos)	54,3±13,4	33-82
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	25,1±5,9	18,2-45,7
Índice de Barthel	45,8±8,3	17-50
<b>Sexo</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Masculino	15	51,7
<b>Classificação funcional</b>		
Sintomáticos	18	62,1
<b>Estágio da doença</b>		
Estágio I	13	72,2
Estágio II	1	5,5
Estágio IIIa	1	5,5
Estágio IV	3	16,6
<b>Mutação genética</b>		
Val50Met	12	41,3
Val142Ile	6	20,6
Ile127Val	8	27,6
Val50met/Val12Ile	1	3,4
GLU112Lys/HIS4_Arg5insHis	1	3,4
Val142Iso	1	3,4
<b>Medicação (Tafamidis)</b>		
Não	18	62,1
<b>Índice de Barthel modificado</b>		
Totalmente independente	18	62,1
Dependência leve	5	17,2
Dependência moderada	4	13,7
Dependência severa	2	6,8
Dependência total	-	-

IMC: Índice de Massa Corpórea

Pode-se perceber maior predomínio de indivíduos na classificação totalmente independente quando analisada a associação entre o Índice de Barthel Modificado e o estágio da doença, descrito na figura 1. Além disso, houve predomínio de indivíduos classificados no estágio inicial da doença. A análise teve resultado significativo no teste estatístico qui quadrado com  $p < 0,01^*$ .

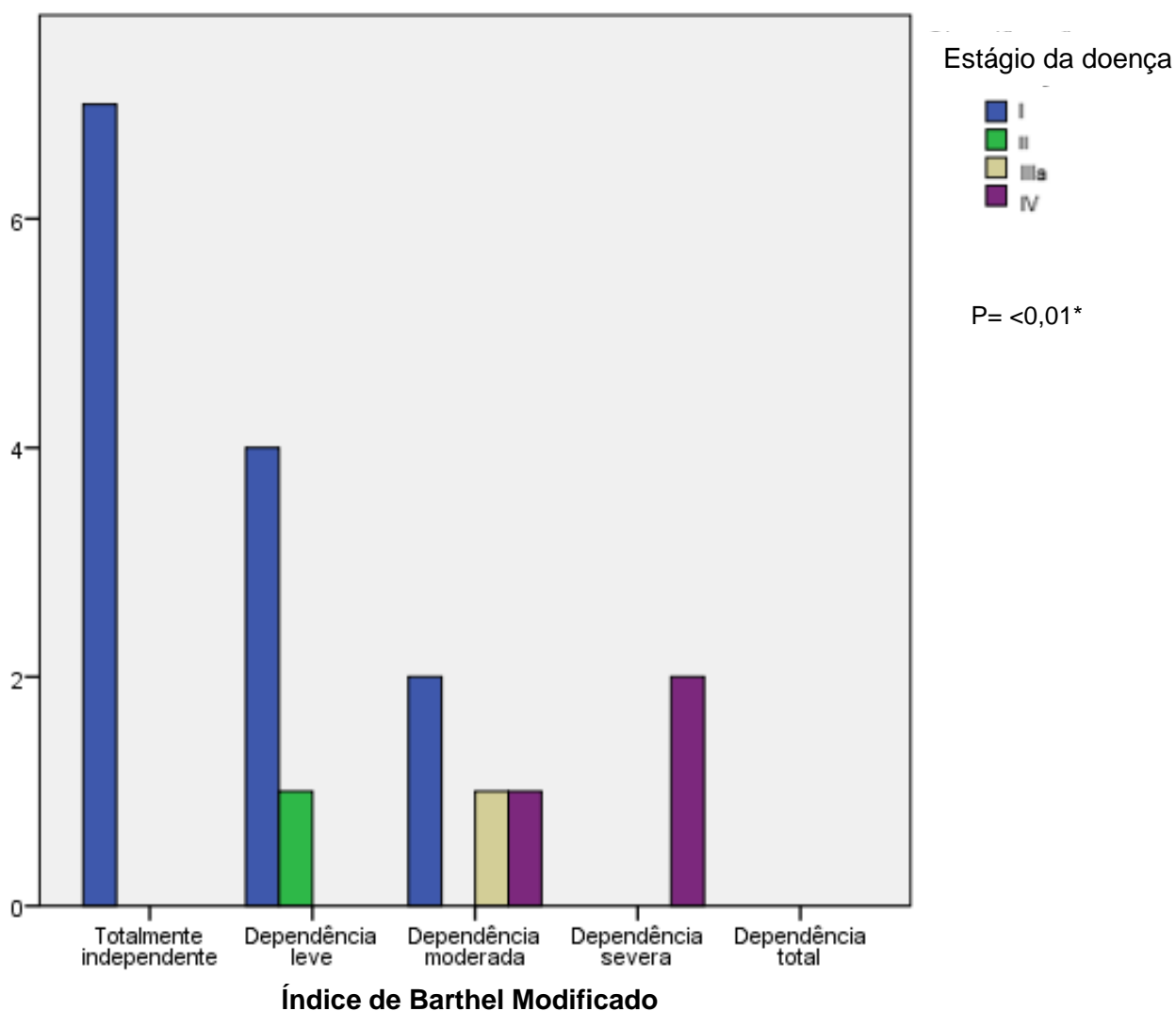
**Figura 1** – Análise cruzada de IBM com classificação da doença de indivíduos portadores da mutação no gene da transtirretina sintomáticos e assintomáticos, atendidos em um centro de referência de Doenças Neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2018/2020.  $n=29$





A figura 2 mostra o resultado da análise do IBM com a classificação da doença apenas com os indivíduos sintomáticos, demonstrando que há predomínio daqueles com sintomas leves a classificação totalmente independente. Segundo o teste qui quadrado o valor de  $p < 0,01^*$ .

**Figura 2**– Análise cruzada de IBM com estágio da doença de indivíduos portadores da mutação no gene da transtirretina sintomáticos, atendidos em um centro de referência de Doenças Neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2018/2020. n=18



## DISCUSSÃO

Observa-se nessa amostra um predomínio dos indivíduos classificados em totalmente independente, destacando que (79,3%) está no estágio inicial da doença (zero e um) além de metade desses apresentarem a mesma mutação genética (Val50met) que dentre todas as mutações têm suas características de sintomas funcionais mais leve, destacando a disautonomia cardíaca. Nesta pesquisa foi observada a associação do nível de independênciainicial com o estadiamento da doença de indivíduos com Amiloidose Hereditária, esses dados ainda não existem na literatura, tornado esta pesquisa pioneira.

Diante da ausência de estudos presentes na literatura que avaliassem a independência nessa população da pesquisa, fez-se necessário a busca por referências que avaliassem em doenças neuromusculares, que possuem mecanismo de ação, progressão e aparecimento de sintomas semelhantes à amiloidose hereditária<sup>11,12</sup>.

Dois estudos avaliaram o nível de independência funcional em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), demonstraram que esses indivíduos classificaram com dependência total, severa e leve, destacando o maior tempo de doença para os mais dependentes<sup>13,14</sup>.

Nessa pesquisa demonstram significância quando comparado os resultados do IBM com o estágio da doença. Estudos que utilizaram IBM em doenças neuromusculares como a ELA demonstraram que há uma redução do nível de independência funcional de acordo com a progressão da doença e a idade. Portanto, seguindo a base das repercussões clínicas, o estudo demonstrou maior frequência de indivíduos independentes por serem assintomáticos ou estarem no estágio inicial da patologia<sup>13,14</sup>.

Os dados apresentados permitem o conhecimento das características clínicas associadas a funcionalidade. A avaliação funcional de forma precoce auxiliará na tomada de decisões relacionadas ao tratamento e prevenção da progressão e perda de funcionalidade, além de estratégias fisioterapêuticas, com intuito de contribuir com o aumento da sobrevivência dessa população, minimizar as repercussões clínico-funcionais e psicológicas adversas determinadas por uma doença de evolução progressiva<sup>15,16</sup>.

Durante a pesquisa percebeu-se que o instrumento de avaliação não seria o mais indicado para avaliação dos indivíduos pela característica da amostra que

obteve uma distribuição assimétrica. Ao aplicá-la pôde-se constatar que a porcentagem de indivíduos que apresentaram escore máximo foi superior a 60%, o que caracteriza um elevado efeito teto do instrumento usado, justificado principalmente por ser uma população a qual grande parte foi diagnosticada precocemente e parte dela ser assintomática ou estarem no estágio inicial da doença, demonstrando poucas limitações.

Por se tratar de uma doença rara e apresentar lacunas na literatura as limitações desse estudo foi o perfil da população estudada principalmente pela não homogeneidade quanto a mutação genética e estágio da doença além de apresentar maior frequência de assintomáticos, conseqüentemente pode não representar a funcionalidade dessa população. Outra limitação foi o instrumento de avaliação da independência funcional, pois, apesar de boa aplicabilidade, foi observado que seus domínios não respondiam de forma satisfatória os objetivos. Pesquisas posteriores poderiam ser realizadas de forma longitudinal com a presença do grupo de comparação.

## **CONCLUSÃO**

Nessa amostra analisada foi observado que os portadores de amiloidose hereditária são classificados como totalmente independentes no Índice de Barthel Modificado. Ademais, foi observada associação significativa em relação ao estágio da doença.

## **REFERÊNCIAS**

1. Gertz MA. Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges. *Am J Manag Care*. 2017 Jun;23 (7 Suppl): S107-S112.
2. Associação Brasileira de Paramiloidose. Polineuropatia Amiloidótica Familiar – PAF ou Paramiloidose. 2013.
3. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, et al. Hereditary ATTR Amyloidosis: Burden of Illness and Diagnostic Challenges. *J Peripher Nerv Syst*. 2016;21(1):5-9. doi:10.1111/jns.12153
4. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):1-18. doi:10.1186/1750-1172-8-31
5. Tomás M T, Santa-Clara H, Monteiro E, Carolino E, Freire A, Barroso E "Alterações da força de preensão em portadores de polineuropatia amiloidótica familiar." 2010: 803-810.
6. de Campos Queiroz, Cavalcanti M, Coury Pedrosa R, Cardoso Berensztejn

- A. "Frequência de Envolvimento Cardiovascular na Polineuropatia Amiloidótica Familiar em Pacientes Brasileiros." 105.5 (2015): 503-509. doi:10.5935/abc.20150112
7. Organização Mundial de Saúde (OMS). CIF: Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde. São Paulo: EDUSP; 2003.
  8. Cincura C, et al. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: the role of cultural adaptation and structured interviewing. 2009;27(2):119-22. doi: 10.1159/000177918.
  9. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the barthel index. Md State Med J. 1965 Feb; 14:61-5. PMID: 14258950.
  10. Pinto MV, Antunes Barreira A, Souza Bulle A, Gomes De Freitas MR, Cavalcante M, Jr F, et al. Brazilian consensus for diagnosis, management and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Arq Neuropsiquiatr. 2018;76(9):609–21.
  11. Uemichi T, Gertz MA, Benson MD. Amyloid polyneuropathy in two German-American families: A new transthyretin variant (Val 107). J Med Genet. 1994;31(5):416–7.
  12. García-Pavía P, Muñoz-Beamud F, Casasnovas C. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la polineuropatía amiloidótica familiar por transtiretina. *Med Clin (Barc)*. 2015;145(5):211-217. doi:10.1016/j.medcli.2015.02.003
  13. Santos NS, Tomaz EC, Marques BC, et al. Symptomatic evolution of amyotrophic lateral sclerosis in a patient under going physicaltherapy. Brazilian Journal of Health Review. 2019 2(5):4102-4110. doi:10.34119/bjhrv2n5-017
  14. Rodrigues G, Winck JC, Silveira F, et al. Sociological evaluation of patients with amyotrophic lateral sclerosis. Revista Portuguesa de Pneumologia. 2002;8(6):645-653.
  15. Orsini M, Rg De Freitas M, Mello MP, Botelho JP, De Mendonça Cardoso F, Nascimento OJ, et al. Medidas de Avaliação na Esclerose Lateral Amiotrófica Evaluation Measures in Amyotrophic Lateral Sclerosis.
  16. Souza C, Cosmo A, Cosmo A. Aspectos clínicos determinantes da capacidade funcional na Esclerose Lateral Amiotrófica Clinical aspects of functional capacity determinants in amyotrophic lateral sclerosis. med biol. 2010 Jan 1;11(11):134–9.