



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**

**GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**JOÃO GUSTAVO DOS ANJOS MORAIS OLIVEIRA**

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM  
POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR**

**Salvador**

**2022**

**João Gustavo dos Anjos Morais Oliveira**

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM  
POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR**

Trabalho de Conclusão de Curso,  
apresentado ao Curso de Graduação em  
Medicina da Escola Bahiana de Medicina  
e Saúde Pública, para aprovação parcial  
no 4º ano do curso de medicina.

Orientadora: Dra. Marcela Câmara  
Machado Costa

**Salvador**

**2022**

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, eu me agradeço e a mim dedico esse trabalho, por não ter desistido de lutar uma batalha quando a guerra parecia perdida. Por me provar que eu consigo. Obrigado.

Gostaria de agradecer também à todos que me apoiaram e estiveram do meu lado durante essa caminhada. Agradeço especialmente aos meus pais, que, ainda que inadvertidamente, participaram dessa caminhada; aos meus amigos, que pouco sabem o quanto são um ninho de revitalização pra mim; à minha namorada, que, numa reta final, me tranquilizou e me guiou de volta para o caminho; e também, aos professores Narciso Paiva e Diego Rabelo, que quando tudo realmente parecia que iria desabar, exerceram uma compreensão que outrora eu não conhecia, me permitindo concluir esse ciclo.

Por último e definitivamente não menos importante, dedico esse trabalho e agradeço imensamente à minha orientadora, Dra. Marcela Machado, por ter sido uma verdadeira inspiração desde nosso primeiro contato; pela confiança que me empregou, não somente ao se tornar minha orientadora, mas ao me convidar para outros projetos; e, principalmente, por todo carinho que me entregou durante esses 2 últimos anos.

OLIVEIRA JGDAMO. **Avaliação da Qualidade de Vida em Pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar.** [trabalho de conclusão de curso]. Salvador, Bahia: Faculdade de Medicina, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; 2022.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** As amiloidoses são doenças causadas pela deposição de fibrilas amiloides em órgãos e tecidos. Um subgrupo dessas patologias é associado a uma mutação do gene da Transtirretina, uma proteína produzida pelo fígado. Ela, quando mutada, pode causar uma série de afecções, inclusive uma manifestação neurológica, chamada Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF). A PAF é uma doença rara, progressiva e incurável, capaz de causar grande impacto na qualidade de vida dos doentes. Um dos instrumentos capazes de avaliar essa qualidade de vida é o *Norfolk QOL-DN*, recentemente validado para uso em português brasileiro. **OBJETIVOS:** Avaliar a qualidade de vida em pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar; Caracterizar a amostra do estudo segundo variáveis biológicas e sociodemográficas. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo observacional e transversal, de caráter descritivo, com dados primários de pacientes com diagnóstico confirmado de PAF, recrutados por conveniência no ambulatório de Doenças Neuromusculares da Clínica Bahiana Saúde, e coletados no período de 2021. Foram coletadas variáveis socioculturais e seis escores gerados através do questionário *Norfolk QOL-DN* (Neuropatia Autonômica; Neuropatia de Pequenas Fibras; Sintomas; Atividades da Vida Diária; Capacidade Física/Neuropatia de Grandes Fibras; Escore Total de Qualidade de Vida Afetada). Os dados advindos de variáveis quantitativas foram analisados e expressos em médias/medianas, de acordo com a sua distribuição, bem como desvios-padrão/intervalo interquartil; e os dados advindos de variáveis qualitativas foram analisados e expressos quanto a valores relativos e absolutos. **RESULTADOS:** No período de julho de 2021 a dezembro de 2021, foram coletados dados de 16 pacientes, com idade média de 56,19 anos ( $\pm 15,94$  anos) e 9 (56,3%) indivíduos do sexo masculino. Desses, 6 (37,5%) não declararam sua etnia; 5 (31,3%) eram pardos; 3 (18,8%) eram pretos e 2 (12,5%) eram brancos. O escore de neuropatia autonômica, o escore de neuropatia de grandes fibras e o escore total de qualidade de vida afetada obtiveram médias, respectivamente, de 4,19 ( $\pm 4,23$ ), 30 ( $\pm 28,4$ ) e 64,81 ( $\pm 61,32$ ). Foi dividida a amostra em 2 faixas etárias, acima e igual ou abaixo da média de idade (56,19), e foi aplicado teste-T de Student, que demonstrou que a média dos escores previamente citados é semelhante em ambas as faixas etárias - escore total de qualidade de vida afetada ( $t(11,2) = 0,651$ ;  $p = 0,523$ ); escore de neuropatia autonômica ( $t(10,4) = 0,296$ ;  $p = 0,773$ ); escore de neuropatia de grandes fibras ( $t(14) = 0,344$ ;  $p = 0,736$ ). O escore de neuropatia de pequenas fibras, o escore de sintomas e o escore de atividades de vida diária obtiveram medianas, respectivamente, de 3 (intervalo interquartil: 0;8,75), 10 (intervalo interquartil: 4,25;22), 2 (intervalo interquartil: 0;15,25). **CONCLUSÃO:** Dentre a amostra, todos os pacientes apresentaram prejuízo na qualidade de vida. Apesar de ser uma doença crônica e progressiva, não se verificou diferença na diminuição da qualidade de vida com a progressão de idade.

**Palavras-chave:** Polineuropatias Amiloides Familiares. Qualidade de Vida. Norfolk.

OLIVEIRA JGDAMO. **Evaluation of Quality of Life in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy.** [monograph]. Salvador, Bahia: Medical School, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; 2022.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Amyloidosis are a group of diseases caused by deposition of amyloid fibrils. A subgroup of those pathologies is associated with a gene mutation, relative to the Transthyretin, a protein produced in the liver. That protein, when mutated, may cause a series of affections, including a neurological manifestation, called Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP). FAP is a rare, progressive and incurable disease, capable of causing great impact in patients' quality of life. **OBJECTIVES:** To evaluate quality of life in patients with Familial Amyloid Polyneuropathy; to characterize the sample regarding biological and sociodemographic variables. **METHODS:** This is an observational, transversal and descriptive study, based on primary data from patients with confirmed diagnosis of FAP, recruited by convenience at the ambulatory of Neuromuscular Diseases, on Clínica Bahiana Saúde, and collected in the year of 2021. There were collected sociodemographic and biological variables and six scores generated by the *Norfolk QOL-DN* questionnaire. (Autonomic Neuropathy; Small-fiber Neuropathy; Symptoms; Daily-life Activities; Physical Capacity/Large-fiber Neuropathy and Total Affected Quality of Life Score). Quantitative data were analysed and expressed in means/medians, according to their distribution, as well as standard deviations/interquartile range; and qualitative data were analysed and expressed in relative and absolute values. **RESULTS:** In the period between July of 2021 and December of 2021, there were collected data from 16 patients, with a mean age of 56,19 years ( $\pm 15,94$  years) and 9 (56,3%) of them were male. From those, 6 (37,5%) have not declared their race; 5 (31,3%) were brown; 3 (18,8%) were black and 2 (12,5%) were white. The autonomic neuropathy score, large-fiber neuropathy score and total affected quality of life score had means, respectively, of 4,19 ( $\pm 4,23$ ), 30 ( $\pm 28,4$ ) and 64,81 ( $\pm 61,32$ ). The sample was divided in two age groups, by the mean age (56,19), older or younger, and it was applied Student's t-test, which has demonstrated that the previously cited scores has a similar mean - total affected quality of life score ( $t(11,2) = 0,651$ ;  $p = 0,523$ ); autonomic neuropathy score ( $t(10,4) = 0,296$ ;  $p = 0,773$ ); large-fiber neuropathy score ( $t(14) = 0,344$ ;  $p = 0,736$ ). The small-fiber neuropathy score, the symptoms score and the daily-life activities score had medians, respectively, of 3 (interquartile range: 0;8,75), 10 (interquartile range: 4,25;22), 2 (interquartile range: 0;15,25). **CONCLUSION:** In our sample, all patients had quality of life prejudice. Despite of being a chronic and progressive disease, it was not found any difference at quality of life decrease with age progression.

**Keywords:** Familial Amyloid Polyneuropathy. Quality of Life. Norfolk.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PAF	Polineuropatia Amiloidótica Familiar
TTR	Transtiretina
QOL-DN	<i>Quality of Life – Diabetic Neuropathy</i>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>01</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>03</b>
2.1	Objetivo primário .....	03
2.2	Objetivo secundário .....	03
<b>3</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	<b>04</b>
3.1	População recrutada e critérios de elegibilidade .....	04
3.2	Instrumento de pesquisa, variáveis coletadas e procedimentos de coleta de dados .....	04
3.3	Análise estatística .....	05
3.4	Aspectos éticos .....	05
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>07</b>
4.1	Características sociodemográficas da amostra .....	07
4.2	Descriminação dos dados gerados pelo <i>Norfolk QOL-DN</i> .....	07
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>10</b>
5.1	Sumário dos principais resultados da escala .....	10
5.2	Considerações inerentes à amostra .....	10
5.3	Considerações acerca das variáveis e da escala .....	11
5.4	Limitações do estudo .....	12
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>13</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>14</b>
	<b>APÊNDICES</b> .....	<b>20</b>
	APÊNDICE 1 - Questionário .....	20
	<b>ANEXOS</b> .....	<b>26</b>
	ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	26
	ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa .....	29

## 1 INTRODUÇÃO

As amiloidoses constituem um grupo de doenças causadas pela deposição de fibrilas amiloides insolúveis em diversos órgãos e tecidos, de diversas etiologias, incluindo principalmente as tóxicas e genéticas.<sup>1</sup> Existe um subgrupo de amiloidoses genéticas as quais estão associadas a mutação do um gene da transtiretina (TTR), uma proteína produzida no fígado e plexo coróide, responsável por carrear tiroxina e proteína ligadora de holo-retinol nos fluidos.<sup>2</sup> Dentro deste grupo, existe a Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF), o espectro da manifestação neurológica de amiloidose que atinge cerca de 30 países no mundo, sendo mais comum em Portugal, Japão, Suécia e Brasil.<sup>3,4</sup> Apesar disso, uma série de casos global publicada em 2019 descreveu que nesses países concentram apenas 18% dos casos de PAF no mundo, e que a concentração de PAF em outros países tem crescido nos últimos anos.<sup>5</sup> No Brasil, a PAF é considerada uma Doença Rara, vez que afeta menos de 65 pessoas a cada 100 mil indivíduos, com a sua prevalência ainda parcialmente desconhecida, mas estimada em cerca de 5000 casos.<sup>6,7</sup>

A PAF pode ser causada por diversos tipos de mutações no gene da transtiretina, o que implica em diferentes fenótipos em cada tipo de mutação.<sup>3</sup> Essas mutações podem ocorrer em cerca de 100 pontos, de forma simples, dupla ou como deleção; em que, muitas vezes, não existe história familiar prévia – ainda que se mantenha na família após a primeira mutação.<sup>8</sup> A mutação mais comum é a chamada Val30Met, descoberta em Portugal em 1952, e outros focos foram descritos posteriormente no Japão e na Suécia.<sup>9-11</sup> Essa mutação consiste em uma troca do aminoácido valina na posição 30 da sequência da TTR, por uma metionina.<sup>12</sup> A apresentação inicial dessa mutação costuma ser de uma polineuropatia de fibras finas, portanto sensitiva, com envolvimento autonômico, em padrão distal (em bota e luva), evoluindo em sentido proximal – porém isso pode ser inicialmente como uma polineuropatia de fibras grossas, portanto motora, principalmente na PAF de mutação Val30Met que se instala tardiamente.<sup>13</sup>

O rastreio da PAF é, normalmente, feito utilizando o *Neuropathy Impairment Score (NIS)* – em tradução livre para o português, escore de prejuízo por neuropatia; suspeitado juntamente a casos familiares ou epidemiologia local.<sup>14</sup> O diagnóstico definitivo da PAF é dado com teste genético e/ou com biopsia de tecidos com presença de depósito amiloide, sendo essa última menos utilizada ultimamente na prática clínica, devido a pouca praticidade de sua realização.<sup>15,16</sup> Hoje, há um debate sobre a terapia para PAF dever ou

não se restringir apenas aos pacientes sintomáticos, vez que as famílias costumam ser testadas juntamente, e acabam descobrindo mutações em pacientes assintomáticos.<sup>17</sup> Existem duas terapias bem estabelecidas, e outras em desenvolvimento, sendo essas o transplante hepático, eliminando a origem da transtiretina mutada; e drogas estabilizadoras da transtiretina, como o *Tafamidis meglumine*.<sup>18-20</sup> É importante ressaltar que a PAF é o diagnóstico neurológico de uma amiloidose que atinge outros sistemas e órgãos, principalmente o coração, por isso a mortalidade por PAF não necessariamente se deve a falência de função neuronal/deservação respiratória, como muitas outras neuropatias.<sup>21,22</sup>

Em sendo uma doença progressiva e pouco previsível, a PAF é capaz de afetar com muita facilidade a qualidade de vida dos pacientes portadores, com formação de úlceras, disfunção motora e sensitiva – nesse sentido, surge a necessidade de realizar um tratamento precoce e acompanhamento ativo e multidisciplinar para esses pacientes.<sup>23,24</sup> Diversos estudos foram realizados, incluindo estudos comparativos que avaliam qualidade de vida em pacientes polineuropatas e cardiopatas.<sup>23,25</sup> Em 2014, o *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy (QOL-DN)*, um questionário criado para avaliar qualidade de vida em polineuropatia diabética, foi validado para avaliar a qualidade de vida em pacientes com PAF.<sup>26</sup> Esse questionário pode ou não ser autoaplicável, e avalia as percepções do paciente em relação a déficits em 5 domínios – neuropatia de grandes fibras, ou comprometimento motor; neuropatia de pequenas fibras, ou comprometimento sensitivo; atividades de vida diária; sintomas; e neuropatia autonômica – gerando, por fim, um escore total de qualidade de vida afetada.<sup>27</sup> Recentemente, o *Norfolk QOL-DN* foi validado para uso em português no Brasil, podendo ser um instrumento promissor para avaliação da qualidade de vida dos pacientes com PAF.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo primário**

Avaliar a qualidade de vida em pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar.

### **2.2 Objetivo secundário**

Caracterizar a amostra do estudo segundo variáveis biológicas e sociodemográficas.

### 3 MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional e transversal de caráter descritivo, com base em coleta de dados primários, sendo um recorte de um projeto maior, intitulado “Rede Nacional de doenças raras (RARAS)”.

#### 3.1 População recrutada e critérios de elegibilidade

Foram convidados todos os pacientes com diagnóstico de Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF), em acompanhamento ativo no ambulatório de Doenças Neuromusculares da Clínica Bahiana Saúde, atendidos durante o ano de 2021. O processo de amostragem foi, portanto, do tipo conveniência, sem realização de cálculo amostral, em sendo uma pesquisa realizada com pacientes portadores de Doença Rara. Pacientes com diagnóstico dúbio de PAF foram excluídos do estudo.

A saber, o diagnóstico definitivo de PAF é dado por: análise de DNA com a presença de mutação no gene TTR e quadro clínico compatível (CID-10: E85.1).

#### 3.2 Instrumento de pesquisa, variáveis coletadas e procedimentos de coleta de dados

A fim de determinar a qualidade de vida dos pacientes com PAF, foi utilizado um questionário não auto-aplicável, automatizado e validado para essa condição, intitulado *Norfolk QOL-DN (Quality of Life – Diabetic Neuropathy)* (Apêndice 1). Este questionário se divide em 2 partes. A primeira parte do questionário é formada por 7 perguntas referentes aos sintomas característicos da PAF. Em seguida, há 28 itens com resposta do tipo *Likert* acerca das atividades de vida diária do paciente, e como elas foram afetadas pela doença nas 4 semanas prévias à aplicação do questionário. São gerados, diretamente pelo sistema e variando positivamente seguindo a quantidade de respostas positivas do paciente, ao final do questionário, 6 **escores**, os quais correspondem aos dados a serem avaliados neste estudo. Foram, portanto, 6 variáveis **quantitativas** e **discretas**:

- Neuropatia Autonômica;
- Neuropatia de Pequenas Fibras;
- Sintomas;
- Atividades da Vida Diária;
- Capacidade Física/Neuropatia de Grandes Fibras;
- Escore Total de Qualidade de Vida Afetada.

A aplicação do questionário foi realizada através de entrevista com o paciente, sendo esta presencial ou telepresencial. Previamente à aplicação, o participante foi explicado sobre a pesquisa na íntegra, seus impactos futuros; além de aplicado e assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo A). Também foram coletadas nesse momento os dados socioculturais desse paciente, sendo eles expressos pelas variáveis: qualitativas nominais, sexo e etnia; quantitativa discreta, idade. O questionário e seus dados estão sediados na plataforma *TPValue*, ofertada pelo projeto guarda-chuva (Rede Nacional de doenças raras (RARAS)), sendo o uso da plataforma seguro. A fim de garantir o sigilo dos participantes do estudo, não houve nenhum tipo de identificação pessoal entre os dados coletados, os quais foram posteriormente submetidos à análise pelos pesquisadores.

### **3.3 Análise estatística:**

As variáveis quantitativas foram expressas em médias aritmética ou mediana; bem como em desvios-padrão ou intervalo interquartil, a depender da sua distribuição normal. O pressuposto de normalidade das variáveis quantitativas foi analisado pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Também foi utilizado o teste-T de Student nas variáveis quantitativas de distribuição normal, dividindo a amostra em duas faixas etárias, de acordo com a média de idade. Já os dados qualitativos foram expressos em valores absolutos e relativos, através do cálculo da proporção por categoria das variáveis. Todos os cálculos foram realizados através do programa SPSS versão 24.0 para Windows.

### **3.4 Aspectos éticos:**

O projeto só foi iniciado após aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa da EBMSP, de CAAE 33970820.0.3042.5544 (Anexo B). Os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). O estudo foi conduzido de acordo com a resolução do CNS 466/12. O TCLE foi disponibilizado antes da inclusão do indivíduo ao estudo, tomando-se cuidado para esclarecer todas as dúvidas do participante. As informações coletadas foram armazenadas em banco de dados geral, em dispositivo eletrônico local, sob responsabilidade exclusiva do pesquisador assistente João Gustavo dos Anjos Morais Oliveira e da sua orientadora, Dra. Marcela Câmara Machado Costa, e somente a equipe envolvida na pesquisa teve acesso a eles, segundo o Ofício Circular N° 2/2021/CONEP/SECNS/MS. Esses dados ficarão armazenados por 5 anos após o término da pesquisa, de acordo com a determinação da Resolução n° 466/12, e após isso serão

descartados. Haverá manutenção do sigilo e da privacidade dos participantes e de seus dados durante todas as fases da pesquisa e posteriormente na divulgação em eventos ou publicações científicas.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Características sociodemográficas da amostra

Nesse estudo, foram entrevistados 16 pacientes acompanhados no ambulatório de Neuromuscular da Clínica Bahiana, no período compreendido entre julho e dezembro de 2021, apresentando idade média de 56,19 anos ( $\pm 15,94$  anos). Desses, 9 pacientes (56,3%) eram indivíduos do sexo masculino e nenhum paciente optou por não declarar o sexo. 6 pacientes (37,5%) não declararam sua etnia, 5 (31,3%) eram pardos, 3 (18,8%) eram pretos, e 2 (12,5%) eram brancos. (Tabela 1)

**Tabela 1.** Características clínicas da amostra de pacientes. Salvador, Bahia, 2021.

Variáveis	N (%)
	<b>N=16</b>
Idade (anos) (M $\pm$ DP)	56,19 $\pm$ 15,94
Sexo masculino	9 (56,3%)
Etnia	
Não declarada	6 (37,5%)
Parda	5 (31,3%)
Preta	3 (18,8%)
Branca	2 (12,5%)

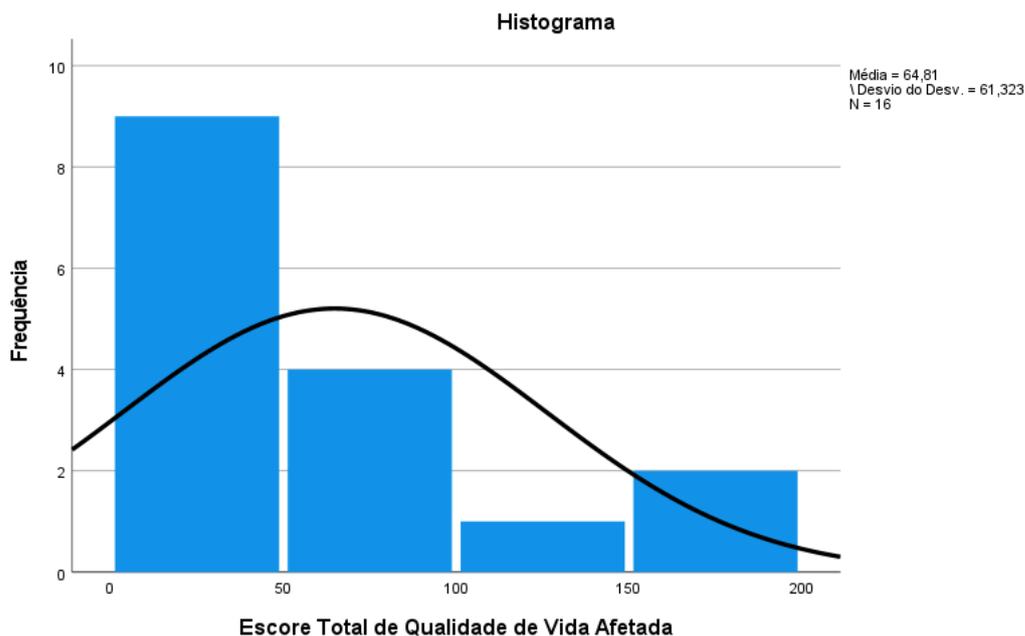
Fonte: Dados dos próprios pesquisadores.

*M – média; DP – desvio padrão.*

### 4.2 Discriminação dos dados gerados pelo *Norfolk QOL-DN*

Os escores de neuropatia autonômica, neuropatia de grandes fibras, e escore total de qualidade de vida afetada se distribuíram de forma normal entre os pacientes, atestado através do teste de Kolmogorov-Smirnov, com significância, respectivamente, de 0,06; 0,2 e 0,059. O escore de neuropatia autonômica obteve média de 4,19 ( $\pm 4,23$ ) e o escore de neuropatia de grandes fibras obteve média de 30 ( $\pm 28,4$ ). Já o escore total de qualidade de vida afetada, calculado ao final do estudo, obteve média de 64,81 ( $\pm 61,32$ ), distribuindo-se da seguinte forma na amostra (Figura 1).

**Figura 1.** Distribuição do escore total de qualidade de vida afetada. Salvador, Bahia, 2021.



Fonte: Dados dos próprios pesquisadores.

O teste-T de student foi aplicado para comparar duas faixas etárias divididas pela média de idade (56,19) obtendo a média dos escores de neuropatia autonômica, neuropatia de grandes fibras e escore total de qualidade de vida afetada nesses dois grupos. Foi constatado que a média dos dois grupos são semelhantes para todas os escores – escore total de qualidade de vida afetada ( $t(11,2) = 0,651$ ;  $p = 0,523$ ); escore de neuropatia autonômica ( $t(10,4) = 0,296$ ;  $p = 0,773$ ); escore de neuropatia de grandes fibras ( $t(14) = 0,344$ ;  $p = 0,736$ ). (Tabela 2)

**Tabela 2.** Médias dos escores entre os dois grupos de faixas etárias. Salvador, Bahia, 2021.

Faixa etária em anos (%)	ETQDA (M ± DP)	ENA (M ± DP)	ENGF (M ± DP)
≥ 56 (56,3%)	73,11 (± 77,93)	4,44 (± 5,52)	32,22 (± 35,01)
< 56 (43,7%)	54,14 (± 32,66)	3,86 (± 1,95)	27,14 (± 19,10)

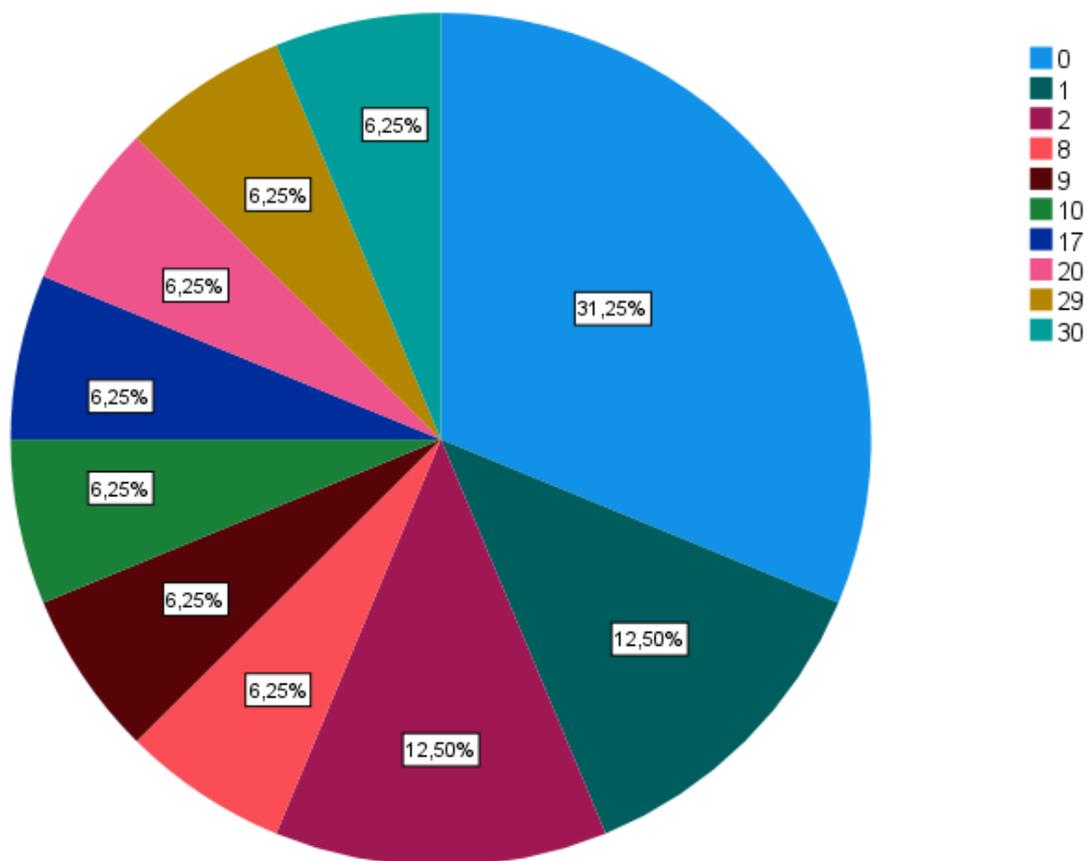
Fonte: Dados dos próprios pesquisadores.

*M* – média; *DP* – desvio padrão; *ETQDA* – escore total de qualidade de vida afetada; *ENA* – escore de neuropatia autonômica; *ENGF* – escore de neuropatia de grandes fibras.

Referente aos escores de neuropatia de pequenas fibras, sintomas e atividades de vida diária não houve distribuição normal, respectivamente com sig. 0,009; 0,018; e 0,001. O

escore de neuropatia de pequenas fibras obteve mediana de 3 (intervalo interquartil: 0;8,75); o escore de sintomas obteve mediana de 10 (intervalo interquartil: 4,25;22); e o escore de atividades de vida diária obteve mediana de 2 (intervalo interquartil: 0;15,25). (Figura 2).

**Figura 2.** Distribuição percentual do escore de atividades de vida diária. Salvador, Bahia, 2021.



Fonte: Dados dos próprios pesquisadores.

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 Sumário dos principais resultados da escala

No presente estudo, foi avaliada a qualidade de vida de pacientes, em seguimento para Polineuropatia Amiloidótica Familiar, recrutados durante o ano de 2021, por conveniência, utilizando como instrumento de avaliação a escala *Norfolk QOL-DN*. Todos os pacientes apresentaram alguma qualidade de vida afetada, pontuando minimamente em algum dos escores ou em diversos escores, com grande prejuízo de função. Outros estudos demonstram que a qualidade de vida dessa população é normalmente afetada, atestadamente pela escala *Norfolk QOL-DN* ou por outros instrumentos.<sup>28</sup> Possivelmente, essa qualidade de vida tem maior declínio pois a PAF, sendo uma doença rara, tem maior atraso diagnóstico, além de poucos tratamentos estabilizadores de doença e nenhum tratamento curativo; inserindo o doente em um contexto de maior suscetibilidade.<sup>29</sup>

A média de escore total de qualidade de vida afetada, resultado final obtido através da escala *Norfolk QOL-DN*, foi mais alta do que a esperada em indivíduos hígidos descritos na literatura, e a principal alteração presente na amostra foi no escore de grandes fibras. Essas grandes fibras, ou fibras grossas, são responsáveis por mediar a inervação motora e parte da inervação sensitiva, como o tato epicrítico, e a propriocepção.<sup>30,31</sup> No Brasil, a PAF tem como causa mais comum a mutação do gene Val30Met, cujo fenótipo apresentado, ao decorrer da doença, é de disfunção motora distal, por desmielinização das fibras grossas, e perda de capacidade de manejar objetos e realizar movimentos finos.<sup>5,32</sup> Nesse sentido, existe um prejuízo grande na qualidade de vida, por perda da independência do paciente, se tornando necessário o auxílio externo, progredindo desde a presença de um cuidador intermitente, com a possível necessidade de dispositivos e órteses, até a dependência total.

### 5.2 Considerações inerentes a amostra

Dentre a amostra, houve heterogeneidade de faixa etária, porém, ao dividir em 2 grupos de acordo com a média de idade, constatou-se que a média do escore total de qualidade de vida afetada não teve distinção significativa. Apesar de existirem poucos estudos que avaliem a qualidade de vida em pacientes com PAF com o *Norfolk QOL-DN* como instrumento primário, um estudo realizado em Portugal, com uma amostra de 61 pacientes com PAF, especificamente de mutação Val30Met, demonstrou que ao decorrer da idade,

a média do escore total de qualidade de vida afetada elevou-se.<sup>26</sup> Em contrapartida, um ensaio clínico randomizado que buscava avaliar o tratamento por Patisiran, um agente terapêutico por interferência de RNA, demonstrou em sua avaliação em T1 (antes da administração do medicamento), uma média semelhante de escore total de qualidade de vida afetada em todas as idades.<sup>33</sup> É possível que, no presente estudo, a semelhança da média do escore total de qualidade de vida afetada entre as faixas etárias seja devido ao tipo de mutação gênica, provavelmente distinto entre os pacientes, podendo demonstrar a sintomatologia em cronologias diferentes, ainda que de forma semelhante. Uma outra possibilidade é de que alguns pacientes mais idosos tiveram mais facilidade de acesso ao tratamento disposto no Brasil, por uso de *Tafamidis meglumina*, provavelmente estabilizando o seu quadro clínico e os déficits de qualidade de vida.

A amostra coletada era homogênea quanto a sexo, idade e raça, em consonância com a literatura brasileira. No Brasil, a PAF é considerada uma doença rara, ainda que seja uma das regiões em todo mundo com maior prevalência dessa condição.<sup>6,34</sup> Isso provavelmente advém da história brasileira com a colonização portuguesa, local de grande expressão de PAF, sendo que as regiões do Brasil com mais reportes de PAF são do interior, em cidades com ascendência portuguesa bem desenvolvida.<sup>35,36</sup> O interessante dessa amostra é que a maioria dos pacientes advém do interior da Bahia, tendo uma proporção grande de pacientes com parentesco, inclusive sob casamento consanguíneos, fator que pode ter precipitado o aparecimento das mutações no gene da Transtirretina.<sup>37</sup> A Bahia é um dos estados com o IDH médio mais baixo do Brasil (0,660), sendo o 22º no Ranking brasileiro.<sup>38</sup> O interior da Bahia tem um IDH médio ainda menor que o restante do estado, de forma que a qualidade de vida nessas regiões é provavelmente menor que o restante. Nesse sentido, os residentes dessa região podem ter ainda mais dificuldade de acesso a ferramentas de melhoria de qualidade de vida, reportando maiores problemas.

### **5.3 Considerações acerca das variáveis e da escala**

O uso de escalas para determinação de qualidade de vida não é algo novo.<sup>39</sup> No contexto das polineuropatias, vem sido feito há mais de 2 décadas, principalmente sendo dedicado aos pacientes com neuropatia diabética, um dos mais comuns tipos de polineuropatia.<sup>40</sup> A *Norfolk QOL-DN* surgiu em 2005, como uma opção em contraste com outras escalas já existentes, como a *Neuropathy Impairment Score* (NIS), por ser uma escala com

potencial para autoaplicação e sensível para as diferentes afecções possíveis dos nervos de pacientes com Neuropatia Diabética.<sup>41,42</sup> Posteriormente, esse questionário foi validado em outras populações, bem como para uso em outras doenças, incluindo a Polineuropatia Amiloidótica Familiar.<sup>26,43</sup>

Essa escala avalia lesão em todos os 3 principais tipos de fibras nervosas, obtendo scores de: neuropatia autonômica, avaliando a presença de sinais/sintomas gastrointestinais, cardiovasculares e respiratórios; neuropatia de pequenas fibras, avaliando a presença de sinais/sintomas sensitivos termoálgicos; e neuropatia de grandes fibras, avaliando a presença de sinais/sintomas motores e sensitivos táteis.<sup>44</sup> Juntamente a isso, avalia também a presença de sintomas outros, como queimação e dormência; além de problemas nas atividades de vida diária.<sup>45</sup>

#### **5.4 Limitações do estudo**

O presente estudo apresentou certas limitações, uma vez que buscou analisar pacientes com uma condição rara, por amostragem de conveniência. A coleta unicêntrica desses dados pode ter prejudicado a avaliação do panorama desses pacientes. Juntamente a isso, não foi recrutado um grupo de indivíduos hígidos para comparação e posterior discussão, tomados os dados da literatura.

Além disso, a não-descriminação das mutações dos pacientes, bem como tempo, estágio de doença e uso de medicação, inviabilizou uma análise mais profunda dos resultados obtidos, pois estes podem estar sendo influenciados pelos fatores acima.

## 6 CONCLUSÃO

Diante dos dados coletados e analisados, podemos concluir existe afecção na qualidade de vida em pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar. Ainda que sendo uma doença crônica e progressiva, não observamos grande diferença na diminuição da qualidade de vida com a progressão da idade – em contraste com os poucos estudos observacionais que se propõem ao mesmo objetivo deste. Esse trabalho abre janelas para trabalhos maiores que preencham as falhas na literatura, principalmente à literatura brasileira, escassa para essa doença.

É importante, portanto, ao se deparar com pacientes com PAF, fazer uma avaliação minuciosa de seus aspectos clínicos, mas também de instrumentos modificadores de qualidade de vida e aplicação de escalas para estagiamento dessa, com melhor manejo.

**REFERÊNCIAS**

1. Koike H, Katsuno M. Transthyretin Amyloidosis: Update on the Clinical Spectrum, Pathogenesis, and Disease-Modifying Therapies. *Neurol Ther* [Internet]. 2020;9:317–33. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s40120-020-00210-7>
2. Plante-Bordeneuve V. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy: an update. *J Neurol* [Internet]. 2018;265:976–83. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-017-8708-4>
3. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol*. 2005;62:1057–62.
4. Pinto MV, Barreira AA, Bulle AS, Freitas MRG de, França Jr MC, Gondim F de AA, et al. Brazilian consensus for diagnosis, management and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2018;76:609–21. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X2018000900609&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2018000900609&lng=en&tlng=en)
5. Waddington-Cruz M, Schmidt H, Botteman MF, Carter JA, Stewart M, Hopps M, et al. Epidemiological and clinical characteristics of symptomatic hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: a global case series. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2019;14:34. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-019-1000-1>
6. Brasil. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde - SUS. Minist da Saude - Portaria [Internet]. 2014;41. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Diretrizes\\_Atencao-DoencasRaras.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Diretrizes_Atencao-DoencasRaras.pdf)
7. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, Carter JA, Chopra AS, Hopps M, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* [Internet]. 2018;57:829–37. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.26034>
8. Connors LH, Lim A, Prokaeva T, Roskens VA, Costello CE. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid* [Internet]. 2003;10:160–84.

- Available from:  
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13506120308998998>
9. Benson MD, Uemichi T. Transthyretin amyloidosis. *Amyloid* [Internet]. 1996;3:44–56. Available from:  
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13506129609014354>
  10. Araki S, Mawatari S, Ohta M, Nakajima A, Kuroiwa Y. Polyneuritic Amyloidosis in a Japanese Family. *Arch Neurol* [Internet]. 1968;18:593–602. Available from:  
<http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=568115>
  11. ANDRADE C. A PECULIAR FORM OF PERIPHERAL NEUROPATHY. *Brain* [Internet]. 1952;75:408–27. Available from:  
<https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/75.3.408>
  12. Murakami T, Yokoyama T, Mizuguchi M, Toné S, Takaku S, Sango K, et al. A low amyloidogenic E61K transthyretin mutation may cause familial amyloid polyneuropathy. *J Neurochem* [Internet]. 2021;156:957–66. Available from:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.15162>
  13. Koike H. Type I (Transthyretin Met30) Familial Amyloid Polyneuropathy in Japan. *Arch Neurol* [Internet]. 2002;59:1771. Available from:  
<http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.59.11.1771>
  14. Mariani L, Lozeron P, Théaudin M, Mincheva Z, Signate A, Ducot B, et al. Genotype–phenotype correlation and course of transthyretin familial amyloid polyneuropathies in France. *Ann Neurol* [Internet]. 2015;78:901–16. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.24519>
  15. Koike H, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, Tanaka F, et al. Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a practical analysis. *Amyloid* [Internet]. 2011;18:53–62. Available from:  
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13506129.2011.565524>
  16. Adams D, Lozeron P, Theaudin M, Mincheva Z, Cauquil C, Adam C, et al. Regional difference and similarity of familial amyloidosis with polyneuropathy in France. *Amyloid* [Internet]. 2012;19:61–4. Available from:  
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13506129.2012.685665>

17. Adams D, Beaudonnet G, Adam C, Lacroix C, Théaudin M, Cauquil C, et al. Familial amyloid polyneuropathy: When does it stop to be asymptomatic and need a treatment? *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172:645–52.
18. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing Diflunisal for Familial Amyloid Polyneuropathy. *JAMA* [Internet]. 2013;310:2658. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.283815>
19. Adams D. The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain* [Internet]. 2000;123:1495–504. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/123.7.1495>
20. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Plante-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: A randomized, controlled trial. *Neurology* [Internet]. 2012;79:785–92. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e3182661eb1>
21. Yadav JD, Othee H, Chan KA, Man DC, Belliveau PP, Towle J. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy—Current and Future Therapies. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2021;55:1502–14. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/10600280211000351>
22. Addison D, Slivnick JA, Campbell CM, Vallakati A, Jneid H, Schelbert E. Recent Advances and Current Dilemmas in the Diagnosis and Management of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2021;10. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.120.019840>
23. Inês M, Coelho T, Conceição I, Ferreira L, de Carvalho M, Costa J. Health-related quality of life in hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy: a prospective, observational study. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2020;15:67. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/123.7.1495>
24. Bolte FJ, Langenstroer C, Friebel F, Hüsing-Kabar A, Dugas M, Schmidt HH. Patient-reported outcomes on familial amyloid polyneuropathy (FAP). *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2020;15:287. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-020-01575-6>

25. Rintell D, Heath D, Braga Mendendez F, Cross E, Cross T, Knobel V, et al. Patient and family experience with transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM) and polyneuropathy (ATTR-PN) amyloidosis: results of two focus groups. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2021;16:70. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-021-01706-7>
26. Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF, Merkies ISJ, Packman J, Grogan DR, et al. Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* [Internet]. 2014;19:104–14. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jns5.12059>
27. Vinik EJ, Vinik AI. Transcending tradition: Quality of life as the inextricable link between activities of daily living and specific organ and disease states [Internet]. Vol. 16, *Research in Human Capital and Development*. Elsevier; 2008. 29–52 p. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0194-3960\(08\)16002-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0194-3960(08)16002-4)
28. Aimo A, Rapezzi C, Perfetto F, Cappelli F, Palladini G, Obici L, et al. Quality of life assessment in amyloid transthyretin (ATTR) amyloidosis. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2021;51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eci.13598>
29. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS – The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2013;29:63–76. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007995.2012.754348>
30. Siao P, Kaku M. A Clinician’s Approach to Peripheral Neuropathy. *Semin Neurol* [Internet]. 2019;39:519–30. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0039-1694747>
31. Menorca RMG, Fussell TS, Elfar JC. Nerve Physiology: Mechanisms of Injury and Recovery. *Hand Clin*. 2013;29:317–30.
32. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* [Internet]. 2011;10:1086–97. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70246-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70246-0)
33. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen A V.,

- et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;379:11–21. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1716153>
34. Zaros C, Genin E, Hellman U, Saporta MA, Languille L, Wadington-cruz M, et al. On the origin of the transthyretin val30met familial amyloid polyneuropathy. *Ann Hum Genet.* 2008;72:478–84.
  35. Bittencourt PL, Couto CA, Clemente C, Farias AQ, Palacios SA, Mies S, et al. Phenotypic expression of familial amyloid polyneuropathy in Brazil. *Eur J Neurol.* 2005;12:289–93.
  36. Cruz MW. Regional differences and similarities of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) presentation in Brazil. *Amyloid.* 2012;19:65–7.
  37. Saporta MAC, Zaros C, Cruz MW, André C, Misrahi M, Bonaiti-Pellié C, et al. Penetrance estimation of TTR familial amyloid polyneuropathy (type I) in Brazilian families. *Eur J Neurol.* 2009;16:337–41.
  38. Brasil. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. 2022. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ba/pesquisa/37/30255>
  39. Guyatt GH, Bombardier C, Tugwell PX. Measuring disease-specific quality of life in clinical trials. *Can Med Assoc J.* 1986;134:889–95.
  40. VINIK EJ, STANSBERRY KB, ZARRABI L, WITHERSPOON CG, MCNITT PM, VINIK AIBT-D. Development of a Sensitive, Specific Quality of Life Inventory for Peripheral Neuropathy. 2000;49:A189. Available from: <https://link.gale.com/apps/doc/A62892011/AONE?u=anon~35cbcfe7&sid=googleScholar&xid=0b9591d4>
  41. Vinik EJ, Hayes RP, Oglesby A, Bastyr E, Barlow P, Ford-Molvik SL, et al. The Development and Validation of the Norfolk QOL-DN, a New Measure of Patients' Perception of the Effects of Diabetes and Diabetic Neuropathy. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2005;7:497–508. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2005.7.497>
  42. Dyck PJB, González-Duarte A, Obici L, Polydefkis M, Wiesman JF, Antonino I, et al. Development of measures of polyneuropathy impairment in hATTR

- amyloidosis: From NIS to mNIS + 7. *J Neurol Sci* [Internet]. 2019;405:116424. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.116424>
43. Vinik EJ, Paulson JF, Ford-Molvik SL, Vinik AI. German-Translated Norfolk Quality of Life (QOL-DN) Identifies the Same Factors as the English Version of the Tool and Discriminates Different Levels of Neuropathy Severity. *J Diabetes Sci Technol* [Internet]. 2008;2:1075–86. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/193229680800200616>
  44. Vinik EJ, Hayes C, Oglesby A, Vinik AI. Identification of factors in the nerve fiber specific Norfolk Quality of Life (QOL-DN) inventory that reflect QOL and health status. In: *Diabetes. AMER DIABETES ASSOC 1701 N BEAUREGARD ST, ALEXANDRIA, VA 22311-1717 USA; 2004. p. A295–A295.*
  45. Vinik E, Stansberry K, Vinik A. Use of neuropathy quality of life tool (Norfolk QOL-DN) in a large clinical trial: comparison with symptom scores (NSS), nerve impairment (NISS), quantitative sensory (QST), autonomic (QAFT) tests and electrophysiology. *63rd Sci Sess Am Diabetes Assoc.* 2003;52:A198.

## APÊNDICES

### APÊNDICE 1 – Questionário QOL-DN (Norfolk)

#### PARTE I: Sintomas

**Você teve algum dos sintomas abaixo nas últimas 4 semanas? Por favor, marque todas as respostas que se aplicarem ao seu caso.**

1. Dormência.
  - Nos pés;
  - Nas pernas;
  - Nas mãos;
  - Nos braços;
  - Nenhum.
  
2. Formigamento, alfinetadas e agulhadas
  - Nos pés;
  - Nas pernas;
  - Nas mãos;
  - Nos braços;
  - Nenhum.
  
3. Sensações de choque elétrico
  - Nos pés;
  - Nas pernas;
  - Nas mãos;
  - Nos braços;
  - Nenhum.
  
4. Outras sensações estranhas nessas partes do corpo
  - Nos pés;
  - Nas pernas;
  - Nas mãos;
  - Nos braços;
  - Nenhum.
  
5. Dor superficial (próxima da superfície)
  - Nos pés;
  - Nas pernas;
  - Nas mãos;
  - Nos braços;
  - Nenhum.
  
6. Dor profunda (no fundo)
  - Nos pés;
  - Nas pernas;
  - Nas mãos;
  - Nos braços;

- Nenhum.
  
- 7. Perda de força
- Nos pés;
- Nas pernas;
- Nas mãos;
- Nos braços;
- Nenhum.

## **PARTE II: Atividades do Dia-a-Dia**

### **Responda às perguntas de acordo com a seguinte escala (escolha apenas 1):**

Nas últimas 4 semanas, você passou a noite acordado ou acordou durante a noite por causa da dor?

- Você não teve o problema;
- Você teve um problema muito pequeno;
- Você teve um problema pequeno;
- Você teve um problema médio;
- Você teve um problema grave.

Nas últimas 4 semanas, o toque dos lençóis, das roupas ou o uso de sapatos incomodaram você?

- Você não teve o problema;
- Você teve um problema muito pequeno;
- Você teve um problema pequeno;
- Você teve um problema médio;
- Você teve um problema grave.

Nas últimas 4 semanas, você se queimou ou se machucou sem sentir?

- Você não teve o problema;
- Você teve um problema muito pequeno;
- Você teve um problema pequeno;
- Você teve um problema médio;
- Você teve um problema grave.

Nas últimas 4 semanas, algum sintoma impediu você de executar as atividades que normalmente executa durante o dia?

- Você não teve o problema;
- Você teve um problema muito pequeno;
- Você teve um problema pequeno;
- Você teve um problema médio;
- Você teve um problema grave.

Nas últimas 4 semanas, você teve dificuldade de fazer movimentos pequenos e delicados com os dedos, como, por exemplo, abotoar roupas, virar as páginas de uma revista, pegar moedas em cima da mesa?

- Você não teve o problema;
- Você teve um problema muito pequeno;

- Você teve um problema pequeno;
- Você teve um problema médio;
- Você teve um problema grave.

Nas últimas 4 semanas, você se sentiu mal equilibrado ao andar por falta de firmeza nos pés?

- Você não teve o problema;
- Você teve um problema muito pequeno;
- Você teve um problema pequeno;
- Você teve um problema médio;
- Você teve um problema grave.

Nas últimas 4 semanas, você teve alguma dificuldade de se levantar de cadeiras sem apoiar-se nas mãos?

- Você não teve o problema;
- Você teve um problema muito pequeno;
- Você teve um problema pequeno;
- Você teve um problema médio;
- Você teve um problema grave.

Nas últimas 4 semanas, você teve dificuldade de descer escadas?

- Você não teve o problema;
- Você teve um problema muito pequeno;
- Você teve um problema pequeno;
- Você teve um problema médio;
- Você teve um problema grave.

Nas últimas 4 semanas, você deixou de sentir seus pés enquanto estava andando?

- Você não teve o problema;
- Você teve um problema muito pequeno;
- Você teve um problema pequeno;
- Você teve um problema médio;
- Você teve um problema grave.

Nas últimas 4 semanas, você deixou de diferenciar água quente e água fria **com as mãos?**

- Você não teve o problema;
- Você teve um problema muito pequeno;
- Você teve um problema pequeno;
- Você teve um problema médio;
- Você teve um problema grave.

Nas últimas 4 semanas, você deixou de diferenciar água quente e água fria **com os pés?**

- Você não teve o problema;
- Você teve um problema muito pequeno;
- Você teve um problema pequeno;
- Você teve um problema médio;
- Você teve um problema grave.

Nas últimas 4 semanas, você teve problemas de vômitos, principalmente depois das refeições (mais não devido a uma gripe ou outra doença qualquer)?

- Você não teve o problema;
- Você teve um problema muito pequeno;
- Você teve um problema pequeno;
- Você teve um problema médio;
- Você teve um problema grave.

Nas últimas 4 semanas, você teve problemas de diarreia e/ou perda do controle do intestino?

- Você não teve o problema;
- Você teve um problema muito pequeno;
- Você teve um problema pequeno;
- Você teve um problema médio;
- Você teve um problema grave.

Nas últimas 4 semanas, você teve problemas de desmaios ou episódios de tontura em momentos em que estava erguendo o corpo para ficar em pé?

- Você não teve o problema;
- Você teve um problema muito pequeno;
- Você teve um problema pequeno;
- Você teve um problema médio;
- Você teve um problema grave.

**Nas últimas 4 semanas, quanta dificuldade você teve na execução das seguintes atividades:**

Tomar banho de banheira/de chuveiro?

- Você não teve o problema;
- Você teve um problema muito pequeno;
- Você teve um problema pequeno;
- Você teve um problema médio;
- Você teve um problema grave.

Trocar de roupas?

- Você não teve o problema;
- Você teve um problema muito pequeno;
- Você teve um problema pequeno;
- Você teve um problema médio;
- Você teve um problema grave.

Andar?

- Você não teve o problema;
- Você teve um problema muito pequeno;
- Você teve um problema pequeno;
- Você teve um problema médio;
- Você teve um problema grave.

Sentar ou levantar do vaso sanitário?

- Você não teve o problema;
- Você teve um problema muito pequeno;
- Você teve um problema pequeno;

- Você teve um problema médio;
- Você teve um problema grave.

Utilizar talheres e outros utensílios de mesa nas refeições?

- Você não teve o problema;
- Você teve um problema muito pequeno;
- Você teve um problema pequeno;
- Você teve um problema médio;
- Você teve um problema grave.

**Responda às perguntas de acordo com a seguinte escala:**

**Nas últimas 4 semanas, você teve alguma das dificuldades abaixo no trabalho ou em outras atividades normais do dia-a-dia por causa da sua saúde física ou emocional?**

Utilizar talheres e outros utensílios de mesa nas refeições?

- Nem um pouco;
- Um pouco;
- Mais ou menos;
- Moderadamente;
- Gravemente.

Fez menos do que gostaria?

- Nem um pouco;
- Um pouco;
- Mais ou menos;
- Moderadamente;
- Gravemente.

Sentiu-se limitado quanto aos tipos de trabalho ou outras atividades que podia executar?

- Nem um pouco;
- Um pouco;
- Mais ou menos;
- Moderadamente;
- Gravemente.

Teve dificuldade de trabalhar/executar outras atividades (precisou se esforçar mais)?

- Nem um pouco;
- Um pouco;
- Mais ou menos;
- Moderadamente;
- Gravemente.

No geral, você diria que a sua saúde atual é:

- Excelente;
- Muito boa;
- Boa;
- Regular;
- Ruim.

Em comparação com 3 meses atrás, como você avaliaria a sua saúde atual, no geral?

- Muito melhor;
- Um pouco melhor;
- Mais ou menos igual;
- Um pouco pior;
- Muito pior.

Nas últimas 4 semanas, até que ponto a sua saúde física interferiu nas suas atividades sociais normais com a família, os amigos, os vizinhos ou grupos dos quais você faz parte?

- Nem um pouco;
- Um pouco;
- Mais ou menos;
- Moderadamente;
- Gravemente.

Nas últimas 4 semanas, até que ponto a **dor** interferiu no seu trabalho normal (incluindo o trabalho fora de casa e o serviço doméstico)?

- Nem um pouco;
- Um pouco;
- Mais ou menos;
- Moderadamente;
- Gravemente.

Nas últimas 4 semanas, até que ponto **perda de força ou tremores musculares** interferiram no seu trabalho normal (incluindo o trabalho fora de casa e o serviço doméstico)?

- Nem um pouco;
- Um pouco;
- Mais ou menos;
- Moderadamente;
- Gravemente.

## ANEXOS

### ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA

**TÍTULO DO ESTUDO:** JORNADA ASSISTENCIAL DE VALOR DE PACIENTES COM DOENÇAS RARAS - JAV RARAS

**PESQUISADOR (A):** *Marcela Câmara Machado Costa.*

#### O QUE É ESTE DOCUMENTO?

Você está sendo convidado(a) a participar deste estudo que será realizado na **Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública**. Este documento é chamado de “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” e explica este estudo e qual será a sua participação, caso você aceite o convite. Este documento também fala os possíveis riscos e benefícios se você quiser participar, além de dizer os seus direitos como participante de pesquisa. Após analisar as informações deste Termo de Consentimento e esclarecer todas as suas dúvidas, você terá o conhecimento necessário para tomar uma decisão sobre sua participação ou não neste estudo. Pergunte ao médico do estudo se houver algo que não está claro ou se quiser mais informações. Não tenha pressa para decidir. Se for preciso, leve para a casa e leia este documento com os seus familiares ou outras pessoas que são de sua confiança.

Se você concordar em participar do estudo, será solicitado que você preencha, assine e date duas vias originais desse termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e mantenha uma das vias como um guia sobre os detalhes do estudo e contatos pessoais.

#### POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO FEITO?

Este estudo está sendo feito para coletar informações de pacientes portadores de doenças raras, para assim conhecer melhor as doenças e os pacientes, saber quantos casos existem no Brasil, quais os tratamentos realizados, e qual o custo desse tratamento para o hospital e para o SUS.

#### O QUE ESTE ESTUDO QUER SABER?

Esse estudo quer saber os efeitos do tratamento, resultados, benefícios e custos de doenças raras no Brasil.

#### O QUE ACONTECERÁ COMIGO DURANTE O ESTUDO?

Durante o estudo, você comparecerá à visitas regulares (3 visitas ao longo de 1 ano) no Centro do Estudo. A duração de cada visita variará dependendo dos questionários que precisarão ser preenchidos. Para tornar o processo mais conveniente para você, é possível agendar as visitas para responder aos questionários em dias que você teria de ir ao centro por outros motivos clínicos, na medida do possível. Há também a opção de realizar a aplicação dos questionários por telefone / videochamada.

Caso você tenha de vir ao Centro do Estudo apenas para responder aos questionários da pesquisa, o valor do transporte para chegar ao Centro de Estudo será fornecido. O mesmo se aplica para a alimentação. Se você tiver de comparecer ao Centro de Estudo por mais de um turno para responder os questionários, alimentação será fornecida.

Durante o estudo, você pode ser solicitado a preencher:

- questionário(s) sobre qualidade de vida.
- questionários(s) sobre adesão ao tratamento.
- questionário(s) sobre como a sua doença pode afetar seu trabalho.
- questionário(s) sobre satisfação com o tratamento da doença.
- questionário sobre gastos que você tem com o tratamento da doença.

Além disso, a equipe de pesquisa coletará dados do seu prontuário médico em relação a como foi feito o diagnóstico da doença, quais foram os tratamentos recebidos e qual foi a evolução da doença.

### **HAVERÁ ALGUM RISCO OU DESCONFORTO SE EU PARTICIPAR DO ESTUDO?**

Existe apenas o risco mínimo de que alguém que não está no estudo veja os dados coletados, mas para que isso não aconteça somente pessoas selecionadas e autorizadas terão acesso às informações, e um sistema de armazenamento de dados com segurança elevada será utilizado.

### **HAVERÁ ALGUM BENEFÍCIO PARA MIM SE EU PARTICIPAR DO ESTUDO?**

É possível que este estudo não traga benefícios diretos a você, mas ao final desta pesquisa, as informações geradas poderão trazer benefícios a outras pessoas com a mesma doença rara.

### **QUAIS SÃO AS OUTRAS OPÇÕES SE EU NÃO PARTICIPAR DO ESTUDO?**

Se você escolher não participar, não acontecerá nada de diferente com você. Você continuará a receber seu tratamento usual. Nós apenas não vamos coletar as suas informações.

### **A PESQUISA PODE SER SUSPensa?**

O estudo somente poderá ser suspenso após a anuência do Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (CEP) e/ou da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), se for o caso, que aprovou a realização da pesquisa, a menos que o encerramento se dê por razões de segurança. Nesse caso, o estudo poderá ser descontinuado sem prévia análise do CEP. Contudo, o pesquisador deve notificar o CEP e/ou a CONEP sobre a suspensão definitiva do estudo.

### **PROTEÇÃO DE DADOS**

#### ***De quais dados pessoais estamos falando?***

Se você aceitar participar do estudo, todos os dados pessoais coletados durante o estudo (fornecidos por você ou descritos no prontuário médico) serão tratados com estrita confidencialidade, ou seja, apenas a equipe do estudo poderá ter acesso aos seus dados e prontuários, conforme estabelece o Conselho Federal de Medicina (CFM). Eles serão usados apenas para os fins do estudo (você será somente identificado por um código).

Para garantir a proteção da sua identidade, os dados pessoais e informações clínicas (por exemplo, histórico médico e resultados de exames) serão arquivados por meio de um código único, sem mencionar o seu nome para que você não seja identificado. A correspondência entre o nome e o código de participante será mantida em segurança pelo médico do estudo (no Centro do Estudo).

#### ***Como os dados pessoais poderão ser usados?***

Para confirmar a validade dos dados coletados, os seus dados pessoais serão utilizados por pesquisadores do estudo e por pessoas envolvidas no estudo que trabalham em nome ou em parceria com os pesquisadores, membros dos Comitês de Ética e das Autoridades Competentes. Este procedimento visa a assegurar que o estudo está sendo conduzido apropriadamente.

Os seus dados pessoais necessários para o estudo serão hospedados seguramente em uma empresa subcontratada pelo patrocinador, localizada no Brasil.

**Como você pode exercer seus direitos?**

Você tem direito por lei a acessar, corrigir ou definir diretrizes avançadas sobre seus dados e retirar o seu consentimento. Se você retirar seu consentimento, os dados pessoais coletados previamente a sua decisão de sair do estudo continuarão a ser usados caso seja necessário para o propósito do estudo.

Se você quiser exercer seus direitos e/ou tiver alguma questão quanto à proteção dos seus dados, você deve entrar em contato com o seu médico do estudo.

<b>Contatos para assuntos relacionados a Proteção de Dados</b>			
	<b>PAPEL</b>	<b>NOME</b>	<b>DETALHES DE CONTATO</b>
Contato de Proteção de Dados	fazer perguntas e exercer seus direitos	Dra. Marcela Câmara Machado Costa	marcelamachado@bahiana.edu.br
Controlador de Dados	responsável pelo uso dos seus dados pessoais	Dra. Marcela Câmara Machado Costa	marcelamachado@bahiana.edu.br

**SE EU TIVER DÚVIDAS SOBRE OS MEUS DIREITOS OU QUISER FAZER UMA RECLAMAÇÃO, COM QUEM EU FALO?**

Fale diretamente com o Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Este comitê é formado por pessoas que analisam a parte ética dos estudos e autorizam ele acontecer ou não. Você pode entrar em contato com este Comitê por telefone (tel: (71) 2101-1921 ou (71) 98383-7127), e-mail ([cep@bahiana.edu.br](mailto:cep@bahiana.edu.br)) carta (Av. Dom João VI, nº 274, Brotas. Salvador-BA. CEP: 40.285-001). **Em virtude do atual cenário de pandemia, os atendimentos presenciais estão suspensos. O contato deverá ser realizado via telefone celular (71) 98383-7127, segunda à sexta-feira, das 8:00 às 18:00 ou através do e-mail informado anteriormente.**

**SE EU TIVER DÚVIDAS SOBRE O ESTUDO, COM QUEM EU FALO?**

Fale diretamente com o pesquisador responsável. As formas de contato estão abaixo:

Nome do pesquisador: Marcela Câmara Machado Costa

Formas de contato:

E-mail: [marcelamachado@bahiana.edu.br](mailto:marcelamachado@bahiana.edu.br)

Telefone:(71) 98892-2458

**CAMPO DE ASSINATURAS**

\_\_\_\_\_  
Nome por extenso do participante de pesquisa      Data      Assinatura

\_\_\_\_\_  
Nome por extenso do pesquisador      Data      Assinatura

\_\_\_\_\_  
Nome por extenso da testemunha imparcial (para casos de analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência visual)      Data      Assinatura

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



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

**Pesquisador:** Têmis Maria Félix

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 33970820.0.3042.5544

**Instituição Proponente:** Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências - FUNDECI

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

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.347.602

#### Apresentação do Projeto:

No Brasil, o Ministério da Saúde estabeleceu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR) no âmbito do SUS em 2014. Até o momento foram habilitados dezessete Serviços de Referência em Doenças Raras, um número considerado insuficiente para atender a demanda na nossa população. A grande maioria dos casos são atendidos em Hospitais Universitários (HU), porém não há conhecimento se os recursos humanos e tecnológicos são adequados no atendimento de Doenças Raras. Apesar do avanço no diagnóstico, principalmente devido às novas tecnologias e a recente estruturação do atendimento de DR no Brasil, ainda faltam dados epidemiológicos sobre estas afecções, e estes, quando existentes, restringem-se a doenças específicas. O objetivo deste projeto é realizar um inquérito de representatividade nacional acerca da epidemiologia, quadro clínico, recursos diagnósticos e terapêuticos empregados e custos em indivíduos com doenças raras de origem genética e não genética no Brasil. Será estabelecida uma Rede Nacional de Doenças Raras composta por Hospitais Universitários, pertencentes a rede EBSERH e outros HU, Serviços de Referência em Doenças Raras e Serviços de Triagem Neonatal. Um estudo ambispectivo será realizado (o retrospectivo correspondente aos atendimentos de 2018 e 2019 e prospectivo). O instrumento de coleta de dados vai usar um

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

**Bairro:** BROTAS

**CEP:** 40.285-001

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)2101-1921

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 4.347.602

(CPF: 036.586.920-14).

Exclusão dos pesquisadores (página 39): Mara Sanches Guaragna (CPF: 246.765.598-95).

Inclusão dos centros participantes (página 42): Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – FBDC; Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – FHEMIG; Hospital das Clínicas do Acre - HCA/FUNDHACRE; Hospital Universitário Clementino Fraga Filho; Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP); Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ; Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas de São Paulo; Maternidade Climério de Oliveira/UFBA; Universidade Estadual de Londrina – UEL; Universidade Federal do Amazonas – UFAM.

Exclusão dos centros participantes (páginas 41 e 42): Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás/EBSERH; Hospital Infantil Iolanda Costa e Silva (Rio Branco /AC).

Alteração do complexo Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – Porto Alegre/RS para Hospital Santo Antônio (ISCOMPA), página 42.”

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

Apresentados termos pertinentes à esta emenda

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

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

#### Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP-Bahiana, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda proposta ao projeto de pesquisa

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

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



Continuação do Parecer: 4.347.602

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1615964.pdf	10/10/2020 21:41:30		Aceito
Outros	Anuencia_Bahiana.pdf	10/10/2020 21:40:59	Milena Artifon	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP_RARAS_Emenda1.pdf	14/08/2020 12:06:40	Milena Artifon	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP_RARAS_Emenda1.docx	14/08/2020 12:06:30	Milena Artifon	Aceito
Outros	carta_E1.docx	14/08/2020 12:06:17	Milena Artifon	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_Participantes_de_6_a_12_anos.pdf	21/06/2020 23:50:45	Milena Artifon	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_Participantes_de_13_a_18_anos_incompletos.pdf	21/06/2020 23:50:13	Milena Artifon	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_adultos.pdf	21/06/2020 23:50:03	Milena Artifon	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_cuidadores.pdf	21/06/2020 23:49:57	Milena Artifon	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_responsaveis.pdf	21/06/2020 23:49:48	Milena Artifon	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

CEP: 40.285-001

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2101-1921

E-mail: cep@bahiana.edu.br