



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
STEFANIA ZINGONE ANDRADE CARVALHO

**AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE GUSTATIVA EM PACIENTES COM
AMILOIDOSE HEREDITÁRIA ASSOCIADA À TRANSTIRRETINA (TTR),
PORTADORES DA MUTAÇÃO ILE127VAL: UM ESTUDO PRELIMINAR**

Salvador – Bahia

2022

STEFANIA ZINGONE ANDRADE CARVALHO

**AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE GUSTATIVA EM PACIENTES COM
AMILOIDOSE HEREDITÁRIA ASSOCIADA À TRANSTIRRETINA (TTR),
PORTADORES DA MUTAÇÃO ILE127VAL: UM ESTUDO PRELIMINAR**

Trabalho de Conclusão de Cursos, apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para aprovação parcial no 4º ano de Medicina.

Orientador: Dr^a. Marcela Câmara Machado Costa.

Coorientadores: Dr^a Jemima Araújo da Silva e Michele Deiró Santos.

Salvador – Bahia

2022

AGRADECIMENTO

Sou grata a meus pais, meu irmão, meu namorado e meus amigos pelo suporte e compreensão durante os momentos críticos de desenvolvimento deste trabalho. Minha eterna gratidão à minha orientadora pelo acompanhamento direcionador e tranquilo, ao lado de minhas coorientadoras que foram essenciais no desenvolvimento das ideias deste trabalho e conselhos. Dr^a Marcela Machado, Dr^a Jemima Araújo e Michele Deiró são grandes referências e exemplos do perfil de profissional que almejo me tornar. Agradeço ainda à minha professora de metodologia, Dr^a Glícia Abreu, pela paciência e confiança, pelo olhar atencioso, técnico e pela empatia. Fui muito feliz na construção desse trabalho por estar cercada de mulheres incríveis que me inspiram todos os dias a ser uma versão melhor de mim.

RESUMO

Zingone S. Avaliação da sensibilidade gustativa em pacientes com amiloidose hereditária associada à transtirretina (TTR), portadores da mutação Ile127Val: um estudo preliminar, 2022;

Introdução: Amiloidoses é um grupo heterogêneo de doenças raras caracterizado pelos depósitos de proteínas amilóides, um material aglomerado fibrilar, insolúvel, e incapaz de ser degradado pelo organismo, que se depositam na matriz extracelular de órgãos e tecidos. A amiloidose hereditária ligada à transtirretina (ATTRv) é uma condição rara e com envolvimento multissistêmico e de caráter progressivo. A Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) é um dos fenótipos da ATTRv e o genótipo Ile127Val está associado à disautonomias, cardiopatias e à polineuropatia sensitiva-motora, e atualmente investiga-se o seu impacto sob pares cranianos. **Objetivos:** Investigar a sensibilidade gustativa em indivíduos com amiloidose hereditária associada à transtirretina (TTR), portadores da mutação Ile127Val. **Método:** Trata-se de um estudo observacional, analítico, transversal e quantitativo. Para investigação da função gustativa foi utilizado um teste de sensibilidade gustativa, para a avaliar os quatro sabores primários (doce, salgado, azedo e amargo), em indivíduos portadores de ATTRv Ile127Val sintomáticos, acompanhados em um centro de cuidado especializado docente-assistencial no período de julho de 2021 à julho de 2022. **Resultados:** Evidenciou-se que quanto menor a concentração das soluções apresentadas, maior a dificuldade na percepção do sabor (discriminação entre doce, azedo, salgado e amargo), especialmente para as soluções de sacarose (doce). Observou-se ainda que indivíduos mais graves obtiveram menor capacidade em identificar o sabor e perceber sua real intensidade. **Discussão:** A ATTRv é de uma doença incapacitante, de progressão lenta, e, até então, não possui uma cura. Dessa forma, seu manejo clínico é um desafio na neurologia e é notória a necessidade de mais estudos para melhor compreensão da história natural da doença e em quais esferas a assistência à saúde precisa intervir. Um melhor entendimento da alteração sensorial gustativa nesta população faz-se necessário, uma vez que a identificação de possíveis alterações clínicas que auxiliem no diagnóstico que permitam início precoce de terapias de reabilitação e, assim, melhorem a qualidade de vida desses indivíduos tem caráter emergencial. **Conclusão:** O presente estudo piloto sugere com dados preliminares a presença de alteração na sensibilidade gustativa da amostra, demonstrando existir a presença disgeusia nesta população. Para tanto, estudos futuros são imprescindíveis para uma melhor compreensão de tais achados.

Palavras-chave: Amiloidose; Disgeusia; Gustação; Neuromuscular; Brasil.

ABSTRACT

Background: Amyloidosis is a heterogeneous group of rare diseases characterized by deposits of amyloid proteins, a fibrillar agglomerated material, insoluble, and incapable of being degraded by the organism, which are deposited in the extracellular matrix of organs and tissues. Hereditary transthyretin-linked amyloidosis (ATTRv) is a rare condition with multisystem and progressive involvement. Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP) is one of the ATTRv phenotypes and the Ile127Val genotype is associated with dysautonomia, heart disease and sensory-motor polyneuropathy, and its impact on cranial nerves is currently being investigated. **Aim:** To investigate taste sensitivity in individuals with hereditary amyloidosis associated with transthyretin (TTR), carrying the Ile127Val mutation. **Methods:** This is an observational, analytical, cross-sectional and quantitative study. To investigate the gustatory function, a gustatory sensitivity test was used to evaluate the four primary flavors (sweet, salty, sour and bitter) in symptomatic individuals with ATTRv Ile127Val, followed up in a specialized teaching-assistance care center during the period from July 2021 to July 2022. **Results:** It was evidenced that the lower the concentration of the solutions presented, the greater the difficulty in the perception of the flavor (discrimination between sweet, sour, salty and bitter), especially for sucrose solutions (sweet). It was also observed that more severe individuals were less able to identify the flavor and perceive its real intensity. **Discussion:** ATTRv is a disabling disease, of slow progression, and, until then, not a cure. Thus, its clinical management is a challenge in neurology, and there is a clear need for more studies to better understand the natural disease and in which principles health care needs to intervene. An understanding of the sensory alteration in this population is necessary, since an identification of possible alterations that help in the diagnosis makes the first choice to be early in quality therapies and sensorial renewal, thus, in an emergency. **Conclusion:** The present pilot study suggests, with preliminary data, the presence of alteration in the taste sensitivity of the sample, demonstrating the presence of dysgeusia in this population. Therefore, future studies are essential for a better understanding of these findings.

Keywords: Amyloidosis; Dysgeusia; Taste; Neuromuscular; Brazil.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Anatomia das papilas gustativas	13
Figura 2 – Inervação sensitiva da língua	14
Figura 3 – Mapa do Brasil com a distribuição da amostra do presente estudo	31
Quadro 1 – Concentração das soluções aquosas	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas e sociodemográficas da população do estudo	30
Tabela 2 - Caracterização dos sabores: frequências de erro ou acerto	32
Tabela 3 - Identificação intensidade dos sabores nas diferentes concentrações de soluções de sacarose, cloreto de sódio, ácido cítrico e cafeína em pacientes com amiloidose hereditária TTR Ile127Val	33
Tabela 4 - Respostas do teste dos indivíduos em estágios mais avançados da doença	34

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	OBJETIVOS	12
2.1	Objetivo geral	12
2.2	Objetivos específicos	12
2.3	Objetivos secundários	12
3	REVISÃO DE LITERATURA	13
3.1	Anatomia da gustação	13
3.2	Avaliação clínica da percepção dos sabores	15
3.3	Amiloidose	15
3.4	Comportamento de pares cranianos na amiloidose	18
3.5	Diagnóstico e tratamento da amiloidose	20
4	MATERIAIS E MÉTODOS	22
4.1	Desenho do estudo	22
4.2	População acessível	22
4.3	Amostra a ser estudada	22
4.4	Critérios de inclusão	22
4.5	Critérios de exclusão	22
4.6	Instrumentos de coleta de dados	23
4.7	Análise de dados	26
4.8	Aspectos éticos	26
5	RESULTADOS	28
6	DISCUSSÃO	35
7	CONCLUSÃO	40
	REFERÊNCIAS	41
	APÊNDICE A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	47
	APÊNDICE B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos Familiares	50

ANEXO A: Parecer do CEP	53
ANEXO B: Carta de anuência	54
ANEXO C: Questionário de percepção do sabor	54

1 INTRODUÇÃO

Amiloidoses são um grupo de doenças causadas por um depósito tecidual da proteína amiloide, uma proteína fibrilar insolúvel formada por subunidades da transtirretina, em órgãos parenquimatosos, vasos sanguíneos, coração, meninges, retina, tecido adiposo peritendíneo e nervos periféricos, de origem genética, senil ou secundária a doenças hematológicas como o mieloma múltiplo. Trata-se de uma doença multissistêmica, de caráter progressivo. A amiloidose de causa genética (ATTRv) é uma condição rara e com envolvimento multissistêmico^{1,2}.

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) é uma das formas de manifestação clínica da amiloidose hereditária ATTRv, com um padrão de herança autossômica dominante. É caracterizada, principalmente, pelo depósito amiloide nos nervos periféricos, degenerando progressivamente os neurônios, resultando em uma polineuropatia progressiva autonômica, e sensitiva e motora, sendo, mais frequentemente, os sintomas sensitivos os primeiros a se manifestarem^{1,2}.

A PAF é uma doença do adulto, com idade de início abaixo dos 50 anos considerada de início precoce e acima dos 50 anos de início tardio. Possui caráter incapacitante, progressivo e, se não tratada, leva ao óbito em aproximadamente 10 anos após o diagnóstico, sendo assim, uma doença grave e, em todo o mundo, subdiagnosticada^{3,4}. Não existem dados da incidência da doença no Brasil, entretanto sabe-se que na Europa e Estados Unidos é de aproximadamente 1 a cada 100.000 indivíduos e no Japão de 1 a cada 1.000.000 de habitantes⁵.

Mais de 100 mutações no gene *TTR* já foram descritas e mostram que essa é uma doença com amplo espectro genotípico⁶. Além disso, sabe-se que o fenótipo de cada uma dessas mutações também pode variar em diferentes regiões geográficas. A variante mais comum é a substituição TTR Val50Met, para a qual foram identificados vários focos endêmicos mais notavelmente em Portugal, no Japão, Brasil e Suécia, de maneira que nos diferentes países o fenótipo da Val50Met teve uma apresentação distinta⁵. Outra mutação que leva a substituição Ile127Val manifesta-se com uma neuropatia periférica^{4,5}, com envolvimento de nervos

cranianos de forma mais precoce que as outras mutações. No Nordeste do Brasil tem-se observado casos com ambas as variantes. Ademais, ambas mutações possuem fenótipos com expressões gastrointestinais e de perda ponderal sem explicação plausível, bem como disfagia (evidenciando acometimento de nervos altos), de maneira que na literatura já foi descrito o acometimento de pares de nervos cranianos em paciente com amiloidose^{4,7,8}.

Diante disso e sabendo-se que no Ambulatório Neuromuscular do Centro de Neurociências da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, local de atendimento a pacientes com PAF provenientes de todo o estado, observou-se uma queixa recorrente de alteração do paladar independente de estágio clínico da neuropatia, acreditamos que essa queixa pode estar associada a um envolvimento precoce nos pares cranianos V, VII, IX, X e XII, responsáveis pela sensibilidade gustativa⁷.

Em vista disso, a hipótese deste estudo é que parece existir uma alta prevalência de queixas de alterações do paladar em indivíduos com ATTRv portadores da mutação Ile127Val acompanhados neste ambulatório, uma vez que essa é uma queixa comum relatada por eles. É importante ressaltar que o comprometimento gustativo pode afetar a ingestão alimentar, impactando na funcionalidade da fase oral da deglutição, no tempo de refeição e no prazer da alimentação. Essa alteração pode, conseqüentemente, contribuir para a perda ponderal frequente nesta população, impactando diretamente na sobrevida e na qualidade de vida destes indivíduos. Para tanto, faz-se necessário investigar a sensibilidade gustativa dessa população durante a avaliação clínica por meio de testes já descritos na literatura, a fim de explorar esse recorrente e, até então, ainda não descrita, alteração sensorial.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Investigar a sensibilidade gustativa em indivíduos com amiloidose hereditária associada à transtirretina (TTR), portadores da mutação Ile127Val.

2.2 Objetivos específicos

- Investigar se existe percepção da variação entre os quatro sabores primários (doce, salgado, azedo e amargo).
- Investigar se existe discriminação de diferentes concentrações dos quatro sabores primários (doce, salgado, azedo e amargo).

2.3 Objetivos secundários

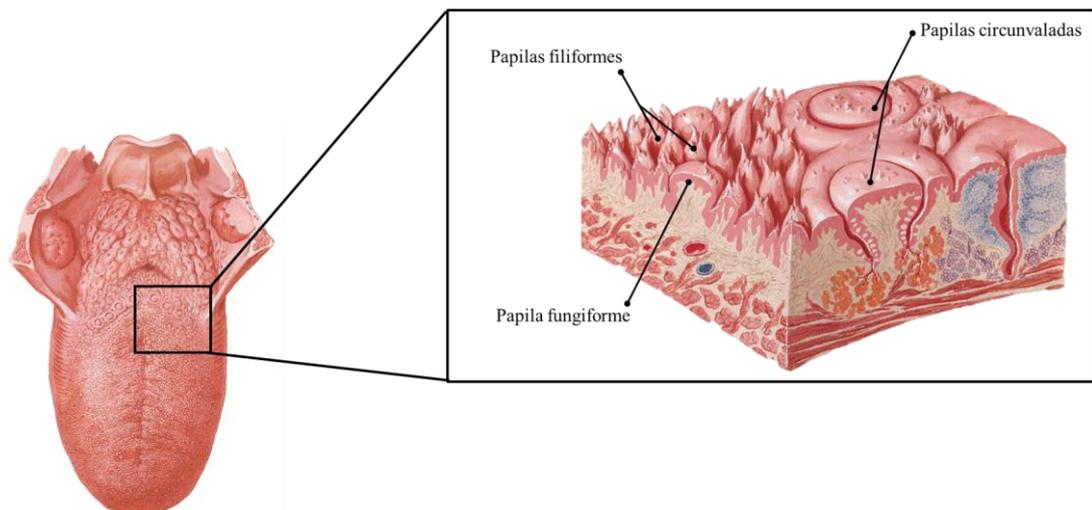
- Analisar o perfil epidemiológico dos indivíduos da amostra de acordo com a sensibilidade gustativa.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Anatomia da gustação

Os receptores sensoriais responsáveis pela percepção do paladar são as papilas gustativas (fungiformes, caliciformes, circunvaladas e filiformes), distribuídas na membrana mucosa basal da língua, sendo constituídas por células epiteliais que circundam um poro central. Cada uma dessas células possui microvilosidades que otimizam a superfície de contato receptora do paladar e entre elas, encontra-se uma rede com duas ou três fibras nervosas gustativas, as quais são estimuladas pelas próprias células gustativas. O estímulo parte, então, para o trato solitário localizado no bulbo, desse segue para o tálamo, passam ao córtex gustativo primário e, por fim, às áreas associativas gustativas circundantes e à região integrativa comum (responsável pela integração de todas as sensações)⁹⁻¹¹.

Figura 1- Anatomia das papilas gustativas



Fonte: Modificado de NETTER, Frank H. Atlas de Anatomia Humana, página 71. 6ª ed. RIO DE JANEIRO: Elsevier, 2019¹².

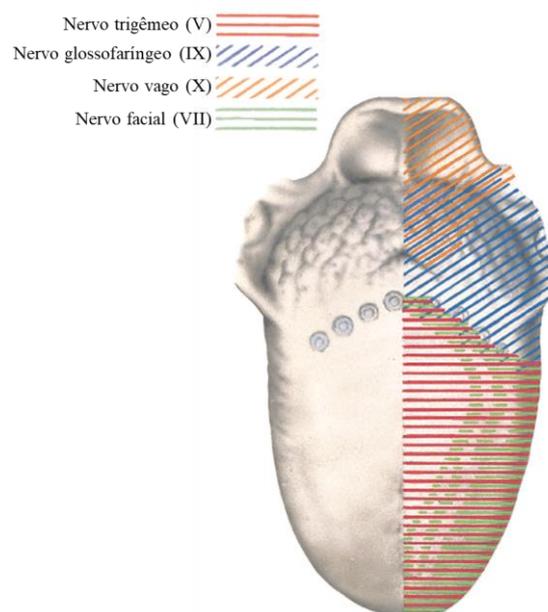
É válido ressaltar que a gustação é uma função primária, porém não exclusiva da língua, uma vez que a faringe, o palato e a epiglote também possuem alguma sensibilidade. Ademais, os aromas da comida que passam pela orofaringe podem ser detectados pelos receptores olfativos e influenciarem na percepção do paladar⁹⁻¹¹.

As dezenas de papilas gustativas percebem cinco sabores primários: amargo (na região imediatamente anterior ao sulco terminal da língua), azedo/ácido (bilateralmente na região póstero-lateral da língua), salgado (bilateralmente na região ântero-lateral da língua), doce (na região anterior da língua) e o *umami* (sabor recentemente adicionado à lista, o qual confere a resposta a compostos de alguns aminoácidos, principalmente o L-glutamato, sendo percebido como “delicioso” ou “gostoso”)¹³. Sabe-se, entretanto, que a distribuição de papilas não é homogênea e que as diferentes papilas possuem diferentes graus de percepção de todas as sensações gustativas primárias, tendo normalmente uma afinidade maior por uma ou mais sensações^{9,11,14,15}.

A inervação sensitiva da língua é responsabilidade de alguns pares cranianos, sendo eles¹⁶:

- Nervo Glossofaríngeo (NC IX);
- Nervo Trigêmeo (NC V) – através do nervo lingual, ramo do nervo mandibular V3 do NC V;
- Nervo Vago (X) – através do ramo interno do nervo laríngeo superior;
- Nervo Facial (NC VII) – através do nervo intermédio.

Figura 2 – Inervação sensitiva da língua



Uma lesão em qualquer um desses nervos pode gerar ageusia (perda total do paladar), hipogeusia (diminuição do paladar), ou hipergeusia (maior sensibilidade gustativa), além de outras alterações na percepção dos gostos^{17,18}.

3.2 Avaliação clínica da percepção dos sabores

Para avaliação clínica de pacientes com queixas gustativas, deve-se inicialmente coletar uma boa anamnese, na qual sejam bem explorados os sintomas. Isso porque existem diferentes apresentações de disgeusia (termo geral que representa as alterações de sensibilidade gustativa que já foram citadas anteriormente)^{17,18}. O exame físico pode ser complementado com testes clínicos à beira leito, os quais utilizam com maior frequência substâncias doces e salgadas devido à maior facilidade para encontrá-las. Centros especializados em quimiossensibilidade geralmente utilizam quatro substâncias para teste: sacarose (doce), cloreto de sódio (salgado), quinino (amargo) e ácido cítrico (ácido)¹³.

Essas substâncias podem ser aplicadas de diferentes formas, seguindo diferentes protocolos já aplicados na literatura, dentre eles tem-se o Teste de Mueller et al.¹⁹, o Teste de Mueller et al. modificado²⁰ e ainda *Solution-based taste test* de Pingel et al.²¹.

3.3 Amiloidose

A amiloidose é um grupo de doenças caracterizadas pelo depósito de amiloide, uma proteína insolúvel, em diversos órgãos. Esse grupo de doenças possui um mecanismo fisiopatológico comum: a proteotoxicidade de moléculas precursoras aberrantes, devido à mutação, ou outro mecanismo, que se desagregam em formas intermediárias, e finalmente se depositam como fibrilas de amiloide no interstício tecidual, causando disfunção nos órgãos afetados²². A amiloidose pode ser de causa primária (hereditária) ou secundária (adquirida).

Amiloidose adquirida (AA) é uma complicação rara de estados inflamatórios crônicos, infecções ou alguns tipos de neoplasias. São, mais comumente, associadas às doenças reumatológicas, sendo que entre elas 75% dos pacientes que desenvolvem AA possuem

diagnóstico de artrite reumatoide; outras condições associadas são a espondilite aquilosa, síndrome de Reiter e artrite psoriática. Pode estar presente também a doença de Chron. A principal manifestação clínica da AA é a disfunção renal, outras manifestações comuns são a síndrome disabsortiva e alternância entre diarreia e constipação. Raramente há envolvimento cardíaco ou do sistema nervoso periférico²³.

Já a amiloidose hereditária é oriunda de mutações no gene TTR, com padrão autossômico dominante que, quando manifestadas, afetam a produção de importantes proteínas no fígado. A proteína mutada é a transtirretina (TTR), a qual, em sua forma íntegra, tem função de carrear vitamina A e hormônios tireoidianos no plasma. Entretanto, quando há expressão de uma das mais de 100 mutações já estudadas, há desconfiguração de sua estrutura, de forma que suas subunidades formam uma estrutura fibrilar insolúvel capaz de se depositar em diferentes órgãos. Quando a TTR sofre desestabilização de sua estrutura tetramérica ela se liga ao depósito tecidual de TTR nativa, gerando a consequente dissociação em monômeros e deposição tecidual sob a forma de agregados de filamentos amiloides^{3,4,24}.

Dentre os órgãos mais afetados estão o coração, o sistema nervoso (especialmente o periférico), os rins, a retina e os vasos sanguíneos. Dependendo do principal acometimento podemos classificar a doença como Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF), Amiloidose Cardíaca, Amiloidose Leptomeníngea, dentre outras²⁴. No Brasil, assim como o Japão, Portugal e a Suíça, a PAF é considerada endêmica e a mutação mais frequente em todo o mundo é a ATTR Val50Met²⁵.

O quadro clínico do portador de PAF inicia-se geralmente entre a 3ª e a 5ª década de vida com uma polineuropatia sensitivo-motora, de início sensitivo em fibras finas, com queixa de parestesia ou hipostesia em membros inferiores, a qual, com a progressão da doença, assume um padrão de bota e luva e evolui para neuropatia motora. Pacientes que manifestam a doença mais cedo costumam iniciar o quadro com neuropatia autonômica como uma perda ponderal inexplicada, hipotensão postural, alternância entre diarreia e constipação, impotência sexual, dentre outros²⁴. Esse quadro evolui, quando não tratado, para piora progressiva dos sintomas e, em 10 anos após o diagnóstico, é letal.

A PAF ATTRv pode ser classificada quanto a sua gravidade em quatro estágios (Estágios de Coutinho)^{24,26}:

- Estágio 0: assintomático;
- Estágio I: neuropatia autonômica e sensomotora leve limitada aos membros inferiores sem distúrbios de marcha;
- Estágio II: necessidade de apoio para a marcha, progressão da neuropatia de comprometimento principalmente moderado para os membros inferiores, membros superiores e tronco, além de atrofia muscular;
- Estágio III: estágio terminal, com paciente acamado ou com uso de cadeira de rodas, além da presença de sintomas motores, sensitivos e autonômicos severos.
-

São também recomendadas as avaliações dos escores neurológicos funcionais por meio do *polyneuropathy disability score* (PND) e avaliação sensitivo-motora pelo *Neurophaty Impairment Score* (NIS)^{22,27}.

O PND consiste em 6 classes funcionais, sendo elas^{3,26}:

- PND 0: sem prejuízo;
- PND I: distúrbios sensoriais nas extremidades, com deambulação preservada;
- PND II: dificuldade em deambular, mas sem a necessidade de bengala;
- PND IIIa: necessidade de uma bengala ou uma muleta para deambular;
- PND IIIb: necessidade de duas bengalas ou duas muletas para deambular;
- PND IV: paciente restrito ao uso de cadeira de rodas ou acamado.

O *Neurophaty Impairment Score* (NIS)^{22,27}, por sua extensão, não tem sido utilizado em rotina ambulatorial, apesar de fornecer importantes informações da progressão de doença com a avaliação sensitivo-motora.

3.4 Comportamento de pares cranianos na amiloidose

Como já descrito anteriormente, a amiloidose é uma doença rara que se caracteriza por depósitos de proteínas amiloides insolúveis no tecido extracelular conhecidas por se infiltrarem em todos os tecidos humanos, incluindo articulações sinoviais, nervos e músculos, mas que raramente surge nas vias aerodigestivas superiores^{28,29}. O local mais frequentemente afetado a este nível é a laringe, apresentando-se através de um aspecto pseudotumoral, sendo extremamente rara a nível da naso e orofaringe^{30,31}. Há na literatura inúmeras descrições de amiloidose limitada à laringe, que geralmente se manifesta de maneira localizada, primária (idiopática), do tipo AL e, muito raramente, é acompanhada de afecção sistêmica²⁸.

A amiloidose localizada nas vias aerodigestivas superiores surge muitas vezes como um achado clínico com sintomatologia inespecífica, cuja suspeita diagnóstica é difícil, considerando sua diversidade clínica e semelhanças com outras doenças mais prevalentes na população. Nos depósitos amiloides na laringe, a disфонia é na maioria das vezes o principal sintoma, mas dispneia, disfagia, sensação de corpo estranho e até hemoptise podem estar presentes. A lesão laríngea ocorre principalmente na prega vestibular (55%), apresentando-se como edema subepitelial ou formação nodular. Nestes casos, o diagnóstico é histológico, obtido após análise anatomopatológica, e com bom prognóstico. Entretanto, a exclusão de amiloidose sistêmica é imperativa dada a variabilidade prognóstica, principalmente quando sistêmica devido ao seu pior prognóstico. Para tanto, deve-se realizar seguimento a longo prazo, devido à possibilidade de recorrência tardia da doença e a possibilidade de envolvimento sistêmico²⁸.

De uma maneira geral, depósitos amiloides em região de cabeça e pescoço não é comum, mas já foi descrito potencial prejuízo no sistema auditivo, pela mutação TTRw³². Outro achado clínico também frequente é a macroglossia, como manifestação presente na amiloidose do tipo Al, mas que também pode afetar outros tipos de amiloidoses cardíacas³³.

Parece existir uma heterogeneidade de sintomas de envolvimento de nervos cranianos associados aos diferentes tipos de amiloidose, entretanto tais achados na amiloidose sistêmica com envolvimento cardíaco, ainda não é bem compreendido. Estudos histológicos já descrevem infiltrados amiloides presentes em nervos periféricos causando a polineuropatia,

na mutação TTR³⁴. Atrofia e fasciculação de língua já foram descritas em alguns indivíduos com a variante Ile127Val^{35,36}. Um único estudo de relato de caso foi encontrado com registro de disgeusia severa e sensação de gosto metálico em um paciente americano descendente de alemão, com PAF portador da mutação Ile127Val³⁷. A maioria dos casos relatados de amiloidose laríngea, até o presente momento, não foram associados com doença cardíaca sistêmica. No entanto, em casos raros, alguns estudos já relatam que a amiloidose laríngea parece fazer parte de uma doença sistêmica, ocasionalmente como a primeira manifestação³⁸.

Até a presente data, foi encontrado apenas um estudo prospectivo e descritivo para investigar as alterações faringo-laríngeas em uma grande coorte de diferentes tipos de indivíduos com amiloidose sistêmica com envolvimento cardíaco⁷. Este estudo forneceu resultados significativos demonstrando uma prevalência de disfagia (17%) e disfonia (36%), que muitas vezes são subdiagnosticados na clínica. Os pesquisadores destacaram que as alterações de deglutição e vocal podem surgir como manifestações clínicas precoces, com um início dos sintomas ocorrendo vários meses antes do diagnóstico da amiloidose cardíaca.

Como hipóteses fisiopatológicas os autores acreditam que tais alterações podem estar associadas com o comprometimento periférico dos nervos cranianos responsáveis pela deglutição e fonação, através de infiltrações amiloides sinoviais, neurológica e muscular⁷. Estudos histológicos já relataram deposição amiloide em paredes de nervos cranianos parecendo assim existir um mecanismo fisiopatológico semelhante nos nervos cranianos, motores e sensitivos, envolvidos na deglutição e fonação⁸. Tais suspeitas corroboram também com a ideia de que a infiltração amiloide poderia causar danos centrais através de uma infiltração em região de tronco cerebral e cortical, causando uma incoordenação entre as fases da deglutição⁷.

Um potencial envolvimento dos músculos faríngeo e do esfíncter esofágico superior (UES) causado por depósitos de amilóides podem provocar a disfagia, caracterizada nestes casos por estases e risco de pneumonia aspirativa⁷. Este estudo destaca também que as fibrilas amilóides podem se infiltrar na laringe e levar à disfonia. Um achado que chama atenção é mesmo com uma significativa prevalência de disfonia (36%), 40% dos exames de nasofibroscopias

evidenciaram alteração funcional ou orgânica da laringe, porém sem evidência de lesões macro-específicas de infiltração amiloide, ao contrário dos inúmeros casos descritos de amiloidose laríngea localizada. Assim, concluem que essas manifestações provavelmente fazem parte do espectro clínico das amiloidoses sistêmicas com envolvimento cardíaco, e devem ser investigadas na clínica para minimizar suas complicações de morbimortalidade⁷.

3.5 Diagnóstico e tratamento da amiloidose

O diagnóstico é confirmado com exames patológicos e genéticos após o levantamento da suspeita clínica^{4,25}.

A confirmação patológica pode ser feita através de biopsia tecidual, sendo essa uma etapa não mandatória. Quando realizada, é preferível a biopsia de glândulas salivares, nervos periféricos e gordura subcutânea abdominal. Um resultado negativo nesse exame não exclui o diagnóstico de PAF ATTRv, especialmente quando a suspeita clínica possui respaldo importante, tendo em vista que o depósito tecidual pode não ser homogêneo e é necessário a coloração especial com Vermelho Congo e Luz polarizada para visualização deste depósito^{39,40}. Logo, nesses casos o teste deve ser repetido e a solicitação da confirmação genética faz-se ainda mais importante. Essa última é feita através de testes genéticos, os quais são mandatórios no Brasil para a confirmação do diagnóstico. Diferentes testes podem ser realizados no país, de maneira que em pacientes com casos na família, de mutação já estabelecida, pode ser realizado o teste direcionado para a mutação específica²⁵.

O tratamento, por sua vez, inclui a parte sintomática, a qual envolve diversas especialidades médicas como os cardiologistas, neurologistas, nefrologistas e oftalmologistas. Além disso, existe o tratamento que de fato interfere no curso da doença e dentre as opções tem-se o transplante hepático, o uso de medicações estabilizadoras da TTR (o Tafamidis, medicação de uso oral e diário, é a droga disponível pelo SUS pelo protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para tratamento de PAF do ministério da Saúde) e ainda as drogas silenciadoras da TTR (dentre elas tem-se a Inotersena e a Patisirana aprovadas pela ANVISA mas indisponíveis pelo SUS)²². Entretanto, nenhuma dessas terapêuticas oferta uma cura da

doença, apenas uma pausa na sua progressão. Muitos estudos se mostram promissores com novas terapias para o tratamento da amiloidose²⁵.

Idealmente, o aconselhamento genético deve ser feito para todo paciente que recebe o diagnóstico de PAF, sendo indicado o teste genético para irmãos e filhos do paciente que tenham 18 anos ou mais e que desejem realizar essa pesquisa, tendo em vista tratar-se de uma doença hereditária, com padrão autossômico dominante e de expressividade variável²⁵.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

- Estudo observacional, descritivo, de corte transversal.
- Perfil epidemiológico: Estudo primário e clínico.

4.2 População acessível

Pacientes portadores de amiloidose hereditária com a variante Ile127Val no gene TTR acompanhados no Bahiana Saúde, no ambulatório de doenças neuromusculares da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, o qual presta atendimento a pacientes com diversas doenças neuromusculares.

4.3 Amostra a ser estudada

Pacientes portadores de amiloidose hereditária com a mutação Ile127Val no gene TTR, acompanhados no ambulatório docente-assistencial de investigação em doenças neuromusculares, do Bahiana Saúde, da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, no período de julho de 2021 a julho de 2022.

4.4 Critérios de inclusão

- Pacientes com idade > 18 anos;
- Diagnóstico primário de amiloidose hereditária por critérios clínicos e eletrofisiológicos, com ou sem queixa de alteração no paladar e com presença de variante Ile127Val no gene TTR;
- Pacientes de ambos os sexos.

4.5 Critérios de exclusão

- Pacientes portadores de mutações no gene TTR sem polineuropatia;

- Pacientes com dados incompletos em prontuário.

4.6 Instrumentos de coleta de dados

- Aspectos clínicos e epidemiológicos

Os participantes da pesquisa foram submetidos a uma entrevista inicial, em uma sala individualizada assegurando a privacidade e a confidencialidade dos dados, no qual foi aplicado um questionário semi-estruturado pela pesquisadora, para o levantamento de dados de identificação e socioeconômico, dados clínicos e epidemiológicos como (sexo, cor autodeclarada, índice de massa corporal (IMC), escolaridade, tratamento medicamentoso ou não, idade do início dos sintomas da ATTRv, idade atual, idade do início do tratamento, escalas PND/Coutinho, procedência e presença de outras manifestações da amiloidose), utilização de fármacos, tabagismo e consumo de álcool, presença de COVID e outras comorbidades prévias como diabetes mellitus e doença do refluxo gastro-esofágico, as quais podem afetar a sensibilidade gustativa. Dados que não foram passíveis de coletar durante a entrevista foram coletados pela pesquisadora através da coleta de dados retrospectiva em prontuário eletrônico. Realizou-se exame neurológico direcionado para pesquisa de manifestações clínicas da doença, especialmente o exame de pares cranianos. Foi realizada eletroneuromiografia (ENMG) dos nervos motores de face (estudo de condução) e de trapézio, genioglosso e cricotireoideo.

- Teste de sensibilidade gustativa adaptado de Muller et al. (2003) descrito por Neuman et al. (2016).²⁰

Para avaliação da sensibilidade gustativa, foi utilizado o Teste de sensibilidade adaptado de Muller et al. (2003) descrito por Neuman et al. (2016). É válido ressaltar que, até a presente data, a pesquisadora não encontrou na literatura estudos validados na população brasileira. Além disso, pesquisadores clínicos relatam que são escassos os estudos com métodos validados, em diferentes populações e faixas etárias, para avaliação da sensibilidade gustativa e sugerem que devem ser adaptados às diferentes realidades regionais e culturais⁴¹. Assim, diante da dificuldade de encontrar insumos locais das substâncias do teste original, e pela

rápida e simples aplicação deste teste, este protocolo de avaliação adaptado foi considerado o mais adequado.

Este teste de sensibilidade gustativa consiste na avaliação de quatro sabores primários: doce, salgado, amargo e azedo. Sendo que cada sabor teve 3 concentrações diferentes substâncias, de sacarose, cloreto de sódio, cafeína e ácido cítrico: mais fraca (0,1g/100ml de água), uma moderada (0,2g/100ml de água) e uma forte (0,4g/100ml de água), totalizando 12 concentrações aquosas, conforme descrito abaixo no Quadro 1. Essas soluções foram produzidas a partir de compostos alimentares comumente consumidos como açúcar, sal, limão e café. A pesagem para preparo das soluções foi feita com a mesma balança digital Clink, por um único pesquisador orientado pelo coordenador da pesquisa.

Quadro 1: Concentração das soluções aquosas

SABOR	CONCENTRAÇÃO 1	CONCENTRAÇÃO 2	CONCENTRAÇÃO 3
AÇUCAR	1g/100ml	2g/100ml	4g/100ml
Concentração de sacarose	1 g	2 g	4 g
SAL	1g/100ml	2g/100ml	4g/100ml
Concentração de sódio	0,39 g	0,78 g	1,57 g
LIMÃO	1ml/100ml	2ml/100ml	4ml/100ml
Concentração de ácido cítrico	0,06 ml	0,12 ml	0,24 ml
CAFÉ	1g/100ml	2g/100ml	4g/100ml
Concentração de cafeína	0,05 g	0,1 g	0,2 g

Fonte: Teste de Mueller et al. modificado⁹.

A aplicação de todo o teste de sensibilidade gustativa foi realizada pelo mesmo pesquisador. Antes de iniciar o teste, o participante foi orientado sobre todos os procedimentos e orientado a beber uma pequena quantidade de água, em temperatura ambiente, para eliminar a possibilidade de alterações na percepção dos sabores das substâncias.

Em seguida, foram pingadas 4 gotas de cada solução no centro da língua do voluntário, que em seguida, dentro do tempo de 1 minuto, respondeu o grau de sensibilidade percebida no paladar, sendo atribuído um conceito com valor numérico, em uma escala de pontuação de 0 a 4, quanto a percepção e discriminação da intensidade de sensibilidade. É importante ressaltar que a escala do teste de sensibilidade gustativa descrito por Neuman et al. (2016), a escala é numerada de 0 a 5, sendo considerado: 0= não sentiu gosto; 1= gosto muito fraco; 2= gosto fraco; 3= gosto moderado; 4= gosto forte; 5= gosto muito forte. Entretanto, após realizar alguns protocolos pilotos preliminares a este estudo, com indivíduos saudáveis e jovens como também em alguns pacientes com PAF e idosos, as pesquisadoras observaram dificuldade no entendimento da classificação da escala e optaram por pontuar a escala de 0 a 4, da seguinte maneira: 0= não sentiu gosto; 1= gosto fraco; 2= gosto moderado; 3= gosto forte. Todas as respostas foram coletadas em um questionário visando maior organização e preenchidas pela própria pesquisadora que aplicou o teste. (ANEXO C).

A ordem de apresentação das soluções seguiu os seguintes passos: primeiramente, foram testadas as três concentrações da solução contendo sacarose (doce), após as soluções com cloreto de sódio (salgado), ácido cítrico (azedo) e de cafeína (amargo). Um copo de água foi oferecido entre cada amostra testada, além de disponibilizado um recipiente para o voluntário expelir as soluções. O procedimento ocorreu da mesma forma para todos os sabores e concentrações, com intervalo de 1 minuto, entre cada amostra testada.

Para as análises estatísticas, no Teste de sensibilidade gustativa adaptado de Muller et al. (2003) e descrito por Neuman et al. (2016), as respostas foram categorizadas em dois grupos: nenhuma ou sensibilidade gustativa muito baixa (unindo as respostas numéricas 0, 1 e 2), e moderada, alta ou muito alta sensibilidade gustativa (as respostas 3, 4 e 5). Entretanto, no presente estudo, para facilitar o entendimento dos participantes como explicado anteriormente, os pesquisadores optaram por considerar as seguintes categorias: 0 (não sentiu gosto) = ausência de sensibilidade, 1 (gosto fraco) = baixa sensibilidade, 2 (gosto moderado) = moderada sensibilidade e 3 (gosto forte) = alta sensibilidade gustativa.

Adicionalmente, para análise da caracterização dos sabores em “doce”, “azedo”, “amargo” ou “salgado”, consideramos como acerto a resposta “doce forte”, “doce moderado” e “doce fraco” para qualquer uma das três amostras contendo sacarose; “azedo forte”, “azedo moderado” e “azedo fraco” para as três amostras contendo ácido cítrico; “salgado forte”, “salgado moderado” e “salgado fraco” para as três amostras contendo cloreto de sódio; e “amargo forte”, “amargo moderado” e “amargo fraco” para as três amostras contendo cafeína. Nessa análise, foi realizada uma interpretação dicotômica quanto a presença ou ausência da percepção (indivíduos que não sentiram nenhum sabor foram considerados nessa análise como “erro”) e discriminação “doce”, “amargo”, “salgado” ou “azedo”, ou seja, a presença ou ausência da sensibilidade gustativa, desconsiderando a discriminação da intensidade do sabor sentido.

4.7 Análise de dados

Os dados coletados foram armazenados no programa Microsoft Excel (2011) e consolidados para análise utilizando-se o programa SPSS 14 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Foram calculadas frequências absolutas e relativas dos indivíduos em relação às variáveis categóricas estudadas, apresentados em forma de gráficos e tabelas. Por sua vez, as variáveis numéricas foram expressas em medianas e intervalo interquartil (IIQ) após avaliação com testes de normalidade (Kolmogorov-Simiorf) e histograma. O teste qui-quadrado foi utilizado para avaliação da associação entre as variáveis categóricas e o teste t para variáveis numéricas com distribuição normal. As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes para valores de p menor ou igual a 0,05.

4.8 Aspectos éticos

Este é um subprojeto do projeto intitulado “Caracterização Clínica e Genética de Portadores de Amiloidose Hereditária com Mutação Ile127Val no Gene da Transtirretina” aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências - FUNDECI sob o parecer nº 30713920.6.0000.5444 (ANEXO B), cumprindo com todos os pré-requisitos exigidos nesta instituição e obedecendo à Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Foi apresentado ao paciente e ao seu responsável, no dia da consulta no Ambulatório de Doenças Neuromusculares, o propósito da pesquisa, seguindo as normas básicas do CEP, resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Após leitura do texto pelo paciente ou seus familiares, os responsáveis do trabalho explicaram e esclareceram verbalmente e por escrito sobre os objetivos do estudo, sua forma de participação e formas de contato com o coordenador da pesquisa. Os pacientes ou responsáveis assinaram o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE). A participação de todos os indivíduos foi totalmente voluntária e confidencial. Além disso, não foi oferecida nenhuma compensação financeira. Importante enfatizar que essa pesquisa não ofereceu riscos aos participantes. Todos os participantes estavam cientes de que a recusa da participação na pesquisa não implicaria em mudanças no atendimento.

5 RESULTADOS

A amostra deste estudo foi constituída por 11 pacientes sintomáticos com diagnóstico de amiloidose hereditária associada a TTR, portadores da mutação ILE127Val, com polineuropatia sensitivo-motora. Este estudo não teve grupo controle, pareado por sexo e idade.

A mediana de idade da amostra foi de 66 anos (IIQ 53-71). A maioria dos participantes é do sexo feminino (N=7, 63,6%), autodeclarando-se majoritariamente como pardos (N=5, 45,5%), com ensino médio completo (N= 8, 72,7%) e naturais (N = 10, 90,9%) e procedentes (N = 7, 63,6%) de Salvador Bahia. Dentre os participantes, 81,8% (N=9) negou infecção pelo Sars-Cov-2; 45,5% (N=5) negou tabagismo e 63,6% negaram etilismo (N=7). A maior parte da amostra referiu ainda ter algum tipo de comorbidade 72,7% (N=8). A comorbidade mais relatada na amostra foi hipertensão arterial sistêmica (N=4, 36,4%). Entretanto, 2 indivíduos (18,2%) não relataram presença de comorbidades. A mediana do IMC foi de 24,31 (IIQ 22,175 – 29,575), sendo considerado o seguinte intervalo de normalidade para análise: 18,6-24,90, ou seja, os indivíduos apresentavam um IMC dentro dos padrões normais.

Na amostra, a mediana da idade em que os pacientes iniciaram os primeiros sintomas foi de 57 anos (IIQ 49-64), e a mediana da idade em que iniciaram o uso de tratamento medicamentoso foi de 59 anos (IIQ 46,00-68,00), sendo que 81,8% (N=9) está atualmente em uso de algum tratamento medicamentoso para a doença. Em relação a gravidade da doença, de acordo com a escala PND, a maior parte da amostra encontra-se em estágios iniciais: estágio 1 (N = 4, 36,4%) e estágio 2 (N = 4, 36,4%), e em relação à escala de Coutinho, 72,7% encontram-se no estágio 1. A Tabela 1 apresenta as características clínicas e sociodemográficas da amostra.

No exame neurológico, 05 indivíduos (45,4%) apresentaram alteração de pares cranianos. Destes, todos apresentaram alteração no nervo hipoglosso (XII par), sendo este o par mais afetado, seguido dos nervos glossofaríngeo (IX par) e o nervo vago (X par), ambos afetando 4/5 (80%) indivíduos com alguma alteração em pares cranianos. Os nervos trigêmeos (V par) e faciais (VII par) demonstraram alteração em 2 indivíduos.

Durante a entrevista e o levantamento de dados de prontuário foram encontrados dados faltantes com relação à escolaridade, tabagismo, etilismo, presença de comorbidades e estado nutricional. Para tanto, foi tentado contato com paciente, mas sem sucesso até a presente data. É válido ressaltar que o “*missing value*” encontrado na tabela 1, representa menos do que 20% da amostra.

Tabela 1: Características clínicas e sociodemográficas da população do estudo.

Variáveis	N = 11 (%)
Sexo	
Feminino	7 (63,6)
Masculino	4 (36,4)
Etnia/cor	
Branco	3 (27,3)
Pardo	5 (45,5)
Preto	3 (27,3)
Escolaridade	
Analfabeto	0
Ensino médio incompleto	0
Ensino médio completo	9 (72,7)
Ensino superior completo	2 (18,2)
Tabagismo	
Não	5 (45,5)
Sim	4 (36,4)
Etilismo	
Não	7 (63,6)
Sim	2 (18,2)
Comorbidades	
Não	3 (27,3)
Sim	8 (72,7)
Escala PND	
1	4 (36,4)
2	4 (36,4)
3a	0
3b	2 (18,2)
4	1 (9,1)
Escala Coutinho	
Estágio 1	8 (72,7)
Estágio 2	2 (18,2)
Estágio 3	1 (9,1)
Tratamento	
Não	2 (18,2)
Sim	9 (81,8)
Alteração no exame clínico de pares cranianos	5 (45,4)

*Mediana e (intervalo interquartil);

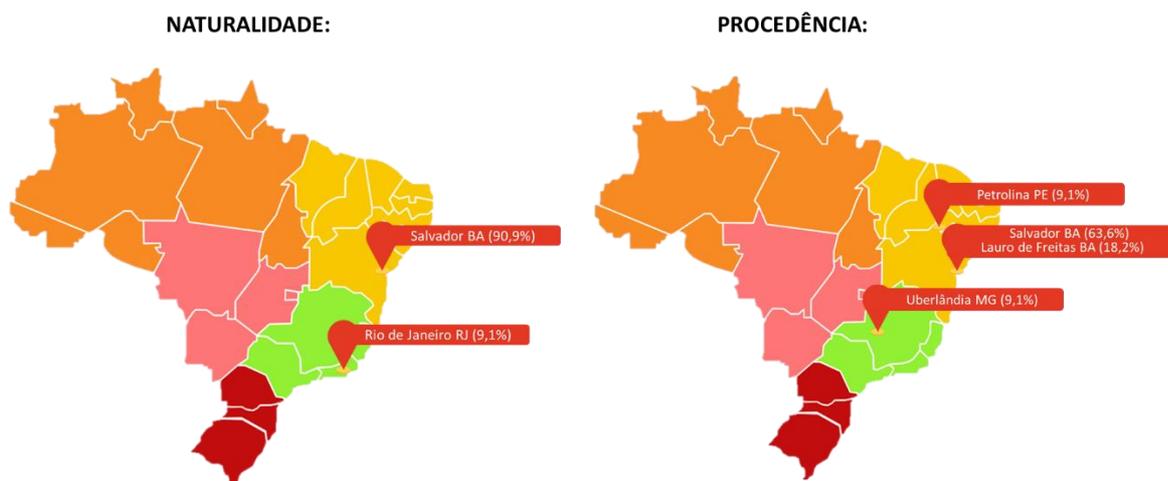
Fonte: Próprio autor.

Tabela 1: Características clínicas e sociodemográficas da população do estudo (continuação).

Variáveis	N = 11 (%)
Naturalidade de Salvador (Bahia)	10 (90,9)
Procedência em Salvador (Bahia)	7 (63,6)
Idade	66 (53-71) *
Idade do início dos sintomas	57 (49-64) *
Idade do início do tratamento	59 (46-68) *
Estado nutricional (IMC)	24,31 (22,175-29,575) *

*Mediana e (intervalo interquartil);

Fonte: Próprio autor.

Figura 3- Mapa do Brasil com a distribuição da amostra do presente estudo.

Fonte: Modificado de © PngItem.com Limited 2019.

Na tabela 2, observa-se maior índice de acertos para as soluções de cafeína, ou seja, a maior parte da amostra respondeu “amargo”. Nelas obteve-se os seguintes resultados: 81,8% (N = 9) dos pacientes, nas concentrações 1 e 3, e 72,7% (N = 8) pacientes, na concentração 2, conseguiram identificar o sabor amargo do café. As soluções de sacarose possuíram o maior número de erros nas concentrações 1 e 2, ou seja: os participantes não souberam caracterizar as soluções de sacarose como “doce”, 81,8% (N = 9) e 72,7% (N = 8), respectivamente. Entretanto, na concentração 3 da solução sacarose observou-se que 63,6% (N = 7) acertou e respondeu “doce” para essa solução de sacarose. As soluções de ácido cítrico e de cloreto de sódio, assim como as soluções de sacarose, possuíram maior número de erros para as concentrações 1 e 2 e maior número de acertos para as concentrações 3.

Tabela 2: Discriminação dos 4 sabores (doce, amargo, salgado e azedo) em cada solução apresentada, independente da intensidade de cada concentração.

Soluções	N (%)	N (%)	N (%)
Solução aquosa de sacarose (sabor doce)	Concentração 1 (fraco)	Concentração 2 (moderado)	Concentração 3 (forte)
Acerto	2 (18,2)	3 (27,3)	7 (63,6)
Erro	9 (81,8)	8 (72,7)	4 (36,4)
Solução aquosa de cloreto de sódio (sabor salgado)	Concentração 1 (fraco)	Concentração 2 (moderado)	Concentração 3 (forte)
Acerto	4 (36,4)	5 (45,5)	6 (54,5)
Erro	7 (63,6)	6 (54,5)	5 (45,5)
Solução aquosa de ácido cítrico (sabor azedo)	Concentração 1 (fraco)	Concentração 2 (moderado)	Concentração 3 (forte)
Acerto	3 (27,3)	6 (54,5)	9 (81,8)
Erro	8 (72,7)	5 (45,5)	2 (18,2)
Solução aquosa de cafeína (sabor amargo)	Concentração 1 (fraco)	Concentração 2 (moderado)	Concentração 3 (forte)
Acerto	9 (81,8)	8 (72,7)	9 (81,8)
Erro	2 (18,2)	3 (27,3)	2 (18,2)

Fonte: Próprio autor.

Na tabela 3 apresenta-se a o número de indivíduos que errou (nenhuma sensibilidade ou percepção incorreta do sabor) e os acertos (sensibilidades baixa, moderada e alta) para a análise da identificação da intensidade dos nas diferentes concentrações de soluções utilizadas no teste de sensibilidade gustativa. Para as soluções de cafeína, nota-se um aumento gradual na intensidade dos sabores, concomitantemente ao aumento da concentração das soluções para a maior parte da amostra. Já para as soluções de sacarose esse aumento gradual não foi uma realidade, de maneira que para as concentrações 1 e 2, os participantes que souberam identificar o sabor corretamente como “doce”, o identificou como fraco em ambas; já na concentração 3, na qual esperava-se alta intensidade, dos 7 indivíduos que acertaram o sabor “doce”, 4 o identificaram como fraco e 3 como moderado.

Tabela 3: Identificação intensidade dos sabores nas diferentes concentrações de soluções de sacarose, cloreto de sódio, ácido cítrico e cafeína em pacientes com amiloidose hereditária TTR Ile127Val.

Soluções	N (%)	N (%)	N (%)
Solução aquosa de sacarose	Concentração 1	Concentração 2	Concentração 3
Nenhuma sensibilidade (erro)	5 (45,5)	4 (36,6)	0
Erro na percepção do sabor	4 (36,4)	4 (36,4)	4 (36,4)
Baixa sensibilidade	2 (18,2)	3 (27,3)	4 (36,4)
Moderada sensibilidade	0	0	3 (27,3)
Alta sensibilidade	0	0	0
Solução aquosa de cloreto de sódio	Concentração 1	Concentração 2	Concentração 3
Nenhuma sensibilidade	3 (27,3)	3 (27,3)	1 (9,1)
Erro na percepção do sabor	4 (36,4)	3 (27,3)	4 (36,4)
Baixa sensibilidade	2 (18,2)	1 (9,1)	1 (9,1)
Moderada sensibilidade	2 (18,2)	1 (9,1)	1 (9,1)
Alta sensibilidade	0	3 (27,3)	4 (36,4)
Solução aquosa de ácido cítrico	Concentração 1	Concentração 2	Concentração 3
Nenhuma sensibilidade	3 (27,3)	2 (18,2)	0
Erro na percepção do sabor	5 (45,5)	3 (27,3)	1 (9,1)
Baixa sensibilidade	2 (18,2)	3 (27,3)	3 (27,3)
Moderada sensibilidade	0	3 (27,3)	3 (27,3)
Alta sensibilidade	1 (9,1)	0	3 (27,3)
Solução aquosa de cafeína	Concentração 1	Concentração 2	Concentração 3
Nenhuma sensibilidade	1 (9,1)	2 (18,2)	1 (9,1)
Erro na percepção do sabor	1 (9,1)	1 (9,1)	1 (9,1)
Baixa sensibilidade	7 (63,6)	0	2 (18,2)
Moderada sensibilidade	1 (9,1)	7 (63,6)	0
Alta sensibilidade	1 (9,1)	1 (9,1)	7 (63,6)

Fonte: Próprio autor.

A tabela 4 apresenta as respostas dos 3 participantes em estágios mais graves da ATTRv, sendo esses os 3 indivíduos da amostra com alteração nos pares V (trigêmeo) e VII (facial). Os participantes mais graves encontram-se com escala PND 3b ou 4. Nessa tabela, observa-se que indivíduos em estágios mais avançados tiveram uma percepção pior dos quatro sabores (doce, salgado, amargo e azedo).

Tabela 4: Respostas do teste dos indivíduos em estágios mais avançados da doença.

Sexo	PND	Escala de Coutinho	Pares cranianos*	Glicose (1)	Glicose (2)	Glicose (3)	Cloreto de sódio (1)	Cloreto de sódio (2)	Cloreto de sódio (3)
F	3b	II	V, VII, IX, X e XII	Doce fraco	Doce fraco	Doce fraco	Não sentiu gosto	Não sentiu gosto	Não sentiu gosto
M	4	III	V, VII, IX, X e XII	Não sentiu gosto	Não sentiu gosto	Doce fraco	Não sentiu gosto	Não sentiu gosto	Salgado fraco
M	3b	II	IX, X e XII	Não sentiu gosto	Azedo moderado	Azedo forte	Azedo forte	Azedo forte	Azedo forte

Fonte: próprio autor. 1, 2 e 3 referem-se às concentrações das soluções apresentadas. *Pares cranianos alterados ao exame clínico, na ENMG e/ou sintomatologia.

Tabela 4: Respostas do teste dos indivíduos em estágios mais avançados da doença (continuação).

Sexo	PND	Escala de Coutinho	Pares cranianos*	Ácido Cítrico (1)	Ácido Cítrico (2)	Ácido Cítrico (3)	Cafeína (1)	Cafeína (2)	Cafeína (3)
F	3b	II	V, VII, IX, X e XII	Não sentiu gosto	Não sentiu gosto	Salgado fraco	Amargo fraco	Amargo moderado	Amargo fraco
M	4	III	V, VII, IX, X e XII	Doce fraco	Salgado fraco	Azedo moderado	Amargo fraco	Amargo moderado	Amargo forte
M	3b	II	IX, X e XII	Azedo forte	Azedo fraco	Doce fraco	Doce fraco	Azedo fraco	Azedo fraco

Fonte: próprio autor. 1, 2 e 3 referem-se às concentrações das soluções apresentadas. *Pares cranianos alterados ao exame clínico, ENMG e/ou sintomatologia.

6 DISCUSSÃO

A amostra do estudo conta com 11 indivíduos sintomáticos com ATTR com mutação no gene Ile127Val, número significativo para a população portadora dessa variante incomum, especialmente se comparada à Val50Met (mais prevalente nos países endêmicos)^{42,43}. Em estudos sobre a epidemiologia brasileira da ATTRv observa-se uma amostra bastante reduzida de pacientes ATTRv Ile127Val (2 casos em 129 indivíduos)⁴⁴. Sendo o Centro de Neurociências um ambulatório especializado em doenças neuromusculares com profissionais especialistas em Amiloidose, conseguimos uma amostra significativa.

O estudo epidemiológico já publicado a nível mundial, aponta que aproximadamente 18% dos casos foram registrados em países cuja polineuropatia ATTR é considerada uma doença endêmica - Portugal, Suíça, Japão, por exemplo ⁴². Cruz, M. W., *et al* identificaram que os quatro genótipos mais frequentes dentre os 65 identificados foram Val50Met (47%), Ser77Tyr (10%), Ala97Ser (6,7%) e Phe64Leu 4,4%). Nesse estudo, a variante Ile127Val foi incluída na análise como “outras” mutações (que juntas representaram 31,5%), com menos de 4% de representatividade da amostra individualmente. Esse subgrupo foi caracterizado por uma população com início da manifestação de doença (média de idade de 49,2 anos) e de diagnóstico (média de idade de 53,4 anos) mais jovem, quando comparadas às outras mutações. Dessa forma, essa análise está em concordância com os achados do presente estudo, uma vez que demonstramos que a idade do início dos sintomas de indivíduos com ATTRv Ile127Val é em média 57 anos, iniciando o tratamento em média aos 59 anos. Por sua vez, uma coorte retrospectiva brasileira identificou 129 genótipos de ATTR, dos quais a mutação Val30Met foi também a mais comum (90,6%). Apenas 7 indivíduos dessa amostra apresentaram um genótipo diferentes e desses apenas 2 a mutação Ile127Val. O estudo não apresenta dados específicos de idade, idade do início dos sintomas, sexo ou outros dados demográficos e epidemiológicos importantes⁴⁴. Isso demonstra, mais uma vez, que, a escassez de informações sobre a ATTRv com mutação no gene Ile127Val, torna necessário a realização de mais estudos sobre essa variante incomum.

Os indivíduos do presente estudo estão em estágios iniciais da doença (classificados, em sua maioria em estágio 1 pelo estadiamento de Coutinho e entre 1 e 2, pela escala de PND). Esse

achado, associado ao fato de que a média de idade para início do tratamento foi de 59 anos e que 81,8% da amostra recebeu algum tipo de tratamento medicamentoso, sugere que a disgeusia possa ser um sintoma inicial e de progressão lenta, de curso interrompido pelo uso das terapias medicamentosas para amiloidose hereditária. Isso porque, no presente estudo, os indivíduos em estágios mais avançados tiveram uma percepção pior dos sabores.

Observou-se que a percepção gustativa para os quatro sabores (doce, azedo, salgado e amargo) possuiu maior proporção de erros para as soluções de glicose (doce), caracterizada pela não identificação de sabor algum ou um sabor incorreto, especialmente para as soluções de menor concentração. É válido ressaltar que, para as soluções de cloreto de sódio (salgadas) e de ácido cítrico (azedas), houve maior número de acertos para as concentrações mais intensas. Para soluções de cafeína, por sua vez, houve uma discreta diferença entre as soluções de menor e moderada concentração, onde a concentração 2 possuiu um número discretamente maior de erros, sugestivo e compatível com erro aleatório secundário ao tamanho amostral do estudo. Assim os resultados revelaram uma possível disgeusia para todas as soluções e ainda uma possível ageusia, especialmente para as soluções de menores concentrações. Na avaliação da tabela 3, torna-se perceptível que, independente da identificação correta do sabor (exemplo: responder doce para as soluções de sacarose, as menores concentrações de todos os sabores possuíram mais indivíduos com nenhuma sensibilidade. Seguindo o mesmo raciocínio, as maiores concentrações possuem o maior número de indivíduos com alta sensibilidade. É notório também que as soluções de sacarose possuem, ainda nas concentrações 2 e 3, isto é, concentrações maiores, um elevado número de respostas com baixa sensibilidade. Dessa forma, sugere-se que uma mudança na dieta desses pacientes, aumentando e intensificando os sabores das refeições, possa melhorar a qualidade da percepção gustativa e, assim, trazer maior qualidade de vida para esses indivíduos, muito embora seja possivelmente necessário maior atenção para alimentos que contenham sacarose.

O paciente com ATTR Ile127Val tende a perder peso, situação clínica que faz parte da história natural desse paciente, portanto, além da redução na qualidade de vida desses indivíduos, a disgeusia pode ser um fator que intensifica essa perda ponderal⁴⁵. Além disso, a disgeusia pode ser uma manifestação precoce da doença, visto que nessa amostra a maioria encontra-se em estágios iniciais da doença. Sendo assim, a pesquisa desse sintoma seria

importante para somar ao quadro clínico, levando ao diagnóstico e tratamento precoce. Nesse contexto, ao somar um nutricionista no atendimento multidisciplinar desses indivíduos, seria possível devolver o apetite impactado por esse sintoma, melhorando, por conseguinte, sua qualidade de vida.

O estado nutricional dos pacientes com ATTR Ile127Val tende a desnutrição, uma vez que há disautonomia está associada ao avançar da doença e acreditamos que a perda de sensibilidade gustativa influencie também no padrão alimentar e, conseqüentemente, no estado nutricional dos pacientes em questão. Esperava-se, na presente amostra, a presença de indivíduos com abaixo do peso⁴⁶, mas, surpreendentemente, houve uma mediana satisfatória do IMC tradicional, com 24 indivíduos eutróficos. Entretanto, por ser um estudo transversal, não sabemos como está a curva de perda/ganho de peso no último ano para os pacientes estudados. Além disso, a maior parte deles está em fase inicial da doença (72,7%), correspondendo ao estágio 1 de Coutinho e já em uso de medicação. Portanto, muitos fatores podem mascarar essa interação.

É válido salientar que, diante de uma amostra majoritariamente idosa, devemos usar os valores de referência de IMC ajustados para a idade uma vez que o Índice de Massa Corporal (IMC) é reconhecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um padrão internacional que avalia se as pessoas, entre 20 e 59 anos, necessitando-se de um ajuste para a graduação do IMC em idosos, no qual peso ≤ 22 kg/m² indica baixo peso; > 22 e < 27 kg/m² peso adequado; ≥ 27 kg/m² indica excesso de peso⁴⁷. Isso se deve às alterações pelas quais o corpo passa durante o envelhecimento. Além disso, pacientes com amiloidose devem ser avaliados, também, através do IMC modificado, o qual deve ser multiplicado pelo valor de albumina sérica⁴⁸. Entretanto, uma das limitações do presente estudo é a ausência do valor de albumina sérica no momento da coleta do teste de sensibilidade gustativa, logo não foi possível fazer o cálculo do IMC modificado.

Os indivíduos da presente amostra encontram-se principalmente com a escala PND entre 1 e 2, o que significa dizer que a maior parte da amostra está em estágios iniciais da doença, com marcha preservada (PND 1) ou com necessidade de bengala (PND 2), mas em ambos já com

distúrbios sensoriais, como previsto na escala. Sabendo-se que no exame neurológico 45% da amostra apresentou alteração em ao menos um dos seguintes pares cranianos V, VII, IX, X e XII, sugere-se que o acometimento de pares cranianos pode ter início precoce na história natural da doença, ainda que de forma sutil. Soma-se a esse dado, o fato apresentado na tabela 4, em que os indivíduos mais graves são os que possuem acometimento evidenciado na eletroneuromiografia/exame clínico e sintomatologia dos nervos trigêmeo (V par) e facial (VII), os quais estão mais associados à sensibilidade gustativa. Logo, a disgeusia parece estar associada à progressão de doença, mas alterações em outros pares cranianos devem ser investigadas para indivíduos com ATTRv Ile127Val independente do estágio, especialmente o hipoglosso (XII par), responsável pela motricidade da língua, sendo o par craniano com maior prevalência de alteração dentre os indivíduos da amostra nesse estudo. Com isso, a identificação de disgeusia na avaliação clínica desta população parece ser um achado útil como um marcador da doença. Assim, em combinação com outros marcadores patognomônicos do quadro clínico, já que se trata de uma doença multissistêmica e multifatorial, esse achado poderia auxiliar no diagnóstico.

Dentre as limitações do presente estudo, tem-se uma amostra majoritariamente idosa, o que predispõe a redução fisiológica do paladar. Ademais, na amostra, há pacientes com polifarmácia, podendo representar um possível fator confundidor. A ausência de grupo controle, ou seja, um grupo de pacientes hígidos para comparação, também limita o estudo para análise mais completa. Além disso, não foram consideradas a presença de trauma ou cirurgia prévia em cabeça e pescoço, infecções do trato respiratório superior (alergias – rinite/sinusite), exposição a substâncias tóxicas, cirurgias do ouvido médio ou ATM, saúde bucal - problemas dentários (periodontais), uso de prótese dentária – fatores que podem também afetar a sensibilidade gustativa do indivíduo. Outra limitação do estudo foi a impossibilidade de realizar a phmetria das amostras de ácido cítrico, como descrito no teste de Muller modificado, devido à dificuldade em encontrar os materiais necessários. É válido ressaltar que a análise da sensibilidade gustativa é subjetiva e os testes disponíveis até a presente data possuem limitações importantes, tornando esse estudo dificultoso desde o princípio.

Diante disso, observa-se a necessidade de estudos futuros, com uma amostra maior e um grupo controle, visando reduzir o risco de erros aleatórios e sistemáticos, como o viés de confusão na investigação de fatores de risco para a sensibilidade gustativa. Além disso, o uso de questionário de autopercepção da sensibilidade gustativa antes da aplicação do teste pode trazer informações valiosas para essa nova avaliação.

Por fim, a ATTRv é de uma doença incapacitante, de progressão lenta e incapacitante, e, até então, não possui uma cura. Dessa forma, seu manejo clínico é um desafio na neurologia e depende de mais estudos para melhor compreensão da história natural da doença e em quais esferas a assistência à saúde precisa intervir. Um melhor entendimento da alteração sensorial gustativa nesta população faz-se necessário, uma vez que a identificação de possíveis alterações clínicas que auxiliem no diagnóstico podem permitir o início precoce de terapias de reabilitação, sendo medidas de caráter emergencial e que objetivam melhorar a qualidade de vida desses indivíduos.

7 CONCLUSÃO

Trata-se de um estudo piloto com dados preliminares que descrevem a alteração da sensibilidade gustativa de uma população de pacientes com ATTRv com alteração de pares cranianos, que sugere a presença de disgeusia, a qual parece estar relacionada a fases mais avançadas da doença.

Assim, estudos futuros são necessários para investigar a presença de alteração gustativa como uma manifestação clínica comum em pacientes com amiloidose ATTRv, avaliando se essa alteração pode ser considerada um marcador de início e progressão de doença.

REFERÊNCIAS

1. Merkies ISJ. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: A randomized, controlled trial. *Neurology* [Internet]. 2013 abr 9; 80(15):1444.2-1445. Available from: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/01.wnl.0000429338.33391.87>.
2. Hund E, Linke RP, Willig F, Grau A. Transthyretin-associated neuropathic amyloidosis: Pathogenesis and treatment. *Neurology* [Internet]. 2001 fev 27;56(4):431–5. Available from: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.56.4.431>.
3. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2016 fev; 29 (Supplement 1): S14–26. Available from: <https://journals.lww.com/00019052-201602001-00003>.
4. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* [Internet]. 2011 dez;10(12):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).
5. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S ichi, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2013;8(1):31. Available from: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-8-31>.
6. Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve* [Internet]. 2007 out;36(4):411–23. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.20821>.
7. Bartier S, Bodez D, Kharoubi M, Canouï-Poitrine F, Chatelin V, Henrion C, et al. Pharyngo-laryngeal involvement in systemic amyloidosis with cardiac involvement: a prospective observational study. *Amyloid* [Internet]. 2019 out 2;26(4):216–24. Available from: <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1646639>.
8. Conaghan P. Recurrent laryngeal nerve palsy associated with mediastinal amyloidosis. *Thorax* [Internet]. 2000 maio 1;55(5):436–7. Available from: <https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thorax.55.5.436>.
9. Boron WF, Boulpaep EL. Boron Fisiologia. *Fisiologia Médica*. 2015. 505–506 p.

10. Silverthorn, D. *Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada*. 7ª Edição. Porto Alegre: Artmed; 2017.
11. Guyton C& H. *Tratado de Fisiologia Médica - Guyton - 12ª Edição - 2011 - Ebook - Português.pdf*. 2011. p. 1173.
12. Netter FH. *Atlas de anatomia humana*. 6ª edição. Masson; 2004.
13. Campbell, W. DeJong: *O Exame Neurológico*. 7ª Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2014.
14. Barrett, Kim E: *Fisiologia Médica de Ganong*. 24ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
15. Aires, M. de Mello: *Fisiologia*. 4ª Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2012.
16. Bear. *Neurociências de Bear*. Vol. 25, *Psicologia e Sociedade*. 2013. 483–492 p.
17. Uberaba UDE, Odontologia CDE, Cristina M, Machado M. *Disgeusia: revisão de literatura*. 2020; 56. Available from: <http://dspace.uniube.br:8080/jspui/handle/123456789/1381>.
18. José M, De S, Magalhães M, Reis C. *Nervos vago e glossofaríngeo-Revisão Vagus and glossopharyngeal nerves-Review*. 2018; (September):17–22. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/337495753>.
19. Mueller C, Kallert S, Renner B, Stiassny K, Temmel AFP, Hummel T, et al. *Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated “taste strips”*. *Rhinology* [Internet]. 2003 mar;41(1):2–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12677732>.
20. Neumann L, Schauren BC, Adami FS. *Sensibilidade gustativa de adultos e idosos*. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia* [Internet]. 2016;19(5):797–808. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1809-98232016019.150218>.
21. Pingel J, Ostwald J, Pau HW, Hummel T, Just T. *Normative data for a solution-based taste test*. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2010 dez 22;267(12):1911–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00405-010-1276-1>.

22. BRASIL. Portaria Conjunta n.º 22, de 02 de outubro de 2018. Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. Dispõe sobre a estrutura em relação ao regime do Ministério da Saúde. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 2018.
23. Gertz MA, Kyle RA. Secondary amyloidosis (AA). *J Intern Med* [Internet]. 1992 dez;232(6):517–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2796.1992.tb00629.x>.
24. Yoshiki Sekijima, MD P. Hereditary Transthyretin Amyloidosis Summary Genetic counseling GeneReview Scope Suggestive Findings. Em: Gene reviews [Internet]. 2001. p. 1–28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>.
25. 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 set;76(9):609–21. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2018000900609&lng=en&tlng=en.
26. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S ichi, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2013;8(1):31. Available from: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-8-3.1>
27. Conceição I, Coelho T, Rapezzi C, Parman Y, Obici L, Galán L, et al. Assessment of patients with hereditary transthyretin amyloidosis – understanding the impact of management and disease progression. *Amyloid* [Internet]. 2019 jul 3;26(3):103–11. Available from: <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1627312>.
28. Passerotti GH, Caniello M, Hachiya A, Santoro PP, Imamura R, Tsuji DH. Amiloidose com múltiplos focos em trato aéreo-digestivo superior: relato de caso e revisão de literatura. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia* [Internet]. 2008 jun;74(3):462–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992008000300024&lng=pt&tlng=pt.
29. BRASIL. Portaria Conjunta n.º 22, de 02 de outubro de 2018. Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. Dispõe sobre a

- estrutura em relação ao regime do Ministério da Saúde. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 2018.
30. Grindle CR, Curry JM, Cantor JP, Malloy KM, Pribitkin EA, Keane WM. Localized Oropharyngeal Amyloidosis. *Ear Nose Throat J* [Internet]. 2011 maio 1;90(5):220–2. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/014556131109000507>.
 31. Bartels H, Dikkers FG, Lokhorst HM, van der Wal JE, Hazenberg BPC. Laryngeal Amyloidosis: Localized versus Systemic Disease and Update on Diagnosis and Therapy. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology* [Internet]. 2004 set 28;113(9):741–8. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/000348940411300913>.
 32. Béquignon E, Guellich A, Bartier S, Raynal M, Prulière-Escabasse V, Canouï-Poitaine F, et al. How your ears can tell what is hidden in your heart: wild-type transthyretin amyloidosis as potential cause of sensorineural hearing loss in elderly- AmyloDEAFNESS pilot study. *Amyloid* [Internet]. 2017 abr 3;24(2):96–100. Available from: <https://doi.org/10.1080/13506129.2017.1330744>.
 33. Cowan AJ, Skinner M, Berk JL, Sloan JM, O'hara C, Seldin DC, et al. Macroglossia – not always AL amyloidosis. *Amyloid* [Internet]. 2011 jun 14;18(2):83–6. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13506129.2011.560217>.
 34. Sekijima Y, Hammarström P, Matsumura M, Shimizu Y, Iwata M, Tokuda T, et al. Energetic Characteristics of the New Transthyretin Variant A25T May Explain Its Atypical Central Nervous System Pathology. *Laboratory Investigation* [Internet]. 2003 mar;83(3):409–17. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1097/01.LAB.0000059937.11023.1F>.
 35. Jacobson DR, Gertz MA, Buxbaum JN. Transthyretin VAL107, a new variant associated with familial cardiac and neuropathic amyloidosis. *Hum Mutat* [Internet]. 1994;3(4):399–401. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/humu.1380030414>.
 36. Nanri K, Utsumi H, Yamada M, Takata Y, Matsumura A, Kougo K, et al. Transthyretin Val 107 in a Japanese patient with familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol Sci* [Internet]. 2002 jun;198(1–2):93–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X02000515>.

37. Uemichi T, Gertz MA, Benson MD. Amyloid polyneuropathy in two German-American families: a new transthyretin variant (Val 107). *J Med Genet* [Internet]. 1994 maio 1;31(5):416–7. Available from: <https://jmg.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jmg.31.5.416>
38. Figueiredo RR, Azevedo AA de. Amiloidose Laríngea Nodular Isolada: Relato de Caso Isolated Laryngeal Amyloidosis Nodular : A Case Report. 2010;243–6.
39. Said G, Planté-Bordeneuve V. TTR-familial amyloid polyneuropathy – neurological aspects. *Amyloid* [Internet]. 2012 jun 1;19(sup1):25–7. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13506129.2012.673182>.
40. Rodrigues De Mello A. Amiloidose familiar por transtirretina TTR Val30Met e os primórdios do Centro de Estudos de Paramiloidose. *Rev Bras Neurol* [Internet]. 2011;47(2):7–21. Available from: <http://www.ceparm.com>.
41. Almeida WRPL, Gomes ADOC, Belo LR, Leal LB, Coriolano MDGWDS. Olfative and taste perception in Parkinson’s disease. *Codas*. 2021;33(5):1–7.
42. 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 dez 8;14(1):34. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-019-1000-1>.
43. 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 maio;57(5):829–37. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.26034>.
44. Lavigne-Moreira C, Marques VD, Gonçalves MVM, de Oliveira MF, Tomaselli PJ, Nunez JC, et al. The genetic heterogeneity of hereditary transthyretin amyloidosis in a sample of the Brazilian population. *Journal of the Peripheral Nervous System* [Internet]. 2018 jun 10;23(2):134–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jns.12259>.
45. Uotani K, Kawata A, Nagao M, Mizutani T, Hayashi H. Trigger Finger as an Initial Manifestation of Familial Amyloid Polyneuropathy in a Patient with Ile107Val TTR.

- Internal Medicine [Internet]. 2007;46(8):501–4. Available from: http://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/46/8/46_8_501/_article.
46. Barroso FA, Coelho T, Dispenzieri A, Conceição I, Waddington-Cruz M, Wixner J, et al. Characteristics of patients with autonomic dysfunction in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Amyloid* [Internet]. 2022 Jul 3;29(3):175–83. Available from: <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2043270>.
47. Gonçalves T, Julho UN de, Israelita H, Einstein A, Pereira AZ. Diretriz braspen de terapia nutricional no envelhecimento (braspen guideline on nutrition therapy in aging). 2019;34(October):2–58.
48. Şahutoğlu T. The relationship between modified body mass index and prognosis of renal amyloid a amyloidosis. *SiSli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital* [Internet]. 2017 Oct 25;52(2):103–8. Available from: https://www.journalagent.com/sislietfaltip/pdfs/SETB_52_2_103_108.pdf.

APÊNDICE A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 - Conselho Nacional de Saúde

O(A) senhor (a) está sendo convidado a participar da pesquisa intitulada “**Caracterização Clínica e genética de portadores de amiloidose hereditária com mutação Ile127Val no gene da transtirretina**”, sob responsabilidade das pesquisadoras Marcela Camara Machado Costa, médica neurologista especialista em Doenças Neuromusculares e professora adjunta do departamento de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) e Jemima Araujo da Silva Batista, médica neurologista.

O objetivo da pesquisa é conhecer mais sobre as manifestações da doença em você. Caso aceite participar, faremos uma entrevista durante suas consultas de rotina no ambulatório. Iniciaremos com a leitura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e caso aceite, iniciaremos a entrevista com perguntas como idade, estado civil, primeiro sintoma da doença, evolução dos sintomas e exames realizados. Durante as consultas médicas também examinaremos sua força e sensibilidade, sempre preservando sua privacidade. Poderemos pedir exames como ressonância de crânio e laringoscopia que serão realizados sem custos para você. Também avaliaremos seu prontuário para coleta de informações médicas, porém sua privacidade será respeitada e seu nome ou qualquer elemento de identificação será mantido em sigilo.

Essa pesquisa é importante porque sabemos pouco sobre sua doença, e conhecer um pouco mais poderá melhorar o diagnóstico, tratamento e o acompanhamento dos pacientes.

Essa pesquisa oferece poucos riscos aos participantes e os pesquisadores garantem que seu nome não será divulgado. Caso haja mobilização emocional durante a entrevista ou exame você poderá interromper a qualquer momento e caso se sinta desconfortável para realizar exames como ressonância de crânio, você poderá recusar a realização.

O(a) senhor(a) tem a liberdade de não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento sem ter que justificar sua desistência e sem sofrer qualquer tipo de penalidade ou modificação na forma em que é atendido (a) pela equipe multiprofissional e pesquisadores. A participação nesse estudo não irá gerar despesas para você e não haverá

remuneração. Os pesquisadores garantem indenização para o caso de dano comprovadamente causado pela pesquisa.

Os resultados dessa pesquisa poderão ser divulgados em congressos, seminários e revistas científicas, porém sem identificação dos participantes. Os registros das entrevistas serão armazenados onde só os pesquisadores terão acesso durante 05 anos e após esse período todos os dados serão adequadamente destruídos.

Para maiores informações e esclarecimentos sobre a pesquisa você poderá entrar em contato com as pesquisadoras responsáveis: Jemima Araujo da S. Batista pelo telefone 71 98548 9314 ou através do e-mail jemimaaraujods@gmail.com e Marcela Camara Machado através do e-mail marcelacmachado@bahiana.edu.br.

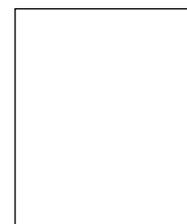
Em caso de dúvidas ou denuncia contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos (CEP) da Escola Bahiana de Medicina e Saude Publica no endereço Avenida D. João VI, nº 274, Brotas, CEP 40.285-001, Salvador–Bahia ou telefone (71) 2101-1921 ou pelo e-mail cep@bahiana.edu.br.

Esse documento (TCLE) é composto por duas vias de igual conteúdo sendo que uma ficará com o pesquisador e a outra para o participante. A primeira página do termo deverá ser rubricada e a última página assinada.

Eu, _____ estou de acordo com a participação no estudo descrito acima. Fui suficientemente informado sobre os objetivos e minha participação na pesquisa bem como sobre a possibilidade de desistir ou solicitar mais esclarecimentos a qualquer momento.

Salvador – Bahia ____/____/_____

Assinatura do participante ou representante legal



Assinatura da pesquisadora

Impressão digital

CONSELHO DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP EBMS

**APÊNDICE B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos
Familiars**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO- Familiares

Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 - Conselho Nacional de Saúde

O(A) senhor (a) está sendo convidado a participar da pesquisa intitulada “Caracterização Clínica e genética de portadores de amiloidose hereditária com mutação Ile127Val no gene da transtirretina”, sob responsabilidade das pesquisadoras Marcela Camara Machado Costa, médica neurologista especialista em Doenças Neuromusculares e professora adjunta do departamento de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) e Jemima Araujo da Silva Batista, médica neurologista.

Você está sendo convidado(a) a participar por ser familiar de uma pessoa que tem amiloidose e o objetivo da pesquisa é investigar o risco da doença se manifestar em você. Caso aceite, faremos uma entrevista com perguntas como idade, se você tem alguma doença ou algum sintoma que possa ser de amiloidose. Essas perguntas serão feitas durante as consultas médicas e quando necessário será realizado o teste genético para pesquisa de amiloidose através de coleta de saliva. O exame não é doloroso e não haverá custos para você. Sua privacidade será respeitada e seu nome ou qualquer elemento de identificação será mantido em sigilo.

Essa pesquisa poderá ajudar a conhecer mais a doença e sobre o risco dela se manifestar nos familiares.

A pesquisa oferece poucos riscos aos participantes e os pesquisadores garantem que seu nome não será divulgado. Caso haja mobilização emocional durante a entrevista você poderá interromper a qualquer momento.

O(a) senhor(a) tem a liberdade de não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento sem ter que justificar sua desistência e sem sofrer qualquer tipo de penalidade ou modificação na forma em que é atendido (a) pela equipe multiprofissional e pesquisadores. A participação nesse estudo não irá gerar despesas para você e não haverá remuneração. Os pesquisadores garantem indenização para o caso de dano comprovadamente causado pela pesquisa.

Os resultados dessa pesquisa poderão ser divulgados em congressos, seminários e revistas científicas, porém sem identificação dos participantes. Os registros das entrevistas serão armazenados onde só os pesquisadores terão acesso durante 05 anos e após esse período todos os dados serão adequadamente destruídos.

Para maiores informações e esclarecimentos sobre a pesquisa você poderá entrar em contato com as pesquisadoras responsáveis: Jemima Araujo da S. Batista pelo telefone 71 98548 9314 ou através do e-mail jemimaaraujods@gmail.com e Marcela Camara Machado através do e-mail marcelacmachado@bahiana.edu.br.

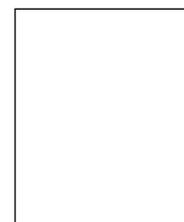
Em caso de dúvidas ou denuncia contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos (CEP) da Escola Bahiana de Medicina e Saude Publica no endereço Avenida D. João VI, nº 274, Brotas, CEP 40.285-001, Salvador–Bahia ou telefone (71) 2101-1921 ou pelo e-mail cep@bahiana.edu.br.

Esse documento (TCLE) é composto por duas vias de igual conteúdo sendo que uma ficará com o pesquisador e a outra para o participante. A primeira página do termo deverá ser rubricada e a última página assinada.

Eu, _____ estou de acordo com a participação no estudo descrito acima. Fui suficientemente informado sobre os objetivos e minha participação na pesquisa bem como sobre a possibilidade de desistir ou solicitar mais esclarecimentos a qualquer momento.

Salvador – Bahia ____/____/_____

Assinatura do participante ou representante legal



Assinatura da pesquisadora

Impressão digital

CONSELHO DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP EBMS

ANEXO A: Parecer do CEP**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E GENÉTICA DE PORTADORES DE AMILOIDOSE HEREDITÁRIA COM MUTAÇÃO ILE127VAL NO GENE DA TRANSTIRRETINA

Pesquisador: Marcela Câmara Machado Costa

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 30713920.6.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências - FUNDECI

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.217.441

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 17 de Agosto de 2020

Assinado por:
Maria Thais de Andrade Calasans
(Coordenador(a))

ANEXO B: Carta de anuência



TERMO DE ANUÊNCIA

TERMO DE AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL
ANUÊNCIA

Eu, **Humberto Castro Lima Filho**, diretor do Ambulatório Docente e Assistencial da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), estou ciente e autorizo a pesquisadora **Marcela Camara Machado Costa** a desenvolver, no referido serviço, o projeto de pesquisa intitulado **Caracterização Clínica e genética de portadores de amiloidose hereditária com mutação Ile127Val no gene da transtiretina**, que se encontra(m) em consonância com as Normas e Resoluções que norteiam a pesquisa envolvendo seres humanos, em especial a Resolução 486/12 do CONEP / CNS/ MS, encontrando-se a Instituição ciente de suas responsabilidades como ente proponente do referido projeto e da necessidade do seu cumprimento no resguardo da segurança e bem estar dos participantes recrutados, dispondo, para tanto, da infraestrutura que garanta a consecução de tais propósitos.

Salvador/BA, ____ de ____ de ____

Assinatura responsável técnico(a)

Humberto Castro Lima Filho
Médico e Especialista
CRM 20990
CRM 12901/12/2015
CRM 12901/12/2015

CRM / CROBA

ANEXO C: Questionário de percepção do sabor

Paciente: _____

Tipo de mutação da Amiloidose: _____

Sacarose	Amostra 1				Amostra 2				Amostra 3			
Sabor	Doce	Salgado	Azedo	Amargo	Doce	Salgado	Azedo	Amargo	Doce	Salgado	Azedo	Amargo
Intensidade	Fraco			Moderado	Forte			Fraco	Moderado		Forte	

Cloreto de Sódio	Amostra 1				Amostra 2				Amostra 3			
Sabor	Doce	Salgado	Azedo	Amargo	Doce	Salgado	Azedo	Amargo	Doce	Salgado	Azedo	Amargo
Intensidade	Fraco			Moderado	Forte			Fraco	Moderado		Forte	

Ácido Cítrico	Amostra 1				Amostra 2				Amostra 3			
Sabor	Doce	Salgado	Azedo	Amargo	Doce	Salgado	Azedo	Amargo	Doce	Salgado	Azedo	Amargo
Intensidade	Fraco			Moderado	Forte			Fraco	Moderado		Forte	

Cafeína	Amostra 1				Amostra 2				Amostra 3			
Sabor	Doce	Salgado	Azedo	Amargo	Doce	Salgado	Azedo	Amargo	Doce	Salgado	Azedo	Amargo
Intensidade	Fraco			Moderado	Forte			Fraco	Moderado		Forte	

Raça/cor/etnia: _____

Sexo: _____

Naturalidade: _____

Procedência: _____

Escolaridade: _____

Data de nascimento (idade atual): _____

Comorbidades: _____

Índice de Massa Corporal (IMC): _____

Idade do início dos sintomas: _____

Em uso de tratamento para PAF? Se sim, qual? _____

Idade do início do tratamento: _____

Teve Covid-19? Se sim, manifestou sintomas de disgeusia/hiposmia? _____

Vacinou-se contra covid? Se sim, quais vacinais e quantas doses? _____

Escala PND: _____

Escala Coutinho: _____

Tabagismo: () SIM () NÃO

Etilismo: () SIM () NÃO