



MESTRADO EM TECNOLOGIAS EM SAÚDE

LUIZA RODRIGUES CARRERA

**FUNÇÃO PULMONAR, PREENSÃO PALMAR E O NÍVEL DE
INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL EM INDIVÍDUOS COM
AMILOIDOSE HEREDITÁRIA**

SALVADOR- BAHIA

2021

LUIZA RODRIGUES CARRERA

**FUNÇÃO PULMONAR, PREENSÃO PALMAR E O NÍVEL DE
INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL EM INDIVÍDUOS COM
AMILOIDOSE HEREDITÁRIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Tecnologias em Saúde da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para à obtenção do título de Mestre em Tecnologias em Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Cristiane Maria Carvalho Costa Dias

SALVADOR-BAHIA

2021

LUIZA RODRIGUES CARRERA

**“FUNÇÃO PULMONAR, PREENSÃO PALMAR E O NÍVEL DE INDEPENDÊNCIA
FUNCIONAL EM INDIVÍDUOS COM AMILOIDOSE HEREDITÁRIA”**

Dissertação apresentada à Escola Bahiana
de Medicina e Saúde Pública, como
requisito parcial para a obtenção do Título
de Mestre em Tecnologias em Saúde.

Salvador, 04 de novembro de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Dra. Fernanda Warken Rosa Camelier
Doutora em Reabilitação
Universidade do Estado da Bahia, UNEB

Dr. Eduardo Vital de Carvalho
Doutor em Ciências da Reabilitação
Universidade de São Paulo, USP.

Dra. Marcela Câmara Machado Costa
Doutora em Patologia Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA - FUNDAÇÃO BAHIANA
PARA DESENVOLVIMENTO DAS CIÊNCIAS – EBMSP

FONTE DE FINANCIAMENTO

COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR
(CAPES)

EQUIPE DA PESQUISA

Luiza Rodrigues Carrera – mestranda no programa de pós-graduação em tecnologias em saúde da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - EBMSP.

Cristiane Maria Carvalho Costa Dias – doutora pelo programa de pós-graduação em medicina e saúde humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - EBMSP.

Francisco Tiago Oliveira de Oliveira – mestre pelo programa de pós-graduação em medicina e saúde humana pela Universidade Federal da Bahia – UFBA.

Jemima Araújo da Silva Batista – mestranda pelo programa de pós-graduação em medicina (neurologia) pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

Celso Nascimento de Almeida – mestrando no programa de pós-graduação em tecnologias em saúde da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – EBMSP.

Nailah Bomfim de Jesus – acadêmica de fisioterapia pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - EBMSP. Iniciação Científica- Bahiana.

Juliana Marcelino Pimentel – acadêmica de fisioterapia pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - EBMSP. Iniciação Científica - Bahiana

Dedico esta dissertação aos pacientes com doenças neuromusculares, que enfrentam batalhas diárias e são o motivo da minha vontade de pesquisar e aprender.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida e oportunidades concedidas.

A minha família, Carrera e Couto Alves, em especial aos meus pais, José e Elizete, por me proporcionarem sempre o melhor, minha irmã, Marina, pela companhia incansável e Dadau, por me mostrar, mesmo sem saber, a minha força.

A minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Cristiane Dias, mais do que ela pode imaginar. Obrigada por me enxergar, acreditar e incentivar.

Ao grupo de pesquisa, GEPFIR, em especial a Francisco, por me apresentar e ensinar o universo incrível da neuromuscular e a Celso e Juliana pela contribuição valiosa na escrita da dissertação.

Aos colegas do Mestrado em Tecnologias em Saúde pela vivência conjunta de um sonho.

A Dr^a. Marcela Câmara, coordenadora do Ambulatório de Doenças Neuromusculares da Bahiana e Dr^a. Jemima Araújo pelos ensinamentos e oportunidade de construir esse trabalho. Aos demais membros da equipe multiprofissional pela convivência e troca de conhecimento constante e a Mariana por me permitir passar da linha de colegas de profissão.

Aos meus colegas da AFIR do Hospital Aeroporto e Hospital São Rafael, pelo companheirismo, compreensão e exemplo de profissionalismo.

Aos meus amigos, em especial Débora, Roberta e Mila, por tornarem o processo mais leve e tranquilo.

Por fim, agradeço aos pacientes, protagonistas dessa história, espero contribuir e devolver todo o conhecimento que vocês me ofereceram.

RESUMO

Introdução: Amiloidose hereditária ligada a transtirretina, é uma mutação de herança autossômica dominante, a mais comum a Val50Met. O quadro clínico tem início com perda de força muscular nos membros inferiores, seguindo, para os superiores, sua gravidade é classificada pela incapacidade de deambulação. Com a evolução da doença, poderá comprometer o sistema respiratório de forma direta ou indireta. **Objetivos:** Avaliar a função pulmonar, a força de preensão palmar e o nível de independência funcional em indivíduos com Amiloidose hereditária por mutação no gene TTR, além de comparar os valores previstos e esperados dos parâmetros espirométricos, força muscular respiratória e força de preensão palmar em indivíduos com Amiloidose hereditária por mutação no gene TTR. **Material e Métodos:** Estudo transversal com portadores de amiloidose hereditária, admitidos no Centro de Neurociências da Bahiana, idade ≥ 18 anos, de ambos os sexos. Excluídos aqueles com dificuldade para compreensão ou contraindicação dos testes realizados. A independência funcional foi avaliada pelo Índice de Barthel Modificado, o sistema respiratório através da espirometria e manovacuometria; a força de preensão palmar pela dinamometria. Os dados foram tabulados no SPSS. As variáveis numéricas representada como média e desvio padrão e as categóricas em frequência absoluta e relativa. Para análise da diferença entre os valores previsto e encontrado das variáveis numéricas foi realizado o teste *T Student* Pareado. A correlação de Pearson para verificar se existe correlação entre as variáveis numéricas e a FPP. A associação das variáveis numéricas com as mutações encontradas feito através do ANOVA. Nível de significância $p < 0,05$. Aprovado pelo CEP, CAAE: 99452818.9.0000.5544. **Resultados:** Amostra com 29 indivíduos, 51,7% do sexo masculino e a média de idade $55,4 \pm 14,5$ anos. Os sintomáticos foram 62,1%, 44,8% estavam no Estágio I e 41,4% tinham a mutação Val50Met. 62,1% no IBM foram totalmente independentes. Houve diferença significativa entre os valores encontrados e previstos da CVF ($p = 0,01$), VEF_1 ($p = 0,01$), Pimax ($p = 0,01$) e FPP ($p = 0,01$), assim como entre VEF_1/CVF e as mutações ($p = 0,01$). Encontrada uma forte correlação positiva entre a FPP e a CVF ($R = 0,83$ e $p = 0,01$), VEF_1 ($R = 0,88$ e $p = 0,01$), PFE ($R = 0,82$ e $p = 0,01$) e a Pimáx ($R = 0,75$ e $p = 0,01$). **Conclusão:** Nesta amostra 62,1 % indivíduos foram classificados como totalmente independentes. Houve diferença significativa entre os valores de função pulmonar e força de preensão palmar quando comparado com valores previstos. Há uma forte correlação entre a FPP e as variáveis CVF, VEF_1 , PFE e a Pimáx.

Palavras-Chave: Amiloidose Familiar; Atividades Cotidianas; Espirometria; Músculos Respiratórios; Força da mão.

ABSTRACT

Introduction: The Hereditary Amyloidosis associated to Transthyretin (TTR) is an autosomal dominant inheritance mutation, the most common being Val50Met. The clinical picture begins with loss of muscle strength in the lower limbs, followed by the upper limbs, its severity being classified by the inability to walk. As the disease progresses, it may directly or indirectly compromise the respiratory system. **Objectives:** To evaluate lung function, handgrip strength and level of functional independence in individuals with Hereditary Amyloidosis due to mutation in the TTR gene, in addition to comparing predicted and expected values of spirometric parameters, respiratory muscle strength and handgrip strength in individuals with Hereditary Amyloidosis due to mutation in the TTR gene. **Material and methods:** Cross-sectional study with patients with Hereditary Amyloidosis, admitted to the Bahiana's Neurosciences Center, aged ≥ 18 years, of both genders. Excluded with difficulty in understanding or contraindicating the tests performed. Functional independence was assessed by the Modified Barthel Index, the respiratory system was measured by spirometry and manovacuometry, and handgrip strength was assessed by dynamometry. Data were tabulated in SPSS. Numerical variables represented as mean and standard deviation and categorical variables as absolute and relative frequency. To analyze the difference between the predicted and found values of the numerical variables, the Paired Student's T test was performed. Pearson's correlation to correlate numerical variables and hand grip. The association of numerical variables with the mutations found was done using ANOVA. Significance level $p < 0.05$. Approved by CEP, CAAE: 99452818.9.0000.5544. **Results:** Sample with 29 individuals, 51.7% male and mean age 55.4 ± 14.5 . The symptomatic ones were 62.1%, 44.8% were in Stage I and 41.4% had the Val50Met mutation. 62.1% were totally independent. There was a significant difference between the found and predicted values of FVC ($p = 0,01$), FEV_1 ($p = 0,01$), MIP ($p = 0,01$) and handgrip ($p = 0,01$), as well as between FEV_1/FVC and mutations ($p = 0,01$). A strong positive correlation was found between handgrip and FVC ($R = 0,83$ e $p = 0,01$), FEV_1 ($R = 0,88$ e $p = 0,01$), PEF ($R = 0,82$ e $p = 0,01$) and MIP ($R = 0,75$ e $p = 0,01$). **Conclusion:** Spirometric values, respiratory muscle strength and handgrip strength are altered in this population and individuals classified as totally independent. There was a difference in pulmonary function and handgrip strength values when compared to predicted values.

Key words: Familial Amyloidosis; Activities of Daily Living; Spirometry; Respiratory Muscles; Hand Strength.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Estágios de Coutinho da amiloidose hereditária.

Quadro 2 - Estágios da amiloidose hereditária conforme a pontuação de deficiência de neuropatia periférica.

Figura 1: Linha do tempo da Pandemia COVID19 no Brasil e datas de interrupção e retorno da coleta de dados.

Figura 2 - Fluxograma das avaliações realizadas em indivíduos com amiloidose hereditária, 2018-2020.

Figura 3 - Posicionamento adotado para realização da espirometria.

Figura 4 - Posicionamento adotado para a realização da manovacuometria.

Figura 5 - Fluxograma da amostra em indivíduos com amiloidose hereditária atendidos em um centro de referência de Doenças Neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2018/2020.

Figura 6 – Gráficos de dispersão da correlação entre a força de preensão palmar e as variáveis da função pulmonar em indivíduos com amiloidose hereditária atendidos em um centro de referência em doenças neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2018/2020.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas, antropométricas e clínicas de indivíduos com amiloidose hereditária atendidos em um centro de referência em doenças neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2018/2020.

Tabela 2 - Índice de Barthel modificado de indivíduos com amiloidose hereditária atendidos em um centro de referência em doenças neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2018/2020.

Tabela 3 – Comparação dos valores previstos e encontrados das variáveis espirométricas, força muscular respiratória e força de preensão palmar em indivíduos com amiloidose hereditária atendidos em um centro de referência em doenças neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2018/2020.

Tabela 4 – Porcentagem dos valores previstos em relação aos encontrados das variáveis espirométricas, força muscular respiratória e força de preensão palmar em indivíduos com amiloidose hereditária atendidos em um centro de referência em doenças neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2018/2020.

Tabela 5 - Correlação entre força de preensão palmar e as variáveis da função pulmonar em indivíduos com amiloidose hereditária atendidos em um centro de referência em doenças neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2018/2020.

Tabela 6 – Associação das variáveis espirométricas, força muscular respiratória, força de preensão palmar e Índice de Barthel modificado com as mutações genéticas encontradas nos indivíduos com amiloidose hereditária atendidos em um centro de referência em doenças neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2018/2020.

Tabela 07. Características sociodemográficas, clínicas, variáveis espirométricas, força muscular respiratória, força de preensão palmar e Índice de Barthel modificado dos indivíduos com mutações menos frequentes no gene TTR encontradas no centro de referência em doenças neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2018/2020.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASHT - *American Society of Hands Theraphists*

AVD – Atividade de Vida Diária

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CIF - Classificação Internacional de Funcionalidade

CVF – Capacidade Vital Forçada

DNM - Doenças Neuromusculares

EBMSP - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

ELA – Esclerose Lateral Amiotrófica

FPP - Força de Preensão Palmar

IBM - Índice de Barthel Modificado

IMC - Índice de Massa Corpórea

IRpA - Insuficiência Respiratória Aguda

MSD – Membro Superior Direito

OMIM – *Online Mendelian Inheritance in Man*

OMS – Organização Mundial de Saúde

Pemáx – Pressão Expiratória Máxima

PFE – Pico de Fluxo Expiratório

Pimáx – Pressão Inspiratória Máxima

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

STC - Síndrome do Túnel do Carpo

SUS - Sistema Único de Saúde

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TTR – Transtirretina

VEF₁ – Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

VNI – Ventilação Não Invasiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	14
2.1	Objetivo Geral	14
2.2	Objetivos Específicos	14
3	REVISÃO DE LITERATURA	15
3.1	Amiloidose hereditária por mutação no gene TTR	15
3.2	Função respiratória em indivíduos com doenças neuromusculares	18
3.3	Força de preensão palmar em indivíduos com doenças neuromusculares	19
3.4	Independência funcional em indivíduos com doenças neuromusculares	20
4	MATERIAL E MÉTODOS	21
4.1	Tipo, local e período do estudo	21
4.2	Critérios de elegibilidade	22
4.3	Instrumentos e testes para coleta de dados	22
4.3.1	Espirometria	23
4.3.2	Manovacuometria	24
4.3.3	Força de preensão palmar	25
4.3.4	Índice de independência funcional	26
4.4	Análise dos dados	26
4.4.1	Análise descritiva	26
4.4.2	Estatística inferencial	27
4.4.3	Aspectos éticos	27
5	RESULTADOS	27
6	DISCUSSÃO	35
7	CONCLUSÃO	38
	REFERÊNCIAS	39
	APÊNDICE A - Questionário Sociodemográfico e Clínico	45
	ANEXO A - Recomendações SBPT para realização de testes de função pulmonar em época de COVID-19	46
	ANEXO B - Índice de Barthel Modificado	47
	ANEXO C - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa	49
	ANEXO D - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa – Adendo	50
	ANEXO E - Participação em eventos e apresentações de trabalho no período entre janeiro 2019 e dezembro de 2019	51
	ANEXO F - Coautora no artigo: Involvement of cranial nerves in ATTR Ile127Val Amyloidosis	59

1. INTRODUÇÃO

A amiloidose hereditária é a forma mais comum de amiloidose sistêmica e é causada por mutações no gene TTR. É uma doença neuromuscular autossômica dominante e com idades variadas de apresentação clínica, secundária a deposição sistêmica de fibras de amiloide em diversos tecidos, principalmente no sistema nervoso periférico, manifestando-se por uma severa e progressiva polineuropatia mista, sensitiva, autonômica e motora. Evolui com perda da capacidade para deambulação, uso de cadeira de rodas, restrição ao leito e óbito em 10 anos após o surgimento dos sintomas, se não houver tratamento¹⁻³.

É uma doença considerada endêmica em Portugal, Japão, Suécia e Brasil². No norte de Portugal, existe a maior prevalência de portadores da mutação, estimada em 1: 1.108 indivíduos⁴. No Brasil, estima-se mais de 5.000 casos⁵. Existem mais de 120 mutações no gene da TTR relatadas⁶. A mutação mais comum no Japão, Suécia e Brasil é a Val50Met^{2,7}, que se manifesta através de uma polineuropatia sensorial, motora e autonômica⁸. A mutação Val142Ile é a mais frequente entre os afro-americanos⁸ e está relacionada a disfunção cardíaca¹. A penetração gênica tem uma relação de dependência com a idade, localização geográfica e tipo da mutação⁹.

O diagnóstico é realizado através dos sinais e sintomas, teste genético e, em alguns casos, biópsia de tecido, que mostra a presença de depósito amilóide¹⁰. No Brasil o tempo médio de início dos sintomas até o diagnóstico é de 5 à 9 anos¹¹. A clínica torna-se evidente, em média, na terceira e quarta década de vida, entretanto têm indivíduos que se manifestam na quinta década e quando não tratada pode ser fatal em um período médio de 10 a 15 anos². Os sintomas iniciais, dependente do tipo de mutação, são caracterizados por perda da sensibilidade termoálgica com preservação da sensibilidade profunda, sendo um acometimento de caráter ascendente^{3,7,10,12}. O comprometimento motor é mais tardio, representado por fraqueza muscular progressiva, evoluindo com redução da força e massa muscular periférica¹³. Com a progressão da doença os pacientes evoluem com déficit musculoesquelético que limitam a capacidade de realizar atividades funcionais diárias, impactando no nível de independência funcional¹⁴.

A força de preensão palmar (FPP) é um marcador global da força muscular. Tomás e colaboradores em 2010, observaram que os portadores da mutação no gene TTR apresentaram redução significativa quando comparados aos não portadores¹³. A funcionalidade nos indivíduos que vivem com doenças neuromusculares tem um

comportamento variável e dependem da fisiopatologia e fatores individuais¹⁵. O grau de dependência funcional evolui conforme o avanço da doença e o envelhecimento, alcançando muitas vezes a dependência funcional total¹⁶.

A Amiloidose hereditária ligada a TTR é uma doença que pode apresentar uma grave e progressiva polineuropatia², com possíveis alterações pulmonares diretas ou indiretas, tornando necessário a identificação de alterações do sistema respiratório e neuromuscular precocemente nessa população. Estudos em outras doenças neuromusculares têm demonstrado o envolvimento da musculatura respiratória, representado pela redução da força muscular, conseqüentemente poderá apresentar alterações da função pulmonar¹⁷⁻¹⁹. Apesar desse racional já reconhecido, ainda não foi elucidado o comprometimento respiratório nos portadores de mutação no gene TTR.

Adicionalmente há escassez de pesquisas acerca das implicações dessa patologia na função respiratória, preensão palmar e independência funcional. Diante disso, os pesquisadores dessa pesquisa têm como proposta realizar uma pesquisa exploratória, com a intenção de avaliar precocemente a função pulmonar, a força de preensão palmar e o nível de independência funcional em indivíduos com amiloidose hereditária por mutação no gene TTR.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a função pulmonar, a força de preensão palmar e o nível de independência funcional em indivíduos com amiloidose hereditária.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever a frequência das diferentes mutações no gene da transtirretina em indivíduos com amiloidose hereditária;
- Comparar os valores previstos e encontrados dos parâmetros espirométricos, força muscular respiratória e força de preensão palmar em indivíduos com amiloidose hereditária;
- Verificar se existe correlação entre função pulmonar, força muscular respiratória e força de preensão palmar em indivíduos com amiloidose hereditária;

- Comparar a força muscular respiratória, função pulmonar, força de preensão palmar e o nível de independência funcional entre as mutações no gene TTR;
- Descrever o perfil sociodemográfico, clínico, dados espirométricos, força muscular respiratória, força de preensão palmar e independência funcional dos indivíduos com mutações ainda não descritas na literatura, no gene TTR, encontradas na amostra analisada.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Amiloidose Hereditária por mutação no gene TTR

Amiloidose hereditária por mutação no gene TTR (OMIM: 105210) é a forma mais comum de amiloidose sistêmica hereditária com padrão de herança autossômica dominante²⁰. É uma doença rara, que conforme a OMS são doenças que afetam até 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos. A sintomatologia tem uma relação direta com a natureza da proteína precursora e até o momento mais de 120 mutações no gene TTR já foram relatadas na literatura⁶. A mutação mais comumente encontrada em Portugal é a Val30Met, assim como no Brasil, que pode ser entendido devido a sua colonização portuguesa²¹. A TTR é uma proteína tetramérica que transporta vitamina A e tiroxina na corrente sanguínea. A produção de uma proteína anormal leva a desagregação com formação de monômeros que se unem, formando fibrilas amiloides insolúveis que se depositam nos tecidos²². O depósito anormal da proteína amiloide pode ocorrer em quase todos os tecidos do corpo, especialmente no sistema nervoso periférico e no músculo cardíaco, ocasionando a degeneração das terminações nervosas^{1,2}.

As manifestações clínicas variam de acordo com a mutação, idade de início e localização geográfica, e pode ser predominantemente neuropática, cardíaca ou mista²³. A mutação Val30Met está relacionada as alterações da sensação térmica, motora, disfunção autonômica e bexiga neurogênica¹. A Val142Ile, frequente entre afrodescendentes²⁴ está relacionada ao fenótipo predominantemente cardíaco da amiloidose hereditária¹. O início de sintomas varia da segunda à nona década de vida e é dividido em início precoce (<50 anos) e início tardio (≥ 50 anos)¹⁰. O curso pode ser fatal em 10 anos depois do aparecimento dos sintomas²⁵.

Os achados sensitivo-motores e autonômicos geralmente começam com quadro álgico e parestesia nos pés seguida de perda sensorial térmica. Outros sintomas iniciais comuns são perda de peso, impotência sexual, diarreia e hipotensão ortostática. Posteriormente ocorre o acometimento das mãos e frequentemente, é observado, síndrome do túnel do carpo¹⁰. A ausência de tratamentos leva a uma progressão de sintomas motores mais grave, impactando na marcha e conseqüentemente em sua independência funcional^{1,8,26}. A mutação do gene TTR pode acometer o sistema cardiovascular, entre as disfunções mais comuns encontramos as repolarizações ventriculares inespecíficas, os distúrbios de condução ventricular, a disautonomia, taquicardia atrial, espessamento da válvula e aumento da ecogenicidade do miocárdio, com insuficiência cardíaca²⁷.

O diagnóstico é realizado através dos sinais e sintomas e teste genético. Para a confirmação do diagnóstico é recomendado a confirmação da deposição de amiloide por meio de biópsia de tecido¹⁰. Os locais de escolha para realização da biópsia são geralmente a glândula salivar labial, nervo periférico e gordura subcutânea abdominal. No Brasil, os locais de preferência para análise são as glândulas salivares e o nervo periférico. É essencial destacar que a biópsia negativa não exclui o diagnóstico, sendo necessário a realização de outra biópsia de tecido ou genotipagem^{2,28}.

O estadiamento da doença baseia-se na avaliação de dados funcionais e clínicos. Existem duas formas de classificação, Coutinho, 1980, classificou os pacientes em três estágios²⁹, Quadro 1. Em 2013, o Peripheral Neuropathy Disability desenvolveu um score que possui cinco estágios de classificação, ambos consideram a capacidade de deambular e o uso de dispositivos auxiliares de marcha², Quadro 2.

Quadro 1: Estágios de Coutinho da Amiloidose Hereditária

Estágio I	Comprometimento motor leve e deambulação sem ajuda de dispositivos.
Estágio II	Comprometimento motor moderado e necessário auxílio de dispositivos para marcha.
Estágio III	Estágio terminal, acamado ou em cadeira de rodas.

Fonte: Pinto et al. 2018¹⁰

Quadro 2: Estágios da amiloidose hereditária conforme a Pontuação de deficiência de neuropatia periférica

Estágio I	Distúrbios sensitivos nas extremidades, contudo a capacidade de deambulação encontra-se preservada.
Estágio II	Dificuldades para deambular, mas sem a necessidade de uma bengala.
Estágio IIIa	Necessário uma bengala ou muleta para deambulação.
Estágio IIIb	Necessário duas bengalas ou duas muletas para deambulação.
Estágio IV	Paciente confinado à cadeira de rodas ou cama.

Fonte: Pinto et al. 2018¹⁰

O tratamento preconizado para os indivíduos com amiloidose hereditária pelo Ministério da Saúde, é o Tafamidis, disponível no SUS, que é um estabilizador da proteína. O transplante de fígado, foi uma opção terapêutica, mas é pouco utilizada nos dias atuais³⁰, no entanto, os resultados não têm sido tão satisfatórios em pacientes desnutridos ou com doença avançada. Além disso o paciente pode evoluir com cardiomiopatia, que continuou a progredir em diversos deles, provavelmente devido outro tipo de deposição de amiloide. Atualmente, surgem novas drogas que agem de forma distintas, como através do silenciamento ou da estabilização do gene TTR¹⁰, elas retardam a evolução da doença, porém não oferecem cura. As duas opções de tratamento existentes podem ter como consequência a diminuição da massa óssea e da massa muscular, podendo impactar diretamente na funcionalidade desses indivíduos¹³.

O tratamento multiprofissional, deve estar disponível, uma vez que esse atendimento melhora a qualidade de vida, a sobrevida desses pacientes e aumenta a aderência ao tratamento^{31,32}. Constituído por profissionais especializados em diversas áreas, principalmente médicos neurologistas, fisioterapeutas, enfermeiros, fonoaudiólogos, nutricionistas e psicólogos. A abordagem da fisioterapia motora e respiratória nas DNM, é utilizada tanto nos aspectos preventivos quanto terapêuticos. A avaliação rotineira através dos sintomas clínicos de hipoventilação alveolar e das medidas

funcionais respiratórias e motoras permitem a instalação de técnicas específicas que juntamente com o acompanhamento de uma equipe multidisciplinar, podem promover melhoria na qualidade de vida e sobrevida desses pacientes³³.

3.2 Função respiratória em indivíduos com doenças neuromusculares

As doenças neuromusculares (DNM), têm uma ampla gama de efeitos no sistema respiratório. Na amiloidose hereditária por mutação no gene TTR não é conhecido os acometimentos da função respiratória, porém a fisiopatologia de outras DNM embasam a possibilidade dessas alterações. Nas doenças neuromusculares a insuficiência respiratória é decorrente de um processo de disfunção ventilatória, com os pacientes apresentando diminuição da força muscular respiratória, com repercussão na mecânica respiratória e conseqüentemente episódios de hipoventilação alveolar, além de aumentar o risco potencial de broncoaspiração³³ e a frequência do quadro de insuficiência respiratória aguda (IRpA). Estas complicações respiratórias interferem na condição clínica geral destes pacientes, aumentando a morbimortalidade dessa população. A avaliação sistemática da função pulmonar é essencial para eleger as melhores opções terapêuticas respiratórias, com o intuito de evitar a falência respiratória precoce e contribuir com a sobrevida desses indivíduos³⁴. Além da espirometria, as medidas das pressões respiratórias máximas (Pimax e Pemax) fazem parte da avaliação clínica do paciente com doença neuromuscular, com o objetivo de mensurar a resposta do tratamento e o declínio da função pulmonar^{33,35}.

Os disfunções respiratórios podem ocorrer como consequência da perda de força muscular periférica, respiratória e das limitações funcionais, estes indivíduos frequentemente evoluem com a insuficiência respiratória progressiva, uma das principais causas de morbimortalidade dos portadores de DNM^{34,36}. Quando há disfunção dos músculos inspiratórios ocorre perda da capacidade inspiratória e hipoventilação alveolar, quando associado a disfunção dos músculos expiratórios, há a redução da capacidade da tosse e eliminação das secreções brônquicas, evoluindo com comprometimento do parênquima pulmonar³⁷.

Diante desse cenário a avaliação da função respiratória é essencial nas doenças neuromusculares, a indicação dos métodos de diagnóstico podem variar devido ao estado clínico e a compreensão do teste aplicado³⁸. A espirometria é o exame indicado para o

diagnóstico, monitoramento e prognóstico de doenças pulmonares e das disfunções respiratórias, é fundamental para quantificação e qualificação dos distúrbios ventilatórios³⁹. Este exame permite medir o volume de ar inspirado e expirado e os fluxos respiratórios, é útil principalmente a análise dos dados derivados da manobra expiratória forçada. Quando utilizada a técnica forçada as variáveis analisadas são: a capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), relação entre a CVF e o VEF₁ (VEF₁/CVF) e o pico de fluxo expiratório (PFE)⁴⁰⁻⁴².

O volume eliminado na manobra forçada é a capacidade vital forçada (CVF), já o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) é a quantidade de ar eliminada no primeiro segundo da manobra expiratória forçada, é a medida da função pulmonar mais útil clinicamente³⁸. O pico de fluxo expiratório (PFE) consiste no fluxo de ar máximo após uma inspiração profunda e é utilizada como marcador para capacidade de depuração das vias aéreas, associada a capacidade de tosse⁴³. A relação VEF₁/CVF é essencial para o diagnóstico de um distúrbio obstrutivo, já nos distúrbios restritivos observamos a redução da capacidade vital forçada e da capacidade pulmonar total^{44,45}.

O comprometimento da musculatura respiratória é resultado da atrofia muscular com conseqüente limitação de movimentação de caixa torácica durante a expansão pulmonar. Esta restrição torácica progressiva causa uma diminuição da capacidade vital. O grau de restrição do volume pulmonar é considerado o principal preditor da mortalidade em pacientes com doenças neuromusculares^{46,47}.

O método mais utilizado para avaliação da força muscular respiratória é a manovacuometria^{33,35}. A mensuração das pressões respiratórias estáticas máximas é relacionada a avaliação da pressão inspiratória máxima (Pimax) é o índice de força da musculatura inspiratória. Esta mensuração é o marcador mais usado para medir a força inspiratória em indivíduos com suspeita de fraqueza ventilatória. A pressão expiratória máxima (Pemax) é o índice de força dos músculos expiratórios. Ambas medidas são influenciadas pelo sexo e a idade do indivíduo^{47,48}.

3.3 Força de preensão palmar em indivíduos com doenças neuromusculares

A mão é considerada um dos principais instrumentos do corpo humano, especialmente, pela característica de possibilitar movimentos de preensão⁴⁹. A avaliação da força de preensão palmar (FPP) é utilizada como parâmetro na prática clínica, desempenhando um papel importante na reabilitação e na avaliação de pessoas com

doenças neurológicas^{50,51}. Essa avaliação da FPP realizada por meio de dinamômetro, é uma das mensurações mais fáceis e objetivas para a avaliação da funcionalidade da mão⁵². Entre os fatores que influenciam essa avaliação, podemos destacar a dominância lateral, e de modo geral, a mão dominante apresenta melhor desempenho que a mão não-dominante em ambos os sexos⁵³⁻⁵⁵.

Pacientes portadores de patologias crônico-proGRESSIVAS sofrem déficits físicos que acabam limitando a capacidade de realizar algumas atividades funcionais diárias, e consecutivamente, afetam dimensões essenciais como as funcionais, comportamentais, sociais e psicológicas¹⁴. O estudo de Tomás e colaboradores, em 2010, foi o único que verificou a FPP em portadores da mutação do gene da TTR. A amostra foi dividida em três grupos: um grupo com pacientes que aguardava transplante hepático, composto por 59 indivíduos, o outro com pacientes em pós-operatório de transplante de fígado, composto por 85 indivíduos e um grupo controle composto por indivíduos saudáveis, com 62 participantes. Eles concluíram que existe diferença significativa da força muscular em indivíduos com amiloidose hereditária, a FPP é reduzida de 15% a 28% quando comparados aos não portadores¹³.

3.4 Independência funcional em indivíduos com doenças neuromusculares

Os comprometimentos funcionais provenientes das doenças neuromusculares são dependentes do tipo da mutação, da faixa etária de início dos sintomas, do seu estadiamento da progressão¹⁵. Conforme há um avanço nos sintomas da doença, o paciente sofre um declínio na sua independência funcional que poderá incapacitá-lo de realizar tarefas simples do seu dia-a-dia¹⁶.

A Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF) discorre sobre funcionalidade e incapacidade definindo as funções do corpo e suas estruturas, além das atividades, participação e fatores ambientais e pessoais, portanto, oferece um padrão de classificação que leva em consideração a vertente individual e social dos indivíduos⁵⁶. Esta ferramenta diagnóstica demonstra a mudança de uma abordagem baseada nas doenças para uma que prioriza a funcionalidade como um componente da saúde, além de considerar o ambiente como facilitador ou como barreira para o desempenho de ações e tarefas⁵⁷. A classificação de funcionalidade desses indivíduos é relevante, uma vez que as doenças neuromusculares causam alterações na unidade primária da musculatura, ocasionando fraqueza muscular e, conseqüentemente redução da funcionalidade. Os

aspectos funcionais são indicadores diretos da evolução dessas patologias, são determinados pelos comprometimentos individuais de cada DNM¹⁴.

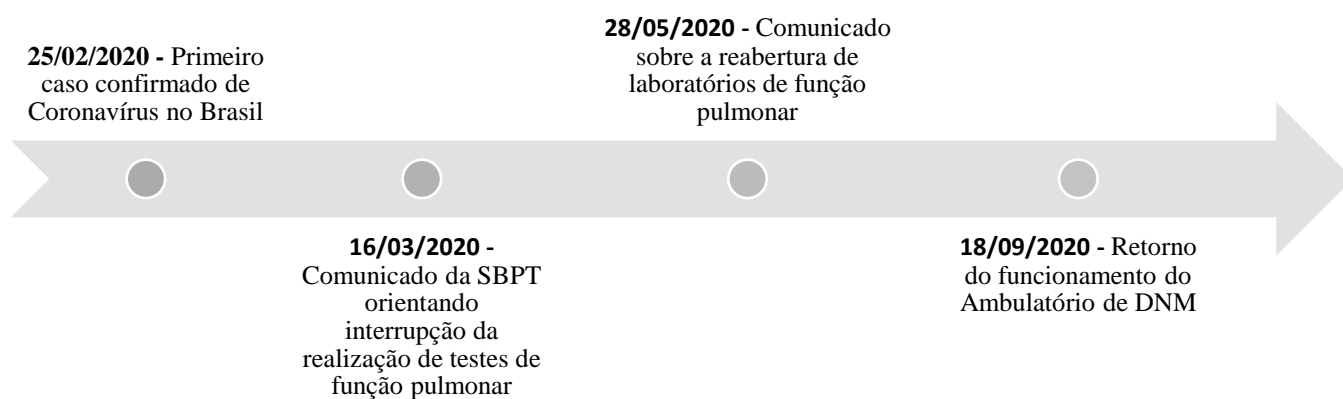
Uma das formas de avaliar funcionalidade de um indivíduo, baseia-se na sua capacidade de realizar suas atividades da vida diária (AVDs) e para essa quantificação temos o Índice de Barthel Modificado (IBM) que mede a independência funcional no cuidado pessoal, mobilidade, locomoção e controle de esfíncteres. É um dos instrumentos de avaliação de AVDs que apresenta resultados de confiabilidade e validade consistentes⁵⁸. Esse instrumento é baseado em pontuações que fornecem um número absoluto para quantificar o grau de dependência funcional sendo possível classificar o indivíduo em níveis funcionais: dependência total, severa, moderada, ligeira dependência ou independência total⁵⁹. Uma pontuação geral é formada atribuindo-se pontos em cada categoria, a depender do tempo e da assistência necessária a cada paciente. A pontuação varia de 0 a 50, em intervalos de cinco pontos, e as pontuações mais elevadas indicam maior independência⁵⁸.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo, local e período do estudo

Trata-se de um estudo exploratório de corte transversal, em portadores da mutação no gene TTR acompanhados pelo Ambulatório de Doenças Neuromusculares da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP). A coleta de dados ocorreu entre novembro de 2018 e dezembro de 2020. Houve uma interrupção da coleta de dados devido a Pandemia COVID 19 de acordo com a orientação de suspensão da realização de testes de função pulmonar da SBPT (ANEXO A) e fechamento do ambulatório onde era realizado a coleta, conforme linha do tempo a seguir (Figura 1).

Figura 1: Linha do tempo da Pandemia COVID19 no Brasil e datas de interrupção e retorno da coleta de dados.



O Ambulatório de Doenças Neuromusculares é referência no Estado da Bahia e vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS), prestando assistência individualizada e multidisciplinar a população do estado. Os portadores de doenças neuromusculares assistidos no ambulatório contam com avaliação de médicos em diversas especialidades, incluindo neurologistas, geneticistas, cardiologistas e pediatras, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, enfermeiros, terapeutas ocupacionais, psicólogos e nutricionistas.

4.2 Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão: maior ou igual a 18 anos, ambos os sexos, com mutação no gene TTR diagnosticado através do teste genético, sintomáticos e assintomáticos.

Critérios de Exclusão: contraindicação para realização da espirometria (hemoptise, angina, aneurismas, deslocamento de retina e cirurgias recentes e outras) em consonância com o Consenso de Espirometria³⁸, infecções respiratórias (gripes e resfriados) nos últimos 3 meses ou dificuldade de compreensão, ou na execução dos testes propostos.

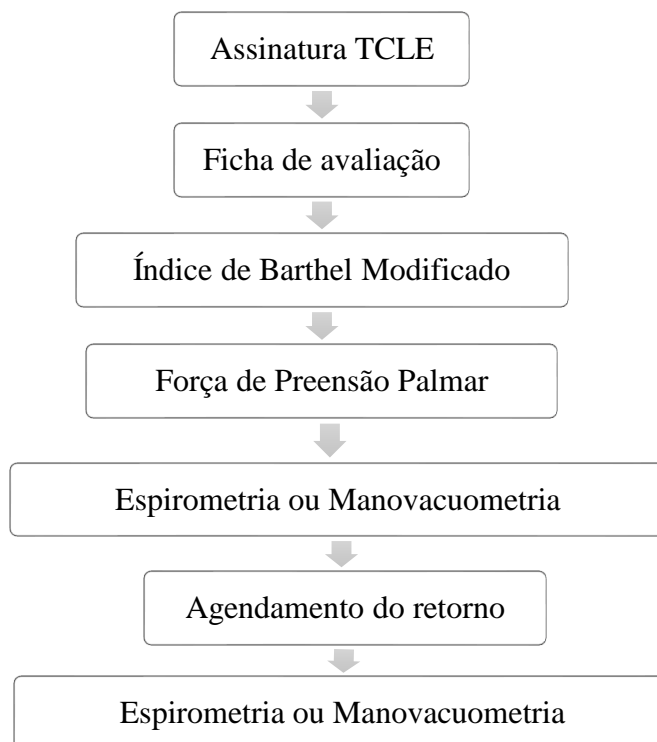
4.3 Instrumentos e testes para coleta de dados

Trata-se de uma amostra de conveniência, na qual os indivíduos foram convidados a participar do estudo no dia da consulta no Ambulatório de doenças neuromusculares. Os critérios de elegibilidade foram confirmados através dos dados clínicos obtidos no prontuário eletrônico. As avaliações respiratórias foram realizadas no dia do consentimento, com um intervalo de pelo menos uma semana entre os testes.

Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), foi aplicado um questionário sociodemográfico (APÊNDICE A) estruturado pela equipe de pesquisadores, que continham dados como: sexo, idade, cor da pele e dados antropométricos como altura, peso e índice de massa corpórea (IMC). As informações clínicas extraídas dos prontuários dos pacientes: diagnóstico, classificação da doença e mutação.

As avaliações e mensurações eram realizadas as sextas-feiras, dia destinado ao ambulatório, por um único examinador. Foi realizado apenas uma avaliação respiratória por paciente, o retorno era previamente agendado, independente da marcação do retorno médico, para a finalização do teste, conforme o fluxograma de coleta, Figura 2.

Figura 2: Fluxograma das avaliações realizada em indivíduos com amiloidose hereditária, 2018-2020



4.3.1 Espirometria

A espirometria foi realizada por um fisioterapeuta especialista em fisioterapia respiratória treinado para a realização da técnica espirométrica, de acordo com as recomendações das Diretrizes para Testes de Função Pulmonar³⁸. A manobra utilizada para realização do exame foi a CVF. O aparelho utilizado foi da marca *FlowMax PRO*. Para realização do teste o participante foi posicionado em sedestação em uma cadeira com encosto mantendo os membros inferiores com flexão a 90° e os pés apoiados no chão, foi utilizado um bocal acoplado ao aparelho e um clipe nasal para a avaliação, Figura 3. Realizada uma explanação sobre a execução do teste, assim como a sua importância diagnóstica. Para iniciar o exame foi dado o comando “puxe o ar até não caber mais dentro do seu pulmão e solte com toda força e mantenha a expiração durante seis segundos”. O software para leitura das curvas foi o *FlowMax PRO Spirometry*. O participante obteve o feedback visual das curvas durante todo o teste, estimulado a atingir os maiores valores possíveis. Foram realizadas três curvas aceitáveis, não ultrapassando o limite de oito tentativas por exame, sendo respeitado o limite de um exame por dia.

As variáveis analisadas para a definição da função pulmonar foram: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), a relação VEF_1/CVF e o pico de fluxo expiratório (PFE). Foi utilizado como parâmetro de normalidade a porcentagem do valor previsto para cada indivíduo.

Figura 3: Posicionamento adotado para realização da espirometria



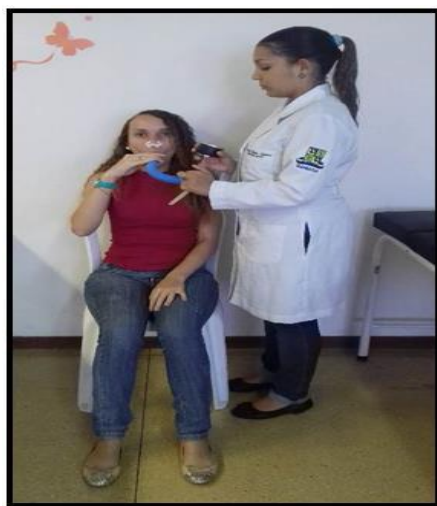
Fonte: Arquivo do Grupo de Pesquisa GEPFIR- Bahiana

4.3.2 Manovacuetria

Foi realizado a mensuração da força muscular respiratória, através da manovacuetria. Foi utilizado a máscara facial, para padronização da avaliação, não foi utilizado válvula unidirecional. Para a realização da manovacuetria os indivíduos permaneceram em sedestação com pés apoiados no chão, Figura 4. O aparelho utilizado foi da marca *Globalmed* (150 cmH₂O). Foram realizadas três mensurações para a pressão inspiratória máxima (Pimáx) e pressão expiratória máxima (Pemáx). Para a coleta do dado de Pimax, o participante foi orientado a realizar uma expiração máxima até o volume residual pulmonar, seguida de uma inspiração forçada e sustentada por três segundos na máscara. Para avaliar a Pemáx, o participante era instruindo a realizar uma inspiração máxima até a capacidade pulmonar total, seguida de uma expiração forçada e sustentar por três segundos na máscara. Se a última mensuração fosse 10% maior que a anterior, uma quarta avaliação foi realizada e respeitou-se o intervalo de 2 minutos entre as mensurações. O teste foi agendado para a semana anterior ou subsequente a realização da espirometria.

A fórmula de NEDER et al³⁵ foi utilizada para previsão da força dos músculos respiratórios: Pimax (cmH₂O): Homens = -0,80 (idade) + 155,3, SEE = 17,3; Mulheres = -0,49 (idade) + 110,4, SEE = 9,1. Pemax (cmH₂O): Homens = -0,81 (idade) + 165,3, SEE = 15,6; Mulheres = -0,61 (idade) + 115,6, SEE = 11,2.

Figura 4: Posicionamento adotado para a realização da manovacuometria



Fonte: Arquivo do Grupo de Pesquisa GEPFIR-Bahiana

4.3.3. Força de Preensão Palmar (FPP)

Para a mensuração da FPP foi utilizado o dinamômetro digital CANRY[®]. Os pacientes foram orientados em permanecer em sedestação com braços colados ao corpo, cotovelo flexionado a 90°, antebraço em posição neutra de prono-supinação e articulação do punho entre 0° e 30° de extensão, de acordo com as recomendações da American Society of Hands Theraphists (ASHT)⁶⁰. Foram executadas três medidas em ambos os membros, com tempo de descanso de 60 segundos entre cada uma, calculando a média entre as medidas de cada membro separadamente. Considerando para análise o valor do membro dominante. O valor previsto foi encontrado através da fórmula de Novaes et al⁶¹:

Força de preensão palmar média (Membro superior direito): $39,996 - (0,382 \times \text{idade}) + (0,174 \times \text{peso}) + (13,628 \times \text{gênero}^*)$;

Força de preensão palmar média (Membro superior esquerdo): $44,968 - (0,420 \times \text{idade}) + (0,110 \times \text{peso}) + (9,274 \times \text{gênero}^*)$.

4.3.4 Índice de Independência Funcional Modificado

O Índice de Barthel Modificado (IBM) foi aplicado para avaliar o nível de independência funcional dos participantes. Essa escala é constituída de 10 itens que fornece informações sobre as atividades de vida diária, como alimentação, higiene pessoal, uso do banheiro e banho, continência dos esfíncteres anal e vesical, transferência cama- cadeira, subir escadas, deambulação e manuseio da cadeira de rodas. Os resultados podem ser quantitativos considerando o valor absoluto do IBM e categorizados em grupos de funcionalidade, onde IBM de 50 é interpretado como totalmente independente, 49-46 dependência leve, 45-31 dependência moderada, 30-11 dependência grave e 10-0 dependência total⁶².

4.4 Análise dos dados

A amostra do estudo foi de conveniência com os pacientes do ambulatório de doenças neuromusculares atendidos no período de novembro de 2018 e dezembro de 2020. Não foi aplicado cálculo de tamanho amostral por tratar-se de uma doença rara, além disso foram recrutados todos os pacientes acessíveis para a avaliação. As variáveis independentes foram: sociodemográficas (sexo e idade) e antropométricas (peso, altura, índice de massa corporal e classificação do IMC), clínicas (diagnóstico, estágios da doença pelo *PND score*, mutação, tratamento medicamentoso, presença de síndrome do túnel do carpo e presença de cardiomiopatia). As variáveis dependentes foram: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), relação VEF₁/CVF, o pico de fluxo expiratório (PFE), pressão inspiratória máxima, pressão expiratória máxima, força de prensão palmar do membro dominante e IBM quantitativo e qualitativo. Os dados foram tabulados e analisados no *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 14.0 para Windows. Os dados foram apresentados em tabelas e figuras.

4.4.1 Análise Descritiva

A avaliação de distribuição das variáveis foi realizada através da estatística descritiva. O teste de Kolmogorov-Smirnov e a inspeção visual dos histogramas foram utilizados para determinar a normalidade. Os resultados estão apresentados através de

tabelas ou figuras, revelando as características da distribuição dos valores analisados. As variáveis numéricas (Pimáx, Pemáx, CVF, VEF₁, VEF₁/CVF, PFE, FPP, IBM quantitativo, idade e IMC) representada como média e desvio padrão para a distribuição paramétrica. As variáveis categóricas (sexo, IBM qualitativo, estágios da doença pelo *PND score*, classificação, mutação, tratamento medicamentoso, classificação do IMC, ocorrência de síndrome do túnel do carpo e ocorrência de cardiomiopatia) foram expressas em frequência absoluta (n) e frequência relativa (%).

4.4.2 Estatística Inferencial

A análise da diferença entre os valores previsto e encontrado da Pimax, Pemáx, CVF, VEF₁, VEF₁/CVF, PFE, FPP, foi realizada através do teste *T Student* Pareado. A correlação de Pearson foi aplicada para determinar associações entre a variável FPP com a CVF, VEF₁, VEF₁/CVF, PFE, Pimax e Pemax. A comparação das variáveis Pimáx, Pemáx, CVF, VEF₁, VEF₁/CVF, PFE, FPP e IMB quantitativo com a mutação foi utilizado o teste *ANOVA one way*. O nível considerado de significância foi $p < 0,05$.

4.4.3 Aspectos éticos

Este estudo está em consonância com a resolução de pesquisa em saúde 466/12. Todos os participantes assinaram o TCLE e foram orientados quanto os objetivos e os benefícios do estudo. Os participantes que apresentaram não conformidades ou alterações da função pulmonar foram encaminhados ao pneumologista que realizou avaliação clínica minuciosa oferecendo os eventuais desdobramentos para o tratamento das disfunções.

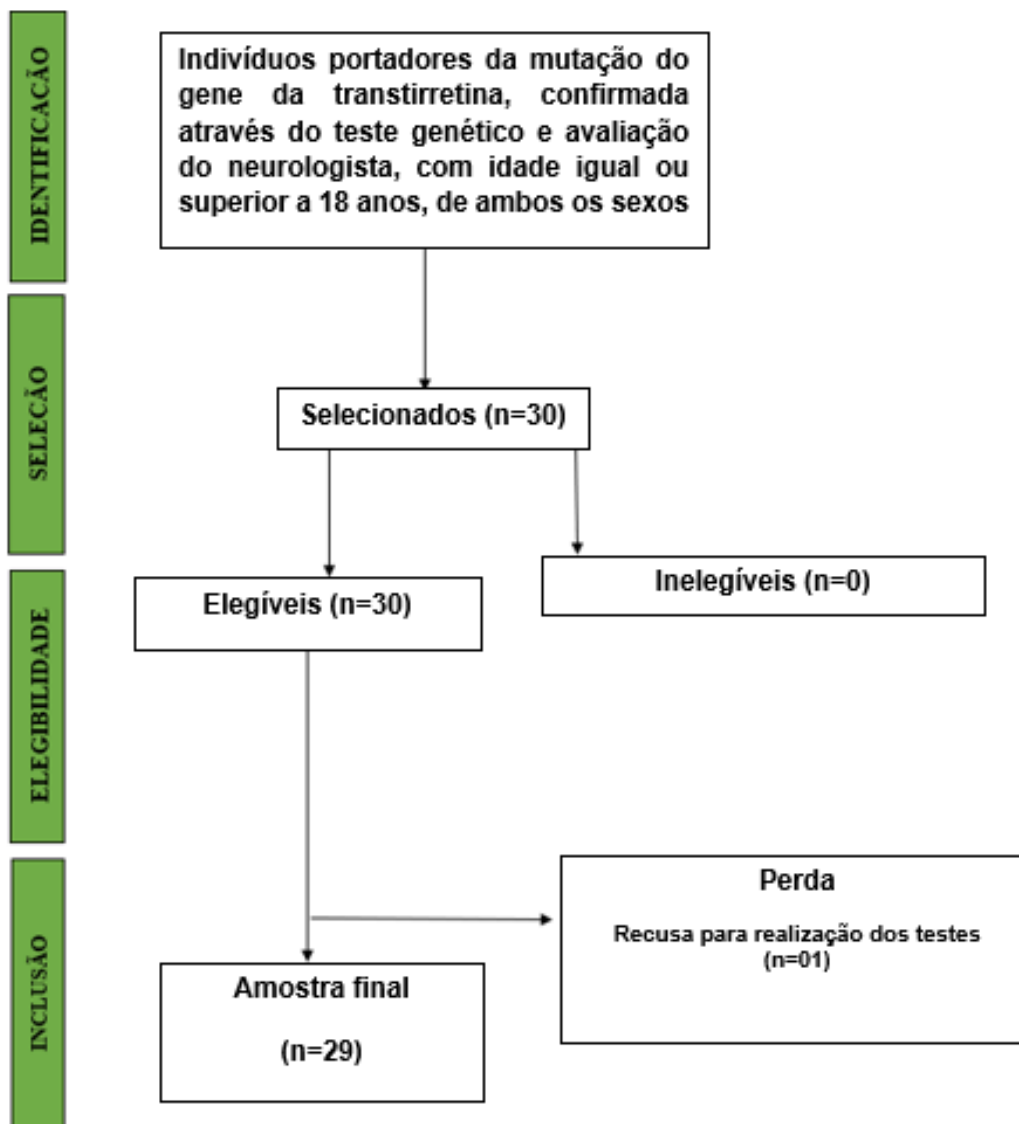
Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública com o seguinte CAAE: 99452818.9.0000.5544, ANEXO C.

5. RESULTADOS

Foram selecionados 30 pacientes no período entre setembro de 2018 e dezembro de 2020, houve perda de 01 paciente devido a recusa para a realização dos testes. No período entre março de 2020 e setembro de 2020 a coleta de dados foi interrompida devido ao fechamento do ambulatório de doenças neuromusculares decorrente da pandemia COVID19. A amostra final foi de 29 indivíduos elegíveis para análises, conforme o fluxograma, Figura 5. Para cada variável houve uma diferença na amostra

final, devido ao não retorno do paciente para a segunda avaliação, uma vez que os testes de avaliação respiratória, não foram realizados no mesmo dia.

Figura 5: Fluxograma da amostra em indivíduos com amiloidose hereditária atendidos em um centro de referência em doenças neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2018/2020



Na análise dos dados houve predomínio do sexo masculino (51,7%), a média de idade foi de $55,4 \pm 14,5$ anos, IMC $25,1 \pm 5,9$ (Kg/m^2), (58,6%) classificado como eutrófico. Os pacientes sintomáticos representaram 62,1% da amostra, 44,8% foram agrupados no estágio I da doença, A mutação mais frequente foi a Val50Met (41,4%), em relação ao tratamento (62,1%) não faziam uso da medicação Tafamidis, nenhum paciente realizou o transplante hepático, como demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1 - Características demográficas, antropométricas e clínicas de indivíduos com amiloidose hereditária atendidos em um centro de referência em doenças neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2018/2020

Variáveis analisadas	Média±DP	Min-Max
Idade (anos)	55,4±14,5	33-84
IMC (Kg/m ²)	25,1±5,9	18-46
Classificação IMC	n	%
Baixo peso	1	3,4
Eutrófico	17	58,6
Sobrepeso	7	24,1
Obesidade	4	13,8
Sexo		
Masculino	15	51,7
Feminino	14	48,3
Estágio funcional (PND score)		
Assintomáticos	11	37,9
Estágio I	13	44,8
Estágio II	1	3,4
Estágio IIIa	1	3,4
Estágio IV	3	10,3
Mutação		
Val50Met	12	41,4
Val142Ile	7	24,1
Ile127Val	8	27,6
Val50met/Val142Ile	1	3,4
GLU112Lys	1	3,4
Tratamento medicamentoso (Tafamidis)		
Sim	11	37,9
Não	18	62,1
Síndrome do túnel do carpo (STC)		
Sim	8	27,6
Não	21	72,4
Cardiopatía amiloidótica		
Sim	6	20,7
Não	23	79,3

IMC: Índice de Massa Corporal

A tabela 2, descreve o índice de Barthel Modificado (IBM) nessa população. composta por indivíduos totalmente independentes (62,1%). A análise por domínio mostra que nas tarefas avaliadas os pacientes eram independentes para realização.

Tabela 2 – Índice de Barthel modificado de indivíduos com amiloidose hereditária atendidos em um centro de referência em doenças neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2018/2020

Variáveis analisadas	Média±DP	Min-Max
IBM (numérico)	45,9±8,3	17-50
IBM (classificação)	n	%
Totalmente independente	18	62,1
Dependência leve	5	17,2
Dependência moderada	4	13,8
Dependência grave	2	6,9
IBM (domínios)		
Higiene pessoal		
Pontuação 02	2	6,9
Pontuação 03	2	6,9
Pontuação 04	1	3,4
Pontuação 05	24	82,8
Banho		
Pontuação 01	1	3,4
Pontuação 02	1	3,4
Pontuação 03	2	6,9
Pontuação 05	25	86,2
Alimentação		
Pontuação 01	1	3,4
Pontuação 03	1	3,4
Pontuação 04	2	6,9
Pontuação 05	25	86,2
Toalete		
Pontuação 01	1	3,4
Pontuação 02	2	6,9
Pontuação 03	1	3,4
Pontuação 05	25	86,2
Subir escada		
Pontuação 01	3	10,3
Pontuação 02	2	6,9
Pontuação 03	2	6,9
Pontuação 04	1	3,4
Pontuação 05	21	72,4
Vestir-se		
Pontuação 01	1	3,4
Pontuação 02	2	6,9
Pontuação 03	1	3,4
Pontuação 04	3	10,3
Pontuação 05	22	75,9
Controle de esfíncter (Bexiga)		
Pontuação 02	2	6,9
Pontuação 04	5	17,2
Pontuação 05	22	75,9
Controle de esfíncter (Intestino)		
Pontuação 05	29	100,0
Deambulação / Cadeira de rodas		
Pontuação 01	2	6,9
Pontuação 02	2	6,9
Pontuação 04	5	17,2
Pontuação 05	20	69,0

Transferência cadeira-cama

Pontuação 02	1	3,4
Pontuação 03	2	6,9
Pontuação 04	2	6,9
Pontuação 05	24	82,8

IBM: Índice de Barthel Modificado

Os valores previstos e encontrados das variáveis da função pulmonar, força muscular respiratória e força de preensão palmar encontram-se descritos na Tabela 3. Os dados revelaram diferença significativa na comparação dos valores encontrados e previstos da CVF, VEF₁, Pimax e FPP. Entretanto, as variáveis VEF₁/CVF, Pemax e PFE não revelaram diferença estatística.

Tabela 3 – Comparação dos valores previstos e encontradas das variáveis espirométricas, da força muscular respiratória e da força de preensão palmar em indivíduos com amiloidose hereditária atendidos em um centro de referência em doenças neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2018/2020

Variáveis	Valor previsto	Valor encontrado	p
CVF (L)	4,0±0,7	3,24±1,0	0,01*
VEF ₁ (L)	3,2±0,6	2,6±0,8	0,01*
VEF ₁ /CVF	79,5±2,5	81,7±6,4	0,27
PFE (L/min)	530,9±103,5	451,3±155,5	0,34
Pemax (cmH ₂ O)	98,9±15,9	83,3±25,9	0,48
Pimax (cmH ₂ O)	100±21,7	91,6±24,7	0,01*
FPP (Kgf)	39,2±7,9	26,8±15,2	0,01*

*Teste t student pareado**; CVF = Capacidade vital forçada; VEF₁ = Volume expiratório forçado no 1 segundo; VEF₁/CVF = Relação VEF₁/CVF; PFE = Pico de fluxo expiratório; Pemax = pressão expiratória máxima; Pimax = pressão inspiratória máxima; FPP = Força de preensão palmar.

A tabela 4 mostra a porcentagem (%) dos valores previstos em relação aos encontrados das variáveis espirométricas (CVF, VEF₁, VEF₁/CVF e PFE), força muscular respiratória (Pimáx e Pemáx) e força de preensão palmar.

Tabela 4 – Porcentagem dos valores previstos em relação aos encontrados das variáveis espirométricas, da força muscular respiratória e da força de prensão palmar em indivíduos com amiloidose hereditária atendidos em um centro de referência em doenças neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2018/2020

Variáveis	% do valor previsto
CVF (%)	80,2±19
VEF ₁ (%)	82,6±18,5
VEF ₁ /CVF (%)	103±7,2
PFE (%)	88,9±37,7
Pemax (%)	85±29,2
Pimax (%)	91,3±20,3
FPP (%)	70,5±25,1

CVF = Capacidade vital forçada em percentual do previsto; VEF₁ = Volume expiratório forçado no 1 segundo em percentual do previsto; VEF₁/CVF= Relação VEF₁/CVF; PFE = Pico de fluxo expiratório em percentual do previsto; Pemax = pressão expiratória máxima em percentual do previsto; Pimax = pressão inspiratória máxima em percentual do previsto; FPP = Força de prensão palmar em percentual do previsto.

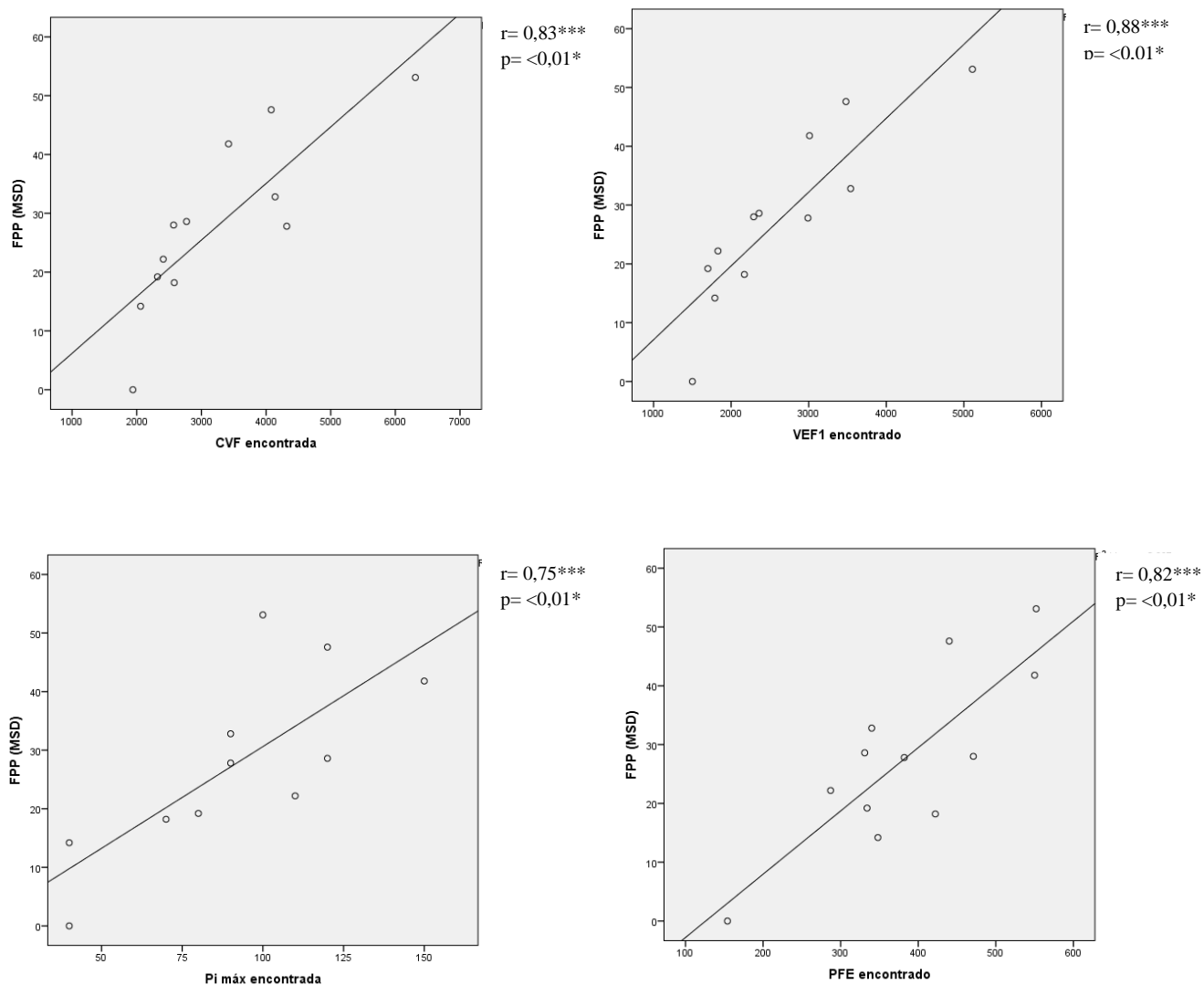
A tabela 5 e a figura 6 mostram a correlação entre a força de prensão palmar com as variáveis espirométricas (CVF, VEF₁, VEF₁/CVF e PFE) e força muscular respiratória (Pimáx e Pemáx), demonstrando uma correlação positiva entre essas variáveis. Segundo o coeficiente de correlação de Pearson houve forte correlação entre FPP e a CVF, o VEF₁, o PFE e a Pimáx.

Tabela 5 - Correlação entre a força de prensão palmar e as variáveis da função pulmonar em indivíduos com amiloidose hereditária atendidos em um centro de referência em doenças neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2018/2020

FPP MSD ((Kgf))	R	p
CVF (L)	0,83***	0,01*
VEF ₁ (L)	0,88***	0,01*
VEF ₁ /CVF	0,28	0,37
PFE (l/s)	0,82***	0,01*
Pimax (cmH ₂ O)	0,75***	0,01*
Pemax (cmH ₂ O)	0,55	0,07

Correlação de Pearson; r = Coeficiente de correlação de Pearson; ***Correlação forte; *Estatística significativa (p<0,05); FPP = Força de prensão palmar; MSD = Membro superior direito; CVF = Capacidade vital forçada; VEF₁ = Volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF₁/CVF= Relação VEF₁/CVF; PFE = Pico de fluxo expiratório; Pimax = Pressão inspiratória máxima; Pemax = Pressão expiratória máxima.

Figura 6 – Gráficos de dispersão da correlação entre a força de prensão palmar e as variáveis da função pulmonar em indivíduos com amiloidose hereditária atendidos em um centro de referência em doenças neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2018/2020



R = coeficiente de correção de Pearson; p = significância

A tabela 6 mostra a associação entre as porcentagens dos valores espirométricos (CVF, VEF₁, VEF₁/CVF e PFE), força muscular respiratória (Pimax e Pemax) e força de prensão palmar, Índice de Barthel modificado e o tipo de mutação genética. Evidenciando significância estatística quando comparada a VEF₁/CVF (p=0,01) entre as mutações genéticas da amostra.

Tabela 6 – Associação das variáveis espirométricas, da força muscular respiratória, força de preensão palmar e Índice de Barthel modificado com as mutações encontradas nos indivíduos com amiloidose hereditária atendidos em um centro de referência em doenças neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2018/2020

Variáveis	Val50Met (n = 12)	Val142Ile (n = 7)	Ile127Val (n = 8)	p
CVF (%)	76,8±18,7	90,8±15,1	76,1±21,9	0,34
VEF ₁ (%)	82,6±16,3	88,5±16,6	78,5±24,5	0,67
VEF ₁ /CVF	107,6±6,3	96,5±4,4	102,5±5,7	0,01*
PFE (%)	103,3±50,4	84,3±30,1	84,5±34,4	0,65
Pemax (%)	95,9±31,1	73,8±22,9	80,6±30,3	0,25
Pimax (%)	91,3±19,3	95,2±13,4	88±29,2	0,81
FPP (%)	76,3±30,1	79,5±16,7	53,8±24,3	0,26
IBM (numérico)	46,2±6,2	49,7±0,4	41,0±13,0	0,33

ANOVA*; CVF = Capacidade vital forçada em percentual do previsto; VEF₁ = Volume expiratório forçado no 1 segundo em percentual do previsto; VEF₁/CVF= relação VEF₁/CVF; PFE = Pico de fluxo expiratório em percentual do previsto; Pemax = pressão expiratória máxima em percentual do previsto; Pimax = pressão inspiratória máxima em percentual do previsto; FPP = Força de preensão palmar em percentual do previsto. IBM: Índice de Barthel Modificado

A tabela 7 mostra a descrição detalhada das características clínicas, a mutação, as variáveis espirométricas, a força de preensão palmar, força muscular respiratória e o Índice de Barthel modificado de dois casos específicos do sexo masculino encontrados no Centro de Referência em Doenças Neuromusculares. Estes casos apresentaram mutações menos frequentes ainda não descritas na literatura, diferenciando-se do restante da amostra analisada.

Tabela 07. Características sociodemográficas, clínicas, variáveis espirométricas, força muscular respiratória, força de preensão palmar, Índice de Barthel modificado dos indivíduos com mutações menos frequentes no gene TTR encontradas no centro de referência em doenças neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2018/2020.

Variável	Caso 01	Caso 02
Idade (anos)	42	60
IMC (Kg/m ²)	28	23
Classificação IMC	Sobrepeso	Eutrófico
Estágio	Assintomático	I
IBM	Totalmente Independente	Totalmente Independente
Mutação	Val50Met/Val12Ile	GLU112Lys
STC	Não	Não
Cardiopatía amiloidótica	Não	Sim

Pimax (cmH₂O)	120	Não retornou ao serviço
Pimax (%)	92	Não retornou ao serviço
Pemax (cmH₂O)	90	Não retornou ao serviço
Pemax (%)	68	Não retornou ao serviço
CVF (L)	4,08	2,57
CVF (%)	87	54
VEF₁ (L)	3,48	2,29
VEF₁ (%)	92	62
VEF₁/CVF	85	89
VEF₁/CVF (%)	105	115
PFE (l/min)	440	471
PFE (%)	75	71
FPP MSD (Kgf)	48	28
FPP MSD (%)	90	65

IMC = Índice de massa corporal; IBM = Índice de barthel modificado; STC = Síndrome do túnel do carpo; Pimax = pressão inspiratória máxima; Pemax = pressão expiratória máxima; CVF = Capacidade vital forçada; VEF₁ = Volume expiratório forçado no 1 segundo; VEF₁/CVF= relação VEF₁/CVF; PFE = Pico de fluxo expiratório; FPP = Força de prensão palmar. MSD = membro superior direito;

6. DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo exploratório com a proposta de investigar a função pulmonar, a força de prensão palmar e o nível de independência funcional em indivíduos com amiloidose hereditária por mutação no gene TTR. Os resultados demonstraram redução significativa das variáveis CVF, VEF₁, Pimáx e FPP quando comparados os valores encontrados com os previstos na população estudada. Na avaliação da independência funcional através do IBM, a maior frequência dos indivíduos é totalmente independente.

Dos pacientes analisados 44,8% estão classificados em estágios iniciais de doença (Estágio I), com início tardio de sintomatologia da doença e predominância de eutrófico, 58,6%. Os estudos apontam que os indivíduos no estágio 1 da doença estão, frequentemente, entre a terceira e quarta década de vida², ou seja, possuem sua independência funcional preservada. Em relação a predominância de indivíduos eutróficos, são discordantes dos resultados encontrados na literatura⁶³, os indivíduos portadores da mutação TTR geralmente apresentam IMC com valores compatíveis com a desnutrição devido às alterações gastrointestinais¹⁰. Nesta amostra as características predominantes de eutrófico tem uma relação direta com avaliação inicial realizada na maioria dos indivíduos e por serem assintomáticos e no estágio I, além de 62,1% ainda não tinham iniciado o tratamento medicamentoso e nenhum era transplantado.

Este estudo evidenciou a redução significativa entre valores previstos e encontrados da CVF, VEF₁ e Pimáx. Corroborando com estes dados, estudo realizado em outras patologias neuromusculares de fisiopatologia semelhante, como a doença de Charcot–Marie-Tooth, a neuropatia hereditária mais comum no mundo, que acomete fibras sensitivas e motoras. Os indivíduos apresentam redução dos valores de VEF₁, CVF, Pimáx e Pemáx quando comparados aos indivíduos sem a mutação⁶⁴. Outro estudo, com indivíduos portadores de esclerose lateral amiotrófica (ELA), apesar de não apresentar fisiopatologia semelhante com a amiloidose hereditária, também demonstrou fraqueza muscular com redução dos valores da função pulmonar, principalmente na CVF, que se trata de um marcador essencial para a detecção inicial das alterações na função respiratória. A mutação no gene TTR, por ocasionar uma doença neuromuscular, possivelmente de padrão restritivo, pode já apresentar alterações precoces nesse marcador. Reforçando esse achado, foi observado a redução da porcentagem do previsto da CVF, na faixa de alteração encontrada nesta amostra, 80,2±19% da CVF prevista. Nesses casos já seria indicado a instrumentalização e terapias específicas de uma forma precoce, como exemplo a prescrição de exercícios de empilhamento de ar (“*air stacking*”)⁶⁵.

Quando comparado as variáveis de função pulmonar entre as mutações, observou-se diferença significativa na relação VEF₁/CVF. A explicação desse achado pode ser embasado na representação neurológica da mutação Val50Met, a mais comum no nosso país⁶⁶, e a mais prevalente da amostra (41,4%). Seu fenótipo, mais neurológico, se apresenta com um a polineuropatia sensorial, motora e autonômica⁸. Entretanto, as doenças neuromusculares tendem a produzir distúrbios restritivos do ponto de vista de função pulmonar, e a relação VEF₁/CVF é um marcador diagnóstico de distúrbios obstrutivos³⁹. Sendo assim, a justificativa da associação significativa pode estar relacionada ao acaso ou produzida pela limitação do tamanho amostral (n).

A mutação Val50Met está relacionada a polineuropatia, isso corrobora com os dados encontrados nesta amostra, demonstrando a redução da FPP, quando comparados os valores previstos e encontrados para esta população analisada. Segundo Tomas e colaboradores em 2010, os portadores de amiloidose hereditária apresentam valores de força de prensão entre 15% a 28% inferiores aos valores da população aparentemente saudável⁶⁷. Outro dado que deve ser considerado nessa população, além da polineuropatia é a Síndrome do Túnel do Carpo¹⁰. Neste estudo, 27,6% dos indivíduos possuem diagnóstico dessa síndrome, podemos inferir que a redução da FPP pode estar relacionada

a essa comorbidade prévia. Os autores sugerem estudos prospectivos com uma abordagem exploratória mais ampliada, associando a frequência da STC e os valores da FPP em indivíduos com amiloidose hereditária.

Adicionalmente, foi demonstrada uma forte correlação positiva entre a FPP e as variáveis CVF, VEF₁, PFE e Pimáx. Estes achados podem ser explicados pelo processo de denervação provocado pela deposição de fibras de amiloide nos neurônios motores, levando a diminuição da força muscular^{2,7}. Dourado em 2006 e Nunes em 2010^{68,69}, observaram essa associação positiva entre a força dos músculos ventilatórios e a força de preensão palmar em pneumopatas e em indivíduos sem história de doença. Embora, os distúrbios neuromusculares não prejudiquem o parênquima pulmonar, a fraqueza dos músculos envolvidos na respiração pode levar ao comprometimento da função respiratória^{17,70}.

Observa-se nessa amostra um predomínio dos indivíduos classificados de acordo com a independência funcional, em totalmente independente (62,1%), destacando que 82,7% estão classificados no estágio inicial da doença ou são portadores assintomáticos, enquanto 17,1% estão classificados em estágios mais avançados da patologia, ou seja, que já apresentem algum comprometimento na capacidade de deambular e conseqüentemente no nível de independência funcional. Não foram encontradas pesquisas que avaliassem o nível de independência funcional em indivíduos com mutação no gene TTR, entretanto, na população com ELA, podemos considerar duas publicações que avaliaram a funcionalidade e o IBM^{71,72}. Os participantes foram classificados com dependência total, severa e leve, destacando o maior tempo de doença para os mais dependentes e demonstraram que há uma redução do nível de independência funcional de acordo com a progressão da doença e idade. Portanto, os nossos achados são justificados fundamentados no racional das repercussões clínicas, maior frequência de sintomatologia tardia, indivíduos independentes, assintomáticos ou no estágio inicial da patologia. Entretanto, os pesquisadores sugerem estudos com indivíduos portadores de mutação no gene TTR utilizando outros instrumentos de avaliação da independência funcional, a fim de validar os resultados apresentados.

Dessa forma, este estudo exploratório sugere que a detecção precoce das alterações de força muscular respiratória, força de preensão palmar, bem como as alterações pulmonares e nível de funcionalidade, vão auxiliar na tomada de decisões das intervenções, estratégias de prevenção e medidas de saúde mais eficazes, além de serem marcadores de sobrevida para os portadores de mutação no gene TTR. Em outras

patologias neuromusculares, como a ELA, já é recomendado avaliação precoce de função pulmonar e indicação de ventilação não invasiva (VNI), responsável por prolongar a sobrevida dos seus portadores⁷³.

Por ser uma doença rara, a limitação desse estudo foi o n amostral reduzido, a ausência de continuidade das avaliações e heterogeneidade da doença. Devido à escassez de pesquisas acerca das variáveis estudadas, sugere-se novos estudos longitudinais prospectivos, com grupo de comparação, para o melhor acompanhamento da progressão dos sinais de sintomas respiratórios e motores, e conseqüentemente traçar um protocolo de atendimento mais eficiente e eficaz. Ademais, os resultados apresentados contribuirão com a assistência precoce e conseqüentemente com o aumento de sobrevida dos pacientes com amiloidose hereditária por mutação no gene TTR, uma vez identificadas as disfunções precoces, condutas específicas podem ser prescritas e executadas.

7. CONCLUSÃO

Existe diferença estatística entre os parâmetros da função pulmonar, CVF e VEF₁, força muscular inspiratória e força de prensão palmar entre os valores previstos e encontrados destas variáveis em pacientes com amiloidose hereditária por mutação no gene TTR.

A Val50Met foi a mutação mais frequente do estudo.

A maioria da amostra analisada não possui alteração no nível de independência funcional.

Uma forte correlação positiva foi encontrada entre a FPP e a CVF, o VEF₁, o PFE e a Pimáx.

Existe diferença significativa na variável VEF₁/CVF quando analisada entre as mutações encontradas na amostra analisada.

REFERÊNCIAS

- 1 Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: Clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; **86**: 1036–1043.
- 2 Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda SI *et al.* Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013; **8**: 1–18.
- 3 García-Pavía P, Muñoz-Beamud F, Casanovas C. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la polineuropatía amiloidótica familiar por transtiretina. *Med Clin (Barc)* 2015; **145**: 211–217.
- 4 Sousa A, Coelho T, Barros J, Sequeiros J. Genetic epidemiology of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)-type I in Povoá do Varzim and Vila do Conde (North of Portugal). *Am J Med Genet - Neuropsychiatr Genet* 1995; **60**: 512–521.
- 5 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 and Nerve* 2018; **57**: 829–837.
- 6 Yoshiki Sekijima, MD P. Hereditary Transthyretin Amyloidosis Summary Genetic counseling GeneReview Scope Suggestive Findings. *Gene Rev* 2021; : 1–28.
- 7 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* 2016; **29**: S14–S26.
- 8 Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 2011; **10**: 1086–1097.
- 9 Adams D, Koike H, Slama M, Coelho T. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nat Rev Neurol* 2019; **15**: 387–404.
- 10 Pinto MV, Barreira AA, Bulle AS, de Freitas MRG, França MC, Gondim F de AA *et al.* Brazilian consensus for diagnosis, management and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Arq Neuropsiquiatr* 2018; **76**: 609–621.
- 11 Cruz M, Foguel D, Berensztejn A, Pedrosa R, da Silva P. The phenotypical expression of an European inherited TTR amyloidosis in Brazil. *Orphanet J Rare Dis* 2015; **10**: O7.
- 12 Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HHJ, Simoneau D, Ong ML *et al.* Red-flag symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2016; **21**: 5–9.
- 13 Tomás MT, Santa-clara H, Monteiro E. Em Portadores de Polineuropatia Amiloidótica Familiar. 2010.

- 14 Comim CM. Análise da funcionalidade e qualidade de vida em pacientes portadores de doenças neuromusculares. *Fisioter Bras* 2017; **10**: 241–247.
- 15 Orsini M, Freitas MR de, Mello MP, Botelho JP, Cardoso F de M, Nascimento OJ *et al.* Medidas de Avaliação na Esclerose Lateral Amiotrófica. *Rev Neurociências* 1999; **16**: 144–151.
- 16 Ferreira TB, Silva NPO, Martins LJ do N e. S, Brito MA de M, Cavalcanti FA da C. Fisioterapia motora na Esclerose Lateral Amiotrófica: Estudo descritivo de quatro protocolos de intervenção. *Rev Neurociências* 2015; **23**: 609–616.
- 17 Boentert M, Wenninger S, Sansone VA. Respiratory involvement in neuromuscular disorders. *Curr Opin Neurol* 2017; **30**: 529–537.
- 18 Cho HE, Lee JW, Kang SW, Choi WA, Oh H, Lee KC. Comparison of pulmonary functions at onset of ventilatory insufficiency in patients with amyotrophic lateral sclerosis, duchenne muscular dystrophy, and myotonic muscular dystrophy. *Ann Rehabil Med* 2016; **40**: 74–80.
- 19 Schoser B, Fong E, Geberhiwot T, Hughes D, Kissel JT, Madathil SC *et al.* Maximum inspiratory pressure as a clinically meaningful trial endpoint for neuromuscular diseases: A comprehensive review of the literature. *Orphanet J Rare Dis* 2017; **12**: 1–12.
- 20 ANDRADE C. a Peculiar Form of Peripheral Neuropathy. *Brain* 1952; **75**: 408–427.
- 21 Moreira CL. Epidemiologia mutacional da polineuropatia amiloidótica familiar transtiretina em um serviço brasileiro terciário de neuropatias periféricas. 2016.
- 22 Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle and Nerve* 2007; **36**: 411–423.
- 23 Cruz MW, Pinto MV, Pinto LF, Gervais R, Dias M, Perez C *et al.* Baseline disease characteristics in brazilian patients enrolled in transthyretin amyloidosis outcome survey (THAOS). *Arq Neuropsiquiatr* 2019; **77**: 96–100.
- 24 Yamashita T, Asl KH, Yazaki M, Benson MD. A prospective evaluation of the transthyretin Ile 122 allele frequency in an African-American population. *Amyloid* 2005; **12**: 127–130.
- 25 Manuel P, Pinho C. Amiloidoses Transtirretínicas Da Biopatologia à Terapêutica Amiloidoses Transtirretínicas. 1994.
- 26 Yukio Ando, MD; Masaaki Nakamura, MD; Shukuro Araki M. Transthyretin-Related Familial Amyloidotic Polyneuropathy. *Neurol Rev* 2005; **62**.
- 27 Queiroz MC de C, Pedrosa RC, Berensztejn AC, Pereira B de B, Nascimento EM do, Duarte MMT *et al.* Frequency of Cardiovascular Involvement in Familial Amyloidotic Polyneuropathy in Brazilian Patients. *Arq Bras Cardiol* 2015; **105**: 503–509.

- 28 Cruz MW, Foguel D, Berensztejn AC, Pedrosa RC, Mundayat R, Ong M *et al.* The demographic , genetic , and clinical characteristics of Brazilian subjects enrolled in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey The demographic , genetic , and clinical characteristics of Brazilian subjects enrolled in the Transthyretin Amyloidosis. 2017; **6129**. doi:10.1080/13506129.2017.1291423.
- 29 P. Coutinho, A Lázaro da Silva, J Lopes, Paulo-Edgar RESENDE, A Monteiro Da Silva, L. A. L. Resende, AM Moura-da Silva, JL de Lima Filho AB. Forty years of experience with type I Amyloid neuropathy: review of 483 cases. *Amyloid and Amyloidoses* 1980; : 88–98.
- 30 Perkins JD. Techniques to ensure adequate portal flow in the presence of splenorenal shunts. *Liver Transplant* 2007; **13**: 767–768.
- 31 Berg JP Van Den, Kalmijn S, Lindeman E. Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS. 2005. doi:10.1212/01.wnl.0000180717.29273.12.
- 32 Souza A, Oliveira B. Importância do atendimento multidisciplinar a pacientes com doença do neurônio motor / esclerose lateral amiotrófica. 2009; **8**: 211–217.
- 33 Paula B, Lima L, Facury B, De LM, Fonseca M, Carvalhais B *et al.* ATUALIZAÇÃO SOBRE A ABORDAGEM DA FISIOTERAPIA RESPIRATÓRIA NAS DOENÇAS NEUROMUSCULARES. *Rev Bras em Promoção da Saúde* 2010.
- 34 Christophe Perrin, MD, John N. Unterborn M, Carolyn D’ Ambrosio, MD, and Nicholas S. Hill M. Pulmonary complications of chronic neuromuscular diseases and their management. *Muscle Nerve* 2004; : 5–27.
- 35 Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE, Pneumologia D De, Medicina EP De. Reference values for lung function tests . II . Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. 1999; **32**: 719–727.
- 36 Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF, Mitsumoto H, Newman D, Sufit R *et al.* Practice parameter: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review). *Muscle and Nerve* 1999; **22**: 1104–1118.
- 37 Moreira S, Tátá M, Carvalho L, Pontes da Mata J. Amyotrophic lateral sclerosis revealed by acute respiratory failure: Two case studies. *Rev Port Pneumol* 2004; **10**: 499–504.
- 38 Garcia-Rio F, Calle M, Burgos F, Casan P, del Campo F, Galdiz JB *et al.* Espirometria. *Arch Bronconeumol* 2013; **49**: 388–401.
- 39 Costa D, e Jarnarni M. BASES FUNDAMENTAIS DA ESPIROMETRIA. *Rev bras fisioterarapia* 2001; **5**: 95–102.
- 40 Barreto S, Cavallazi A. Determinação dos volumes pulmonares. *J Bras Pneumol* 2002; **28**: 95–100.
- 41 Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A *et al.*

- Standardisation of spirometry. 2005; **26**: 319–338.
- 42 Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F *et al*. Standardisation of the measurement of lung volumes. 2005; **26**: 511–522.
- 43 Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R *et al*. Interpretative strategies for lung function tests. 2005; **26**: 948–968.
- 44 Trindade AM, Lins T, Sousa F De. A interpretação da espirometria na prática pneumológica : até onde podemos avançar com o uso dos seus parâmetros ? The interpretation of spirometry on pulmonary care : until where can we go with the use of its parameters ? 2015; **24**: 3–7.
- 45 Paschoal IA, Villalba WDO. Chronic respiratory failure in patients with neuromuscular diseases: diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol* 2007; **33**: 81–92.
- 46 Stehling F, Bouikidis A, Schara U, Mellies U. Mechanical insufflation / exsufflation improves vital capacity in neuromuscular disorders. 2014. doi:10.1177/1479972314562209.
- 47 Lorine Uchoa Inácio Matos MFR. Manejo respiratório em doenças neuromusculares : revisão de literatura Respiratory management in neuromuscular diseases : literature review. *Rev Educ em Saúde* 2017; **5**: 121–129.
- 48 Montemezzo D, Velloso M, Britto RR, Parreira VF. Pressões respiratórias máximas : equipamentos e procedimentos usados por fisioterapeutas brasileiros Maximal respiratory pressures : devices and procedures used by Brazilian physical therapists. 2010; **17**: 147–152.
- 49 Dias JA, Ovando AC, Kulkamp W, Junior NGB. Hand grip strength: Evaluation methods and factors influencing this measure. *Rev Bras Cineantropometria Desempenho Hum* 2010; **12**: 209–216.
- 50 Tredgett MW, Davis TRC. Rapid repeat testing of grip strength for detection of faked hand weakness. *J Hand Surg Am* 2000; **25 B**: 372–375.
- 51 Meldrum D, Cahalane E, Conroy R, Guthrie R, Hardiman O. Quantitative assessment of motor fatigue: Normative values and comparison with prior-polio patients. *Amyotroph Lateral Scler* 2007; **8**: 170–176.
- 52 Fernandes LFRM, Bertocello D, Pinheiro NM, Drumond LC. Correlações entre força de preensão manual e variáveis antropométricas da mão de jovens adultos. *Fisioter e Pesqui* 2011; **18**: 151–156.
- 53 Luna-Heredia E, Martín-Peña G, Ruiz-Galiana J. Handgrip dynamometry in healthy adults. *Clin Nutr* 2005; **24**: 250–258.
- 54 España-Romero V, Artero EG, Santaliestra-Pasias AM, Gutierrez A, Castillo MJ, Ruiz JR. Hand Span Influences Optimal Grip Span in Boys and Girls Aged 6 to 12 Years. *J Hand Surg Am* 2008; **33**: 378–384.

- 55 Mitsionis G, Pakos EE, Stafilas KS, Paschos N, Papakostas T, Beris AE. Normative data on hand grip strength in a Greek adult population. *Int Orthop* 2009; **33**: 713–717.
- 56 OMS OM de S. Rumo a uma Linguagem Comum para Funcionalidade , Incapacidade e Saúde CIF. 2002; : 21.
- 57 Nordenfelt L. Action theory, disability and ICF. *Disabil Rehabil* 2003; **25**: 1075–1079.
- 58 Sponton J, Minosso M, Amendola F, Martins MR, Amélia M, Oliveira DC. Validation of the Barthel Index in elderly patients attended in outpatient clinics , in Brazil *. *Acta Med Port* 2010; **23**: 218–223.
- 59 Oliveira MR. Avaliação da funcionalidade de idosos institucionalizados : relação entre o Índice de Barthel e a Classificação Internacional de Funcionalidade , Incapacidade e Saúde (ICF) Evaluation of the functionality of institutionalized elderly : relationship betw. 2017; : 22–33.
- 60 Fess EE, Moran CA. Clinical Assessment Recommendations. 1981.
- 61 Dias Novaes R, Silva de Miranda A, de Oliveira Silva J, Vasconcelos Fonseca Tavares B, Zuniga Dourado V, Dourado VZ. Equações de referência para a predição da força de preensão manual em brasileiros de meia idade e idosos Reference equations for predicting of handgrip strength in Brazilian middle-aged and elderly subjects. *Fisioter Pesq* 2009; **16**: 217–239.
- 62 Cincura C, Pontes-Neto OM, Neville IS, Mendes HF, Menezes DF, Mariano DC *et al*. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: The role of cultural adaptation and structured interviewing. *Cerebrovasc Dis* 2009; **27**: 119–122.
- 63 Carvalho M de, Conceição I, Bentes C, Luis MLS. Long-term quantitative evaluation of liver transplantation in familial amyloid polyneuropathy (Portuguese V30M). *Amyloid J Protein Fold Disord* 2015. doi:10.3109/13506120208995245.
- 64 Garcez CA. AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR EM INDIVÍDUOS COM A DOENÇA DE CHARCOT-MARIE-TOOTH TIPO 2. 2014.
- 65 Cardoso D, Andrea F, Foronda K, Troster EJ, Leite RDO, Miranda V *et al*. Update on the approach of respiratory therapy in patients with neuromuscular diseases. *Rev Neurociencias* 2008; **23**: 155–161.
- 66 Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD *et al*. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol* 2021; **268**: 2109–2122.
- 67 Tomás MT, Santa-clara H, Monteiro E. Alterações da Força de Preensão Palmar em Portadores de Polineuropatia Amiloidótica Familiar. *Acta Med Port* 2010; **23**: 803–810.

- 68 Dourado VZ. Relationship of Upper-Limb and Thoracic Muscle Strength to 6-min Walk Distance in COPD Patients *. 2006; : 551–557.
- 69 Nunes CE, Batista P, Fonseca É, Gomes CM, De TB, Andrade C *et al.* Avaliação muscular respiratória e de membros superiores em pneumopatas Respiratory and upper limbs muscle evaluation in patients with lung diseases. 2010; **1**: 35–46.
- 70 Mascarenhas MCDC, Carvalho G de A. Relação entre força de preensão palmar e função respiratória em idosos da comunidade. *Programa Pós-Graduação Strict Sensu em Gerontol* 2019.
- 71 Rodrigues G, Winck JC, Silveira F, Almeida J. Avaliação sociológica de doentes com esclerose lateral amiotrófica Sociological evaluation of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Port Pneumol* 2002; **8**: 645–653.
- 72 Santos NS, Tomaz EJ da C, Tomaz EJ da C, Martins CE da S, Souza LB e, Soares CN *et al.* Brazilian Journal of health Review Brazilian Journal of health Review. *Brazilian J Heal Rev* 2019; : 4102–4110.
- 73 Presto B, Orsini M, Presto LDN, Calheiros M, Freitas RG De, Mello MP *et al.* Ventilação Não-Invasiva e Fisioterapia Respiratória para pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica. 2009; **17**.

APÊNDICE A: Questionário Sociodemográfico e Clínico

Ficha de Avaliação FUNÇÃO PULMONAR, PREENSÃO PALMAR E O NÍVEL DE INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL EM INDIVÍDUOS COM AMILOIDOSE HEREDITÁRIA

DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS			
Nome:		Família:	
Idade:		Data da avaliação:	
Peso (Kg):	IMC:	Sexo: () Masculino () Feminino	
Altura (cm):			
DADOS CLÍNICOS			
Número do Prontuário:			
Diagnóstico: () Sintomático () Portador assintomático		Mutação genética:	
Estágio (PND score): () I () II () IIIa () IIIb () IV			
Medicação: () sim () não Qual?		Transplante de fígado: () sim () não Quando?	
Outras comorbidades:			
AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR			
Variável	Previsto	Encontrado	%
Pi máx			
Pe máx			
Capacidade Vital Forçada (CVF)			
CVF/VEF ₁			
Pico de Fluxo Expiratório (PFE)			
VEF ₁			
AVALIAÇÃO DA INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL			
Índice de Barthel Modificado			
Resultado		Classificação	
OUTRAS AVALIAÇÕES			
Força de prensão palmar (Dominante:)		MSE:	MSD:

ANEXO A - Recomendações SBPT para realização de testes de função pulmonar em época de COVID-19



Recomendações SBPT para realização de testes de função pulmonar em época de COVID-19

Como já é do conhecimento de todos, estamos enfrentando mundialmente uma situação de pandemia de infecção do vírus COVID-19. É provável que a infecção pelo COVID-19 mude da fase atual de "contenção" para "fase de crise" nas próximas semanas. No momento, de acordo com os órgãos regulatórios vinculados ao ministério de saúde, a ideia é da tomada de medidas mais precoces para que a possamos diminuir a transmissão do vírus e evitar sobrecarga aos sistemas de saúde com consequente falta de atendimento adequado à população.

Nesse contexto, a SBPT reuniu com sua diretoria, comissão de infecção e com departamento de função pulmonar e decidiu recomendar por suspensão da realização dos exames de função pulmonar em consultórios e/ou clínicas menores nos próximos 60 dias. Todas as organizações empresariais maiores com laboratório de função pulmonar avançada (espirometria, difusão do monóxido de carbono, pletismografia e teste cardiopulmonar de exercício) que contam com comissão de infecção local, já estão montando seus próprios planos de contingência que deverão ser seguidos particularmente. No entanto, a SBPT recomenda que durante os próximos 60 dias sejam realizados apenas exames de função pulmonar considerados de "urgência" * – avaliação pré-operatória de pacientes com câncer de pulmão ou outra alguma cirurgia, onde a função pulmonar é essencial. Nos demais casos, os pacientes deverão ser desencorajados (por contato telefônico) à realização de exames de função pulmonar da rotina até mesmo nessas instituições, evitando assim comparecer aos laboratórios e ocasionar aglomeração.

Na necessidade de realização de algum exame (de paciente não sintomático respiratório) o técnico deverá realizar o exame com máscara cirúrgica, lavar as mãos com água e sabão por 40 a 60 segundos antes e após realização do exame, limpando imediatamente após o atendimento todas as superfícies que tiveram contato com paciente com álcool a 70%** ([veja recomendações preventivas gerais para COVID-19 – OMS](#)).

Para as instituições maiores, recomendamos uma orientação específica modificada (Quadro 1) da British Thoracic Society (BTS) sobre testes de função pulmonar em época de infecção pelo COVID-19, onde é realçado os seguintes pontos chave de acordo com a fase de contenção e fase de crise da infecção no país: *Quem você deve testar? Como você deve testá-los? O que as laboratórias devem fazer no caso de COVID-19 agendado?*

sbpt@sbpt.org.br
0800 61 6218
SCS | Quadra 1 | Bloco K | Sala 203
Edifício Denasa | Brasília/DF | 70398-900

www.sbpt.org.br
SOCIEDADE BRASILEIRA DE
PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

ANEXO B: Índice de Barthel Modificado

Índice de Barthel Modificado

A. Alimentação

1. Dependente. Precisa ser alimentado.
2. Assistência ativa durante toda tarefa.
3. Supervisão na refeição e assistência para tarefas associadas (sal, manteiga, fazer o prato)
4. Independente, exceto para tarefas complexas como cortar a carne e abeir leite.
5. Independente. Come sozinho, quando se põe a comida ao seu alcance. Deve ser capaz de fazer as ajudas técnicas quando necessário.

B. Higiene pessoal

1. Dependente. Incapaz de encarregar-se da higiene pessoal.
2. Alguma assistência em todos os passos das tarefas.
3. Alguma assistência em um ou mais passos das tarefas.
4. Assistência mínima antes e/ou depois das tarefas.
5. Independente para todas as tarefas como lavar seu rosto e mãos, pentear-se, escovar os dentes, e fazer a barba. Inclusive usar um barbeador elétrico ou de lâmina, colocar a lâmina ou ligar o barbeador, assim como alcançá-las do armário. As mulheres devem conseguir se maquiar e fazer penteados, se usar.

C. Uso do banheiro

1. Dependente. Incapaz de realizar esta tarefa. Não participa.
2. Assistência em todos os aspectos das tarefas.
3. Assistência em alguns aspectos como nas transferências, manuseio das roupa, limpar-se, lavar mãos.
4. Independente com supervisão. Pode utilizar qualquer barra na parede ou qualquer suporte se o necessitar. Uso de urinol à noite, mas não é capaz de esvaziá-lo e limpá-lo.
5. Independente em todos os passos. Se for necessário o uso de urinol, deve ser capaz de colocá-lo, de esvaziá-lo e limpá-lo.

D. Banho

1. Dependente em todos os passos. Não participa.
2. Assistência em todos os aspectos.
3. Assistência em alguns passos como a transferência, para lavar ou enxugar ou para completar algumas tarefas.
4. Supervisão e ajuda para pôr o supositório ou enema. Tem algum acidente ocasional.
5. Independente. Deve ser capaz de executar todos os passos necessários sem que nenhuma outra pessoa esteja presente.

E. Continência do esfíncter anal

1. Incontinente.
2. Assistência para assumir a posição apropriada e para as técnicas facilitatória de evacuação.
3. Assistência para uso das técnicas facilitatórias e para limpar-se. Frequentemente tem evacuações acidentais.
4. Supervisão e ajuda para pôr o supositório ou enema. Tem algum acidente ocasional.
5. O paciente é capaz de controlar o esfíncter anal sem acidentes. Pode usar um supositório ou enemas quando for necessário

F. Continência do esfíncter vesical

1. Incontinente. Uso de catéter interno.
2. Incontinente, mas capaz de ajudar com um dispositivo interno ou externo.
3. Permanece seco durante o dia, mas não à noite, necessitando de assistência e dispositivos.
4. Tem apenas acidentes ocasionais. Necessita de ajuda para manejar um dispositivo interno ou externo (sonda ou catéter)
5. Capaz de controlar seu esfíncter de dia e de noite. Independente no manejo dos dispositivos internos e externos.

G. Vestir-se

1. Incapaz de vestir-se sozinho. Não participa da tarefa.
2. Assistência em todos os aspectos, mas participa de alguma forma.
3. Assistência é requerida para colocar e/ou remover alguma roupa.
4. Assistência apenas para fechar botões, zíperes, amarrar sapatos, sutiã, etc.
5. O paciente pode vestir-se, ajustar-se e abotoar toda a roupa e dar laço (inclui o uso de adaptações). Esta atividade inclui o colocar de órteses. Podem usar suspensórios, calçadeiras ou roupas abertas.

H. Transferências (cama - cadeira)

1. Dependente. Não participa da transferência. Necessita da ajuda (2 pessoas).
2. Participa da transferência, mas necessita de assistência máxima em todos os aspectos da transferência.
3. Assistência em algum dos passos desta atividade.
4. Precisa ser supervisionado ou recordado de um ou mais passos.

5. Independente em todas as fases desta atividade. O paciente pode se aproximar da cama (com sua cadeira de rodas), bloquear a cadeira, levantar os pedais, passar de forma segura para a cama, virar-se, sentar-se na cama, mudar de posição a cadeira de rodas, se for necessário para voltar a sentar-se nela e voltar à cadeira de rodas.

I. Subir e descer escadas

1. Incapaz de usar degraus

2. Assistência em todos os aspectos.

3. Sube e desce, mas precisa de assistência durante alguns passos desta tarefa.

4. Necessita de supervisão para segurança ou em situações de risco.

5. Capaz de subir e descer escadas de forma segura e sem supervisão. Pode usar corrimão, bengalas ou muletas, se for necessário. Deve ser capaz de levar o auxílio tanto ao subir quanto ao descer.

J. Deambulação

1. Dependente na deambulação. Não participa.

2. Assistência por uma ou mais pessoas durante toda deambulação.

3. Assistência necessária para alcançar apoio e para deambular.

4. Assistência mínima ou supervisão nas situações de risco ou perigo durante um percurso de 50 metros.

5. Independente. Pode caminhar, ao menos 50 m sem ajuda ou supervisão. Pode usar órteses, bengalas, andadores ou muletas. Deve ser capaz de bloquear e desbloquear as órteses, levantar-se e sentar-se utilizando as correspondentes ajudas técnicas e colocar os auxílios necessários na posição de uso

K. Manuseio da cadeira de rodas (alternativo p/deambulação)

1. Dependente na ambulação em cadeira de rodas.

2. Propulsiona a cadeira por curtas distâncias, superfícies planas. Assistência em todo o manejo da cadeira.

3. Assistência para manipular a cadeira para a mesa, cama, banheiro, etc.

4. Propulsiona em terrenos irregulares. Assistência mínima em descer e subir degraus, guias.

5. Independente no uso da cadeira de rodas. Faz as manobras necessárias para se deslocar e propulsiona a cadeira por pelo menos 50 metros.

Pontuação total

ANEXO C: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da função respiratória e independência funcional em pessoas com polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF)

Pesquisador: CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 99452818.9.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.988.115



Continuação do Parecer: 2.988.115

responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;

g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos

pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e

h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou

a não publicação dos resultados

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1217980.pdf	25/10/2018 08:50:16		Aceito
Outros	Resposta.docx	25/10/2018 08:49:07	CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_atual.docx	25/10/2018 00:23:35	CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_final.docx	25/09/2018 13:54:38	CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	25/09/2018 10:03:11	CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS	Aceito
Outros	fichaavaliacao.docx	24/09/2018 15:38:14	CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS	Aceito
Outros	barthlemodificada.docx	24/09/2018 14:55:21	Luiza Rodrigues Carrera	Aceito
Outros	cartaanuencia.pdf	24/09/2018 14:53:18	Luiza Rodrigues Carrera	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ANEXO D: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa – Adendo



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação da função respiratória e independência funcional em pessoas com polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF)

Pesquisador: CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS

Área Temática:

Versão: 3

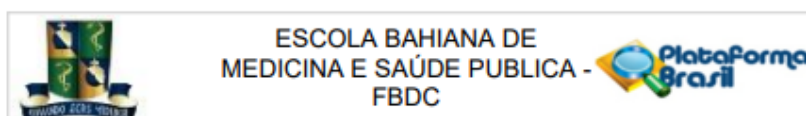
CAAE: 99452818.9.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.577.699



Continuação do Parecer: 3.577.699

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_140889_2_É1.pdf	09/09/2019 17:28:15		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEnovo.docx	09/09/2019 17:18:49	Luiza Rodrigues Carrera	Aceito
Outros	adendo.docx	09/09/2019 17:17:41	Luiza Rodrigues Carrera	Aceito
Outros	Resposta.docx	25/10/2018 08:49:07	CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_atual.docx	25/10/2018 00:23:35	CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_final.docx	25/09/2018 13:54:38	CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	25/09/2018 10:03:11	CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS	Aceito
Outros	fichaavaliacao.docx	24/09/2018 15:38:14	CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS	Aceito
Outros	barthlemodificada.docx	24/09/2018 14:55:21	Luiza Rodrigues Carrera	Aceito
Outros	cartaanuencia.pdf	24/09/2018 14:53:18	Luiza Rodrigues Carrera	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 16 de Setembro de 2019

ANEXO E: Participação em eventos e apresentações de trabalho no período entre janeiro 2019 e dezembro de 2020





V CONEFIR
Congresso Nordestino de Fisioterapia Respiratória,
Cardiovascular e em Terapia Intensiva
Gran Hotel Stela Maris
SALVADOR - BAHIA

21 a 23 de novembro de 2019

CERTIFICADO

Certificamos que

LUIZA CARRERA

participou do V CONGRESSO NORDESTINO DE FISIOTERAPIA RESPIRATÓRIA, CARDIOVASCULAR E EM TERAPIA INTENSIVA e da VI JORNADA BAIANA DE FISIOTERAPIA RESPIRATÓRIA, CARDIOVASCULAR E EM TERAPIA INTENSIVA, realizados no período de 21 a 23 de novembro de 2019, no Gran Hotel Stela Maris, Salvador/Bahia/Brasil.

Salvador, 23 de novembro de 2019

Carga horária evento: 16 horas

Dr. Marcelo Doulado Costa
Presidente do V CONEFIR

Dr. Fleury Ignez Neto
Coordenador Científico do evento

CERTIFICADO



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

Certificamos que **MARCELA CÂMARA MACHADO COSTA, JEMIMA ARAÚJO DA SILVA BATISTA, CRISTIANEMARIA CARVALHO COSTA DIAS, FRANCISCO TIAGO DE OLIVEIRA, JULIANA MARCELINO PIMENTE** e **LUIZA RODRIGUES CARRERA** apresentaram o trabalho: **CORRELAÇÃO ENTRE FORÇA DE PRESSÃO PALMAR E VARIÁVEIS DA FUNÇÃO PULMONAR EM PORTADORES DA MUTAÇÃO DO GENE DA TRANSTIRRETINA**, na forma de Painel, na XIX Mostra Científica e Cultural: Ciência, Filosofia, Amor e Arte: tudo junto e misturado e XVII Jornada de Iniciação Científica/PIBIC, promovida pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências, realizada nos dias 8 e 9 de outubro de 2019

Salvador - BA, 09 de outubro de 2019

Carolina Pedrosa de Carvalho Garcia
Prof.^a Carolina Pedrosa de Carvalho Garcia
Pró-Reitora de Extensão

Maria Luisa Carvalho Sallani
Prof.^a Maria Luisa Carvalho Sallani
Reitora da Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública

CIÊNCIA, FILOSOFIA,
AMOR E ARTE:
TUDO JUNTO E MISTURADO

XIX MCC
MOSTRA CIENTÍFICA
E CULTURAL DA BAHIANA

XVII JORNADA
DE INICIAÇÃO
CIENTÍFICA - PIBIC

IX FÓRUM DE
PESQUISADORES

VI MOSTRA
DE EXTENSÃO

CERTIFICADO



Certificamos que LUIZA RODRIGUES CARRERA, MARCELA CÂMARA MACHADO COSTA, CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS, JEMIMA ARAÚJO DA SILVA BATISTA, MARIANA SILVA e FRANCISCO TIAGO DE OLIVEIRA apresentaram o trabalho: FORÇA DOS MÚSCULOS RESPIRATÓRIOS EM PACIENTES COM MUTAÇÃO NO GENE DA TRANSTIRRETINA, na forma de Painel, na XIX Mostra Científica e Cultural: Ciência, Filosofia, Amor e Arte: tudo junto e misturado e XVII Jornada de Iniciação Científica/PIBIC, promovida pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências, realizada nos dias 8 e 9 de outubro de 2019

Salvador - BA, 09 de outubro de 2019

Carolina Pedrosa de Carvalho Garcia
Prof.^a Carolina Pedrosa de Carvalho Garcia
Pró-Reitora de Extensão

Maria Luisa Carvalho Soliani
Prof.^a Maria Luisa Carvalho Soliani
Reitora da Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública

CIÊNCIA, FILOSOFIA,
AMOR E ARTE:
TUDO JUNTO E MISTURADO

XIX MCC
MOSTRA CIENTÍFICA
E CULTURAL DA BAHIANA

XVII JORNADA
DE INICIAÇÃO
CIENTÍFICA - PIBIC

IX FÓRUM DE
PESQUISADORES

VI MOSTRA
DE EXTENSÃO

CERTIFICADO



Certificamos que NAILAH BOMFIM DE JESUS, LUIZA RODRIGUES CARRERA, MARCELA CÂMARA MACHADO COSTA, JEMIMA ARAÚJO DA SILVA BATISTA, ADRIELE RIBEIRO FRANÇA, CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS e FRANCISCO TIAGO DE OLIVEIRA apresentaram o trabalho: NÍVEL DE DEPENDÊNCIA FUNCIONAL EM PORTADORES DA MUTAÇÃO DO GENE DA TRANSTIRRETINA, na forma de Painel, na XIX Mostra Científica e Cultural: Ciência, Filosofia, Amor e Arte: tudo junto e misturado e XVII Jornada de Iniciação Científica/PIBIC, promovida pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências, realizada nos dias 8 e 9 de outubro de 2019

Salvador - BA, 09 de outubro de 2019

Carolina Pedrosa de Carvalho Garcia
Prof.^a Carolina Pedrosa de Carvalho Garcia
Pró-Reitora de Extensão

Maria Luisa Carvalho Soliani
Prof.^a Maria Luisa Carvalho Soliani
Reitora da Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública

CIÊNCIA, FILOSOFIA,
AMOR E ARTE:
TUDO JUNTO E MISTURADO

XIX MCC
MOSTRA CIENTÍFICA
E CULTURAL DA BAHIANA

XVII JORNADA
DE INICIAÇÃO
CIENTÍFICA - PIBIC

IX FÓRUM DE
PESQUISADORES

VI MOSTRA
DE EXTENSÃO



Certificamos que LUIZA RODRIGUES CARRERA, MARCELA CÂMARA MACHADO COSTA, ADRIELE RIBEIRO FRANÇA, CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS, FRANCISCO TIAGO DE OLIVEIRA e JEMIMA ARAÚJO DA SILVA BATISTA apresentaram o trabalho: AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RESPIRATÓRIA E INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL EM PESSOAS COM AMILOIDOSE HEREDITÁRIA: ESTUDO TRANSVERSAL, na forma de Painel, na XIX Mostra Científica e Cultural: Ciência, Filosofia, Amor e Arte: tudo junto e misturado e XVII Jornada de Iniciação Científica/PIBIC, promovida pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências, realizada nos dias 8 e 9 de outubro de 2019

Salvador - BA, 09 de outubro de 2019

Carolina Pedrosa de Carvalho Garcia
Prof.ª Carolina Pedrosa de Carvalho Garcia
Pró-Reitora de Extensão

Maria Luisa Carvalho Soliani
Prof.ª Maria Luisa Carvalho Soliani
Reitora da Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública

CIÊNCIA, FILOSOFIA,
AMOR E ARTE:
TUDO JUNTO E MISTURADO

XIX MCC
MOSTRA CIENTÍFICA
E CULTURAL DA BAHIANA

XVII JORNADA
DE INICIAÇÃO
CIENTÍFICA - PIBIC

IX FÓRUM DE
PESQUISADORES

VI MOSTRA
DE EXTENSÃO



Certificamos que LUIZA RODRIGUES CARRERA participou como avaliador de trabalhos com temas livres, na XIX Mostra Científica e Cultural: Ciência, Filosofia, Amor e Arte: tudo junto e misturado e XVII Jornada de Iniciação Científica/PIBIC, promovida pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências, realizada nos dias 8 e 9 de outubro de 2019.

Salvador - BA, 09 de outubro de 2019

Carolina Pedrosa de Carvalho Garcia
Prof.ª Carolina Pedrosa de Carvalho Garcia
Pró-Reitora de Extensão

Maria Luisa Carvalho Soliani
Prof.ª Maria Luisa Carvalho Soliani
Reitora da Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública

CIÊNCIA, FILOSOFIA,
AMOR E ARTE:
TUDO JUNTO E MISTURADO

XIX MCC
MOSTRA CIENTÍFICA
E CULTURAL DA BAHIANA

XVII JORNADA
DE INICIAÇÃO
CIENTÍFICA - PIBIC

IX FÓRUM DE
PESQUISADORES

VI MOSTRA
DE EXTENSÃO



Certificamos que LUIZA RODRIGUES CARRERA participou da XIX Mostra Científica e Cultural: Ciência, Filosofia, Amor e Arte: tudo junto e misturado e XVII Jornada de Iniciação Científica/PIBIC, promovida pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências, realizada nos dias 8 e 9 de outubro de 2019, com carga horária de 16 horas.

Salvador - BA, 09 de outubro de 2019

Carolina Pedrosa de Carvalho Garcia
Prof.^a Carolina Pedrosa de Carvalho Garcia
Pró-Reitora de Extensão

Maria Luísa Carvalho Sallani
Prof.^a Maria Luísa Carvalho Sallani
Reitora da Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública

CIÊNCIA, FILOSOFIA,
AMOR E ARTE:
TUDO JUNTO E MISTURADO

XIX MCC
MOSTRA CIENTÍFICA
E CULTURAL DA BAHIANA

XVII JORNADA
DE INICIAÇÃO
CIENTÍFICA - PIBIC

IX FÓRUM DE
PESQUISADORES

VI MOSTRA
DE EXTENSÃO



Certificamos que o trabalho intitulado "Avaliação da Função Respiratória e Independência Funcional em Pessoas com Amiloidose Hereditária: Estudo Transversal", de autoria de *Luiza Rodrigues Carrera, Adriele Ribeiro França, Cristiane Maria Carvalho Costa Dias, Francisco Tiago de Oliveira, Jemima Araújo da Silva Batista e Marcela Câmara Machado Costa* foi premiado como melhor trabalho na categoria "Melhor Trabalho Pôster do Curso de Fisioterapia", na XIX Mostra Científica e Cultural da Bahiana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Salvador, 20 de novembro de 2019.

Ulisses Carlos de Sousa Fernandes
Prof.^a Ulisses Carlos de Sousa Fernandes
Pró-Reitor de Pesquisa, Inovação e Pós-Graduação Stricto Sensu

Carolina Pedrosa de Carvalho Garcia
Prof.^a Carolina Pedrosa de Carvalho Garcia
Pró-Reitora de Extensão

Maria Luísa Carvalho Sallani
Prof.^a Maria Luísa Carvalho Sallani
Reitora da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

CIÊNCIA, FILOSOFIA,
AMOR E ARTE:
TUDO JUNTO E MISTURADO

XIX MCC
MOSTRA CIENTÍFICA
E CULTURAL DA BAHIANA

XVII JORNADA
DE INICIAÇÃO
CIENTÍFICA - PIBIC

IX FÓRUM DE
PESQUISADORES

VI MOSTRA
DE EXTENSÃO





Certificamos que LUIZA RODRIGUES CARRERA apresentou o trabalho intitulado AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RESPIRATÓRIA E INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL EM PESSOAS COM AMILOIDOSE HEREDITÁRIA - RESULTADOS PRELIMINARES de autoria de LUIZA RODRIGUES CARRERA, CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS, MARCELA CÂMARA MACHADO COSTA, FRANCISCO TIAGO DE OLIVEIRA, JULIANA MARCELINO PIMENTEL, JEMIMA ARAÚJO DA SILVA BATISTA e NAILAH BOMFIM DE JESUS, na modalidade de Comunicação oral, na XX Mostra Científica e Cultural: Ciência em tempos de negacionismo e XVIII Jornada de Iniciação Científica/PIBIC, promovida pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências, realizada no dia 20 de novembro de 2020.

Prof.ª Carolina Pedroza de C. Garcia
Pró-Reitora de Extensão

Prof.ª Maria Luisa Carvalho Soliani
Reitora da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

XX MCC | CIÊNCIA EM TEMPOS DE NEGACIONISMO
MOstra Científica e Cultural da Bahiana

XVIII JORNADA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA | X FÓRUM DE PESQUISADORES | VII MOSTRA DE EXTENSÃO



Certificamos que LUIZA RODRIGUES CARRERA participou da XX Mostra Científica e Cultural: Ciência em tempos de negacionismo, X Fórum de Pesquisadores, XVIII Jornada de Iniciação Científica/PIBIC e VII Mostra de Extensão, promovida pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências, realizada nos dias 20 e 21 de novembro de 2020, com carga horária de 16 horas.

Prof.ª Carolina Pedroza de C. Garcia
Pró-Reitora de Extensão

Prof.ª Maria Luisa Carvalho Soliani
Reitora da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

XX MCC | CIÊNCIA EM TEMPOS DE NEGACIONISMO
MOstra Científica e Cultural da Bahiana

XVIII JORNADA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA | X FÓRUM DE PESQUISADORES | VII MOSTRA DE EXTENSÃO



Certificamos que o trabalho intitulado "Avaliação da função respiratória e independência funcional em pessoas com amiloidose hereditária – resultados preliminares ", de autoria de *Luíza Rodrigues Carrera, Francisco Fiago de Oliveira, Jemima Araújo da Silva Batista, Juliana Marceline Pimentel, Marcela Câmara Machado Costa, Nailah Bomfim de Jesus e Cristiane Maria Carvalho Costa Dias* foi premiado como melhor trabalho na categoria "Melhor Trabalho de Pós-Graduação", na *XX Mostra Científica e Cultural da Bahiana* da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Salvador, 20 de novembro de 2020.

Assinado digitalmente
por: Carolina Pedroza
de Carvalho Garcia
78715296504
O tempo: 01-02-2021
06:48:19

Prof.ª Carolina Pedroza de C. Garcia
Pró-Reitora de Extensão

Prof.ª Maria Luísa Carvalho Soliani
Reitora da Escola Bahiana de Medicina
e Saúde Pública

XX MCC | CIÊNCIA EM
MOSTRA CIENTÍFICA E CULTURAL DA BAHIANA | TEMPOS DE
NEGACIONISMO

XVIII JORNADA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA | X FÓRUM DE PESQUISADORES | VII MOSTRA DE EXTENSÃO

ANEXO F: Coautora no artigo: Involvement of cranial nerves in ATTR Ile127Val Amyloidosis

European Journal of Medical Genetics 65 (2022) 104524

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

European Journal of Medical Genetics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejmg




Involvement of cranial nerves in ATTR Ile127Val amyloidosis

Jemima A. da Silva Batista ^{a,b,c,d,*}, Luiza R. Carrera ^c, Adriele R.F. Viriato ^c,
 Marco Antônio C. Novaes ^c, Renato José L. de Moraes ^b, Francisco T.O. Oliveira ^c,
 Wilson Marques Jr. ^d, Marcela Câmara Machado- Costa ^c

^a Federal University of Vale do São Francisco, Petrolina, Pernambuco, Brazil
^b Funes College, Juazeiro, Bahia, Brazil
^c Bahiana School of Medicine and Public Health, Salvador, Bahia, Brazil
^d São Paulo State University, School of Medicine of Ribeirão Preto, Brazil
^{*} São Rafael Hospital, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:
 Amyloidosis
 ATTR
 Ile127Val
 Cranial nerve
 Polyneuropathy
 Bulbar involvement

ABSTRACT

The involvement of cranial nerves is rare in ATTR amyloidosis. However, involvement has occasionally been reported in the p.Val50Met variant, the most commonly studied worldwide. On the other hand, in ATTR p. Ile127Val, an uncommon variant, the cranial nerves IX, X, and XII, are frequently involved.

Here, we present a series of cases of ATTR Ile127Val amyloidosis, in which the involvement of multiple cranial nerves V, VII, IX, X, XI, and XII seems to be routinely included in phenotypic manifestations in different phases of clinical evolution, contributing significantly to the resulting disabilities caused by this variant. The recognition of these manifestations enables earlier diagnoses and reduces complications from the involvement of cranial nerves, such as dysphagia and respiratory impairment, which greatly increase the burden caused by the disease and significantly limit the quality of life.

1. Introduction

Transthyretin-linked hereditary amyloidosis (ATTRv) are multi-system diseases caused by variants in the TTR gene (Benson and Kincaid, 2007; Ando et al., 2013). There have been more than 130 mutations described (Adams et al., 2019), with great phenotypic variability and clinical expressions ranging from predominantly neuropathic, cardiac, or mixed involvement (Ando et al., 2013), noting the existence of a genotypic-phenotypic correlation, for example, the predominance of neuropathic manifestations associated with the early-onset ATTRV30M (p.V50M) variant (<50 years) and the predominance of cardiac involvement associated with the ATTRV122I variant (p.V142I) (Transthyretin, 2015; Pinto et al., 2018).

The involvement of cranial nerves has been rarely described in ATTRv amyloidosis, especially in the most frequent and most studied variant, V30M (Ikeda et al., 1998; Goyal and Mozaffar, 2015), while the involvement of nerves IX, X, and XII is quite frequent in ATTR I107V (p. I127V). This variant has been most frequently described in France and Japan, with the usual clinical presentation of carpal tunnel syndrome (CTS), polyneuropathy, and late-onset cardiomyopathy (Nanri et al.,

2002; Uotani et al., 2007; Cassereau et al., 2008).

This study was designed to describe the involvement of cranial nerves in patients from five different families with the TTR I107V variant, treated at an amyloidosis referral center in Salvador, Bahia, northeastern Brazil.

2. Material and methods

All patients in this study presented the TTR I107V mutation and were treated between December 2018 and July 2021. A clinical evaluation was conducted systematically and included gathering information on the onset of the disease, evolution, and complaints, along with a detailed physical examination, especially regarding neurological and cardiac aspects, and findings from complementary examinations of the index cases of each family. The other symptomatic members of each family were also briefly reviewed. Special attention was given to the characterization of the cranial nerves, performing a study of facial nerve motor conduction, blink reflex, and needle examination of the face muscles, genioglossus, cricoid, and trapezius. The respiratory evaluation consisted of an assessment of forced vital capacity, performed with a

^{*} Corresponding author. Federal University of Vale do São Francisco, Petrolina, PE, Brazil.
 E-mail address: jemimaaraujods@gmail.com (J.A. Silva Batista).

<https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2022.104524>
 Received 8 February 2022; Received in revised form 26 April 2022; Accepted 11 May 2022
 Available online 14 May 2022
 1769-7212/© 2022 Published by Elsevier Masson SAS.