



UNIRIO - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)

Escola de Medicina e Cirurgia (EMC)

LUCAS FERREIRA BARBOSA

**SINTOMAS GASTROINTESTINAIS BAIXOS EM PACIENTES COM AMILOIDOSE
TRANSTIRRETINA**

**RIO DE JANEIRO
2024**

LUCAS FERREIRA BARBOSA

**SINTOMAS GASTROINTESTINAIS BAIXOS EM PACIENTES COM AMILOIDOSE
TRANSTIRRETINA**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO.

Orientador: Cibele Franz Fonseca

**RIO DE JANEIRO
2024**

LUCAS FERREIRA BARBOSA

**SINTOMAS GASTROINTESTINAIS BAIXOS EM PACIENTES COM AMILOIDOSE
TRANSTIRRETINA**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO e aprovado pela banca examinadora

Rio de Janeiro, de de

BANCA EXAMINADORA

Carlos Eduardo Brandão Mello, Doutorado, UNIRIO

Luiz Eduardo da Motta Ferreira, Doutorado, UNIRIO

Alessandra Mendonça de Almeida Maciel, Mestrado, UNIRIO

RESUMO

A amiloidose é uma doença rara na qual ocorre depósito de proteínas amiloides, de diferentes tipos, em órgãos e tecidos diversos, gerando grande variedade de sintomas. Entre os mais de 30 tipos existentes de amiloidose, a amiloidose transtirretina se divide em hereditária (vATTR) e selvagem (wATTR). Sintomas principais são derivados de polineuropatia e cardiopatia infiltrativa. Ademais, sintomas gastrointestinais baixos também ocorrem como complicação dessa doença, sendo a frequência e descrição destes, o objetivo do trabalho. Questionários sobre esses sintomas foram respondidos por portadores de vATTR. Em 11 participantes da pesquisa, a neuropatia associada com algum distúrbio intestinal foi a principal alteração detectada e a mais comum segundo a literatura. Apenas 4 pacientes não tinham nenhum acometimento gastrointestinal, entre os demais, os sintomas baixos apresentados foram diarreia, em 8 pessoas (40%), constipação em 4 (20%), alternância entre ambos os citados com 2 (10%) e incontinência fecal em 1 indivíduo (5%). No que tange o tratamento, 10 pessoas (42%) receberam transplante hepático e 5 desses (50%) observaram melhora de sintomas neurológicos, apresentando em 1 paciente melhora dos gastrointestinais também. Em suma, entre os 20 pacientes avaliados que apresentavam sintomas gastrointestinais com amiloidose transtirretina, 75% possui algum sintomas gastrointestinal baixo, os demais são acometidos com sintomas superiores ou relatam não ter nenhuma alteração nesse sistema.

Palavras-chave: Amiloidose, transtirretina, gastrointestinal.

ABSTRACT

Amyloidosis is a rare disease in which amyloid proteins of different types are deposited in different organs and tissues, generating a wide variety of symptoms. Among the more than 30 existing types of amyloidosis, transthyretin amyloidosis is divided into hereditary (vATTR) and wild-type (wATTR). Main symptoms are derived from polyneuropathy and infiltrative heart disease. Furthermore, lower gastrointestinal symptoms also occur as a complication of this disease, with their frequency and description being the objective of the work. Questionnaires about these symptoms were answered by vATTR carriers. In 11 research participants, neuropathy associated with an intestinal disorder was the main change detected and the most common according to the literature. Only 4 patients did not have any gastrointestinal involvement, among the others, the low symptoms presented were diarrhea, in 8 people (33%), constipation in 4 (17%), alternation between both mentioned in 2 (8%) and fecal incontinence in 1 individual (4%). Regarding treatment, 10 people (42%) received a liver transplant and 5 of these (50%) observed improvement in neurological symptoms, with 1 patient showing improvement in gastrointestinal symptoms as well. In short, among the 20 patients evaluated who presented gastrointestinal symptoms with transthyretin amyloidosis, 75% have some lower gastrointestinal symptoms, the rest are affected with higher symptoms or report no changes in this system.

Keywords: Amyloidosis, transthyretin, gastrointestinal.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7
2. OBJETIVO.....	12
3. MÉTODOS.....	13
4. RESULTADOS.....	14
5. DISCUSSÃO.....	16
6. CONCLUSÃO.....	19
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	20

1. INTRODUÇÃO

A amiloidose é uma doença rara caracterizada pelo depósito de proteínas anormais (amiloides) em órgãos e tecidos, causando um mau funcionamento, responsável pelas manifestações clínicas. Os sintomas comuns incluem falta de ar, perda de peso, tontura ao estar de pé, fadiga, edema em membros inferiores, além de parestesia em mãos e pés. Pode apresentar sintomas brandos e inespecíficos, assim como mais graves afetando um ou mais órgãos.(1,2)

Pode ser classificada em 5 tipos principais: amiloidose primária (AL), mais comum; secundária (AA), a proteína amiloide A sérica (SAA), a amiloidose relacionada com diálise (A β 2MG) e a hereditária transtirretina (vATTR), antigamente chamada de polineuropatia amiloidótica familiar (PAF). As formas primárias podem ser decorrentes de uma doença linfóide clonal como mieloma múltiplo, ou, ocorrer de forma espontânea com deposição de cadeias leves. As formas secundárias são causadas por deposição de fragmentos de proteína de fase aguda. A SAA é consequência de infecções ou inflamações crônicas complicadas. A A β 2MG ocorre com a deposição de beta-2-microglobulina. Já a hereditária é transmitida geneticamente na família com deposição de transtirretina (TTR). (1,2,3)

A TTR é uma proteína sintetizada e secretada majoritariamente pelo fígado, mas também pelo plexo coróide e em condições fisiológicas é responsável pelo transporte de tiroxina e vitamina A. Devido a mutações que surgem no gene que codifica a proteína, que está presente no cromossomo 18, ocorre a substituição de um aminoácido na cadeia polipeptídica. Como na permuta entre valina (GTG) e metionina (ATG) na posição 30 (Val30met) que é a mais comum. Em outros casos, pode haver também a mutação dupla ou deleção no mesmo gene, desencadeando um tetrâmero de transtirretina menos estável, dissociando-se em monômeros. Os monômeros da TTR passam a se agregar em fibrilas amiloides, que se concentram em vários órgãos, resultando na sua disfunção progressiva. A amiloidose hereditária transtirretina (ATTR) pode se apresentar em dois subtipos: a vATTR, expressando-se como uma neuropatia sensorial autonômica e motora axonal progressiva; e amiloidose cardíaca associada à transtirretina, ocasionando uma cardiopatia infiltrativa. Abrange ainda um terceiro subtipo, conhecida como amiloidose sistêmica senil, consequência da deposição de amiloide TTR do tipo

selvagem. Ela se relaciona à idade, acometendo principalmente indivíduos do sexo masculino em faixa etária maior que 60 anos. (4,5,6,7,8,9,10,11)

A vATTR é progressiva e incapacitante, gerando sintomas no sistema nervoso periférico, no trato gastrointestinal, no coração, nos rins e nos olhos. A polineuropatia inicia com parestesia e hipoestésias nos pés com arreflexia profunda podendo agravar para atrofia muscular e déficits motores. Temperatura e dor são afetadas antes da sensibilidade vibratória e propriocepção, seguidas por alterações na sensibilidade em luvas e botas, ou seja, em ambas as mãos, antebraços, pés e pernas, além de atingir a face ântero-medial do abdômen podendo surgir sintomas, devido ao sofrimento axonal, como hipotensão postural, constipação alternada com diarreia, crises de náusea e vômitos, retardo do esvaziamento gástrico, impotência sexual, anidrose e incontinência urinária.(6,11,12)

Além do acometimento neurológico, a amiloidose pode gerar disfunção e sintomas diversos a depender do órgão ou tecido envolvido. No sistema cardiovascular, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, retenção de líquido e hipotensão são mais comuns; no renal, a proteinúria não seletiva com ou sem insuficiência renal; o gastrointestinal, inclui dismotilidade, perda ponderal, sangramento, ulceração e má absorção, entre outros que serão abordados em sequência no trabalho. No fígado é possível ter hepatoesplenomegalia, e alteração de enzimas canaliculares, mais comumente; já no baço é observável esplenomegalia; ocorrem também alterações musculares como fraqueza, dor, atrofia ou pseudohipertrofia e disfagia; nos pulmões dispneia, tosse e infiltrados intersticiais e ainda podem acometer pele, com alopecia sendo o principal problema, além de tendões e ligamentos afetando o nervo mediano por compressão ou causando estenose espinhal lombar.(6)

O acometimento gastrointestinal é mais comum na forma sistêmica da amiloidose, a amiloidose de cadeias leves (AL) ou amiloidose primária, podendo mimetizar os sintomas de outras doenças, dificultando o diagnóstico. Devem ser considerados como diagnóstico diferencial: câncer de cólon, doença celíaca, obstrução colônica, proctite, diverticulose, hipotireoidismo, diabetes mellitus, doença de Parkinson, esclerose múltipla, efeitos colaterais de medicamentos, entre outros, tendo em vista que é necessária uma abordagem multidisciplinar para identificar essa patologia. (1,2,13)

Ademais, esses sintomas podem ser classificados em altos e baixos dependendo do nível afetado. Entre as manifestações superiores pode-se citar saciedade precoce, náuseas, vômitos, disfagia, pirose, eructação, dores torácicas, halitose, ruminação, soluços e sensação de “nó na garganta”. Já as inferiores são caracterizadas por episódios de constipação e diarreia alternados ou regulares, meteorismo, distensão, dor abdominal, incontinência fecal e sangramento intestinal ou retal.(13)

Já foi citado em algumas literaturas, a perda ponderal não intencional, gastroparesia, dificuldade na absorção de gordura e ácido biliar e proliferação intestinal bacteriana como manifestações possíveis no paciente com amiloidose TTR.(13)

É essencial caracterizar esses sintomas, a fim de identificá-los corretamente, desta forma mostrou-se necessária a descrição dos sintomas intestinais baixos para sua avaliação.

No que se refere à dor abdominal, é de suma importância identificar as características dessa dor, o que inclui sua localização, o tipo, a duração, o padrão e, se houver, sua irradiação. Sendo, geralmente, dor originada de lesão neuronal, dor abdominal por neuropatia. (14)

Pelos critérios de ROMA IV, a constipação intestinal por sua vez já foi definida anteriormente como número de defecações na semana (inferior a três) entretanto, valorizam-se mais para esse diagnóstico, os critérios que abordam a consistência das fezes e o esforço para expeli-las, sendo essa melhor avaliada pela **Escala Bristol** de Forma Fecal (EBFF). Um sintoma que acompanha a constipação na amiloidose é a diarreia, podendo se dar em episódios regulares ou alternados. E semelhante à primeira, esta possui certas divergências quanto a sua definição. A definição de diarreia mais aceita é a presença de fezes com consistência amolecida ou aquosa 25% das evacuações, caracterizando o diagnóstico de diarreia funcional, que também pode ser obtido com o auxílio da EBFF. Uma das principais causas de diarreia é a neuropatia autonômica, que afeta os nervos que regulam os processos involuntários do corpo, porém pode estar relacionada com aumento da microbiota devido a dismotilidade, isquemia, proteínas amiloides em vilosidades ou em sistema linfático, má absorção de bile, diminuição de células endócrinas e intersticiais, e insuficiência pancreática.(3,13,14)

A dismotilidade intestinal também é principalmente associada a acometimento de inervação autonômica, mas pode ser secundária a miopatia por deposição de amiloides em muscular própria. Cursam com sintomas semelhantes por interferência no mesmo mecanismo, alteração em peristalse. O acúmulo de proteínas na camada muscular favorece a formação de divertículos, podendo gerar febre e dor abdominal caso venham a inflamar ou infectar, no caso de uma diverticulite.(3)

O agente primordial responsável pelos sangramentos intestinais, os quais podem ser de origem mucosa ou submucosa, é a oclusão dos vasos, bem como sua fragilidade devido à deposição de amiloide em suas paredes, que pode culminar em úlceras, isquemia e infartos. Há outros fatores que podem conduzir a esse sintoma, pontua-se: O aumento do tônus muscular e redução da motilidade, hipertensão portal, coagulopatias e lesões infiltrativas.(3)

Quanto aos meteorismos, eles podem se suceder isoladamente, porém também estão presentes em uma diversidade de transtornos digestivos e orgânicos, e não é diferente quando se trata de amiloidose. São caracterizados pelo acúmulo exacerbado de gases nas alças intestinais, e o diagnóstico é predominantemente clínico, sendo necessário solicitar exames complementares em casos de suspeita de doenças orgânicas, o que evidentemente se aplica no estudo da patologia proposta.(15)

O fenômeno da distensão é definido por um aumento perceptível do perímetro abdominal do paciente, além do inchaço corriqueiro, também é comum a associação de dor local. Uma das causas possíveis é o relaxamento dos músculos abdominais concomitantemente a contrações diafragmáticas[14].

A incontinência fecal é um distúrbio caracterizado pela eliminação involuntária de fezes líquidas ou sólidas.(16)

Sintomas gastrointestinais são comuns na amiloidose vATTR e sua prevalência depende do genótipo. Na variante val30met, por exemplo, os pacientes desenvolvem algum distúrbio gastrointestinal com o tempo, geralmente com poucos anos de desenvolvimento de sintomas. Assim como, em indivíduos com neuropatia decorrente dessa patologia, sendo este padrão de acometimento o mais comum. (13)

Em suma, a amiloidose hereditária transtirretina é uma patologia rara que apresenta uma clínica deveras inespecífica, fazendo-se necessário o estudo

pormenorizado dessas queixas a fim de obter um diagnóstico mais rápido e, conseqüentemente, uma possível melhora no prognóstico dos pacientes enfermos.

2. OBJETIVO

Avaliar a prevalência dos sintomas gastrointestinais baixos em pacientes portadores de amiloidose hereditária transtirretina.

3. MÉTODOS

Estudo descritivo prospectivo baseado em respostas de questionários preenchidos durante consultas de rotina através de formulário próprio. Variáveis avaliadas: idade, gênero, sintomas, diagnóstico da vATTR e sua variante genética, tratamento realizado ou proposto. O intuito é rastrear os sintomas gastrointestinais nesses indivíduos e o padrão desse acometimento. O estudo foi submetido para análise na Plataforma Brasil e liberado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG em 27/04/23, com o número do CAAE 67538723.3.0000.5258.

Critérios de inclusão: maior de 18 anos; portadores de amiloidose confirmada por biópsia com depósito amiloide ou teste genético.

Critérios de exclusão: negativa em assinar termo de participação; neoplasia em atividade; uso de quimioterápicos; HIV; gestação.

Os dados obtidos foram comparados com a literatura através de publicações nas bases de dados: ScieELO e Pubmed.

4. RESULTADOS

Foram entrevistados 24 pacientes portadores de amiloidose hereditária transtirretina com diagnóstico confirmado por teste genético ou biópsia com coloração por vermelho do Congo. Em 9 (37%) dos pacientes tinham confirmação com teste genético e diferenciação de sua variante, 10 pessoas (42%) tinham biópsia com resultado histopatológico, dentre elas 6 (25%) possuíam resultados positivos com vermelho do congo da amostra utilizada e 4 (17%) não tinham alterações em órgão no qual possuíam o principal sintoma. Os órgãos biopsiados incluem estômago, esôfago, duodeno, nervo sural, medula óssea e reto.

A maioria dos entrevistados foram mulheres, 13 (54%), de faixa etária entre 32 a 87 anos (média de 52 anos) e dentre elas as variantes mais encontradas foram val30met e val142lle. Entre os homens, a faixa etária foi de 42 a 85 anos (média de 61 anos), com a variante mais comum sendo val30met.

As variantes foram encontradas em 9 pacientes (37%). A val50met aparece duas vezes em 1 mulher e 1 homem. Já a val142lle foi constatada em 3 pacientes (12%), sendo duas mulheres e um homem. A mais comum foi a val30met com 4 pessoas (17%), com repartição igual entre os sexos.

Entre os pacientes da pesquisa 17(71%) possuíam histórico familiar presente, mostrando a importância de uma anamnese completa para o diagnóstico e a relevância da hereditariedade na doença apresentada.

Utilizando-se dos critérios de ROMA IV, pode-se organizar a avaliação mais objetiva para sintomas do TGI baixo, como: diarreia, constipação funcional e incontinência fecal.

Para diarreia foram considerados os indivíduos que apresentaram fezes amolecidas ou líquidas, com ausência de qualquer dor ou inchaço de origem abdominal, em mais de 25% das evacuações, nos últimos 3 meses, com sintomas iniciados ao menos 6 meses antes do diagnóstico. Vale acrescentar que pacientes que se encaixam nos critérios de SII-D (síndrome do intestino irritável predominante na diarreia) devem ser excluídos da classificação acima.(17)

O paciente é considerado portador de Síndrome do intestino irritável caso apresente dor abdominal recorrente pelo menos uma vez por semana, por pelo menos 3 meses, e início dos sintomas ao menos 6 meses antes do diagnóstico, devendo estar associada a 2 ou + dos seguintes critérios: relacionado à defecação,

associado a mudança na frequência das evacuações e/ou mudança na aparência das fezes.(17)

O critério de Roma para constipação deve ser cumprido no mesmo intervalo de tempo dos demais acometimentos. Deve incluir 2 ou + dos seguintes: Esforço, fezes irregulares ou endurecidas (EBFF 1-2), tenesmo, sensação de obstrução anorretal, necessidade de manobras manuais, todos estes critérios presentes em mais de 25% das defecações, além destes, tem-se menos de 3 evacuações espontâneas por semana, raras defecações com material amolecido na ausência de laxantes, e critérios insuficientes para classificação de SII.(17)

No que tange a incontinência fecal, o critério diagnóstico é baseado na incapacidade de indivíduos maiores de 4 anos de idade em controlar a passagem de material fecal, seguindo o mesmo espaço de tempo das demais classificações, sendo pelo menos 2 a 4 episódios num período de 4 semanas.(17)

Os sintomas gastrointestinais só não estavam presentes em 4 indivíduos. Entre os demais, o sintoma gastrointestinal baixo mais encontrado foi diarreia crônica isolada em 8 pessoas (40%), seguida por constipação com 4 participantes (20%), alternância entre diarreia e constipação com 2 pacientes (10%) e incontinência fecal 1 paciente (5%). Em 11 participantes (55%) os sintomas neurológicos estavam associados.

Entre os pacientes em tratamento com medicações, 8 (33%) estão em uso de Tafamidis, relatando melhora em sintomas de parestesia, os demais tratam sintomas isoladamente com auxílio de medicações. Dos com diarreia 4 dos 8 (50%) obtiveram melhora com uso de Loperamida e mudança nos hábitos alimentares, na constipação foi prescrito Muvinlax tendo melhora em 100% dos casos, na presença dos dois sintomas alternados foi usado o mesmo método para a constipação em concomitância com uma dieta, sendo eficaz em 1 dos dois casos (50%). Já na incontinência fecal a medicação usada foi a mesma da diarreia com melhora do caso.

Dos 24 pacientes incluídos, 10 (42%) foram submetidos a transplante hepático para tratamento inicial da doença de base. Em homens, 6 (60%) eram transplantados. Cinco desses pacientes (50%), sendo 3 (60%) homens e 2 mulheres (40%), relataram melhora dos sintomas após cirurgia, sendo principalmente de sintomas neurológicos, apenas em 1(20%) houve melhora ,também, de sintoma gastrointestinal, que nesse caso foi diarreia.

5. DISCUSSÃO

Atualmente, cerca de 130 mutações nos genes da TTR com fenótipos diversos foi descrita, sendo as mais comuns: Val30met e Val142Ile. Neste trabalho, os pacientes apresentaram essas duas como as mais comuns (Val30met e Val142Ile).

Uma pequena parcela dos pacientes (8%), possuíam afecções neurológicas graves, com grande disfunção autonômica, causando distúrbios gastrointestinais superiores e inferiores, assim como perda de movimento em membros inferiores e anestesia em membros superiores. Nesse caso estariam classificados como estágio IV, segundo a polyneuropathy disability (PND), a escala de deterioração de neuropatia (NIS) não foi utilizada como parâmetro nesta pesquisa. Pelo estágio da doença e seu acometimento é possível escolher a medicação mais adequada para aliviar ou impedir a progressão dos sintomas. (18)

No que tange os diagnósticos diferenciais, os distúrbios gastrointestinais na amiloidose TTR podem facilmente ser interpretados como sinais da mais comum desordem cérebro-intestinal, a síndrome do intestino irritável (SII). O diagnóstico desta enfermidade está pautado nos critérios de Roma IV, no entanto, o quadro clínico de alguns pacientes TTR preenche tais critérios, conduzindo a uma falsa impressão diagnóstica. A colonoscopia normal em ambas torna a diferenciação ainda mais desafiadora.(13)

Nakov(2021), descreve o algoritmo a seguir:

“Se o paciente preenche os critérios de Roma IV, SII é o mais provável diagnóstico. Entretanto, se o paciente não se encaixa nesse critério ou apresenta perda de peso, sugere-se pedido de exame laboratorial com calprotectina fecal. Se valores acima de 71 microgramas/g, deve-se realizar outros testes (endoscopia, culturas, outros exames de imagem, etc). Se todos esses demais testes forem negativos, ATTR torna-se muito provável e o paciente deve ser submetido a biópsia, preferencialmente por vermelho do Congo, e encaminhada para imunohistoquímica, se possível.”

Apesar disso, no Brasil, o algoritmo proposto provavelmente seria inviável devido ao custo do exame da calprotectina fecal e sua indisponibilidade pelo SUS.(13)

No Brasil, o tempo médio de diagnóstico da vATTR a partir do início do quadro clínico é de cinco a nove anos, sendo a inespecificidade dos sintomas,

equivoco no diagnóstico, semelhança a outras síndromes neurológicas e ausência de conhecimento acerca da história familiar, apenas alguns dos fatores que corroboram o atraso na identificação da doença, culminando em um diagnóstico tardio que é, em parte, responsável por altas taxas de mortalidade em dez a vinte anos do início dos sintomas, podendo variar de acordo com genótipo, região endêmica, entre outros.(7,8,19)

A terapêutica adotada na vATTR é de âmbito multidisciplinar, fazendo-se necessário uma intervenção anti-amiloidótica, sintomática e demais terapias a depender dos sistemas afetados. Dentre as principais terapias modificadoras da doença, o SUS fornece, atualmente, o Tafamidis e o transplante hepático como recursos, porém há ainda as drogas silenciadoras da TTR, como a Inotersena e a Partisirana, que apesar de serem aprovados pela ANVISA, não são disponibilizadas pelo SUS. Sobre o tratamento com sintomáticos pode-se iniciar antieméticos para náuseas e procinéticos em pacientes com dismotilidade. Caso a mesma seja grave é possível tomar melhores medidas com reposição de líquidos e hidratação enteral ou parenteral. Nos pacientes com diarreia grave e má absorção octreotida e corticoesteroides são eficazes, assim como a reposição nutricional e suplementação vitamínica. Outras opções mais baratas e acessíveis para diarreia seriam loperamida, opióides ou antibióticos no caso de crescimento bacteriano descontrolado. Quanto a abordagem da constipação, a priori, o recomendado costuma incluir mudanças na dieta, com aumento das fibras ingeridas, não sendo tão eficaz para os pacientes com amiloidose, que recorrem ao tratamento farmacológico, que pode se dar por meio do polietileno glicol ou da lactulose, tendo o primeiro, se mostrado mais eficiente e com menos efeitos adversos.(8,13,18)

A respeito de tratamento, os pacientes deste trabalho apresentaram resultados desfavoráveis à mudança de hábitos alimentares, sejam eles por má adesão ou por não resolução dos sintomas. Logo, foi necessária a introdução de medidas farmacológicas concomitantes como conduta nos casos. Tendo a maioria acometimento diarreico, foi administrado Loperamida, com melhora. Em constipados o de escolha foi o Muvinalax, um laxativo osmótico não irritante, que foi capaz de aumentar o número de evacuações por semana significativamente e agiu positivamente em todos os casos de constipação. Ademais, o paciente com incontinência fecal está sendo abordado da mesma maneira aos indivíduos com diarreia, tendo em vista que há possibilidade do distúrbio ter sido gerado por alguma

disfunção dos neurônios responsáveis pelos esfíncteres interno e externo. Por conseguinte, medidas para fortalecimento de tais músculos não foram tão reforçadas, a priori, foi escolhido tratamento farmacológico semelhante ao da diarreia, na tentativa de alterar a motilidade do sistema gastrointestinal em detrimento da força muscular.

Na pesquisa, parte dos pacientes recebeu transplante hepático como tratamento de escolha, porém a maioria teve um longo processo para a obtenção de diagnóstico para confirmação de amiloidose, logo a demora para a cirurgia ou do manejo adequado pode ter corroborado para avanço dos sintomas observado em pacientes com a disfunção mais grave.

O transplante de fígado é o procedimento capaz de remover cerca de 90% da variante TTR do sangue, resultando em melhora dos sintomas neurológicos, além do prolongamento da sobrevida. Entretanto, este prognóstico varia de acordo com determinados fatores, sendo positivo no seguinte perfil de paciente: Menores de 50 anos, com doença em estágio precoce, adequado status nutricional e portadores da variação val30met. É importante ainda citar que para ser elegível ao transplante, é necessário teste genético, biópsia e quadro em estágio inicial. O Tafamidis, por sua vez, é uma droga estabilizadora da transtirretina, ela funciona como um estabilizador cinético que impede a dissociação da TTR em monômeros. A ação do medicamento mostrou-se eficaz em conter a deterioração neurológica, preservar a função nervosa, além de reduzir as causas de mortalidade e internações por complicações do aparelho cardiovascular, sendo dessa forma, uma boa alternativa para pacientes incapazes de se submeter a procedimentos invasivos. Outrossim, não há ainda uma abordagem terapêutica que conduza à cura, ofertando apenas um controle na progressão da doença.(8,20)

Entre as limitações e complicações encontradas no transplante hepático tem-se a escassez de doadores, efeitos adversos das medicações imunossupressoras, custo da cirurgia e terapêuticas associadas, assim como dificuldade na identificação de pacientes elegíveis para tal procedimento, além disso, há ainda a taxa de mortalidade de 16% no primeiro ano e 27% nos 5 anos subsequentes, tendo como principal causa afecções cardiovasculares.(8)

No estudo apresentado os pacientes em uso do Tafamidis apresentaram manutenção dos sintomas neurológicos, mostrando a capacidade e importância de um tratamento adequado em amiloidose para garantir uma boa qualidade de vida.

Além disso, parcela dos pacientes observaram melhora de parestesia em membros acometidos e a longo prazo terão o benefício da não progressão da doença, assim como refere a literatura.

6. CONCLUSÃO

Em suma, entre os 20 pacientes avaliados que apresentaram sintomas gastrointestinais com amiloidose transtirretina, 75% possuíam algum sintoma gastrointestinal baixo, sendo eles diarreia, constipação, alternância entre ambos esses sintomas e incontinência fecal. Os demais são acometidos com sintomas superiores ou relatam não ter nenhuma alteração nesse sistema.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pereira MJ, Raposo J, Carvalheiro J, Romão Z, Prado L, Tomé L, et al. Amiloidose gastrointestinal. *J Port Gastreterologia* [Internet]. 2013;20(6):266–71. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpg.2013.09.005>
2. Monteiro NF, Diz MCE. Difficulties in the diagnosis of primary amyloidosis: case report. *Rev Médica Minas Gerais* [Internet]. 2015;25(2):280–6. Disponível em: <https://rmmg.org/artigo/detalhes/1785>
3. Bansal R, Syed U, Walfish J, Aron J, Walfish A. Small bowel amyloidosis. *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. 2018;20(3). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11894-018-0616-y>
4. Marlene S, Costelha M. Expressão de Transtirretina no Sistema Gastrointestinal do Murganho. 2011;28975157. Disponível em: <https://www.proquest.com/openview/86cddf504a8db4a3da785b47f5e26edc/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2026366&diss=y>
5. MARIANO, J. A. Guia diagnóstico de amiloidose transtirretina (ATTR). Rua Dom João V, 344 – CEP 05075-060 – Lapa – São Paulo: Phoenix Comunicação Integrada, 2020.
6. Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, Grogan M, Mauermann M, McPhail ED, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med* [Internet]. 2021;289(3):268–92. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/joim.13169>
10. Munar-Qués M, Solé M, Martínez-Nadal J, Murcia-Sáiz A, Mas-Degano JM. Nasal mucosa: a new site for tissue biopsy to diagnose hereditary TTR amyloidosis. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2014;143(9):401–3. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.05.040>
7. Ando Y, Coelho T. Diretriz de amiloidose hereditária relacionada à transtirretina para médicos. *Orphanet J Raro Dis*. 2013;8
8. Monteiro BR, Fonseca-Neto OCL da. POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR: UMA REVISÃO DE LITERATURA. *bjt* [Internet]. 2021;24(4):19–27. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.53855/bjt.v24i4.430>
9. Lopes, Julien Oliveira. Amiloidose Cardíaca. Universidade da Beira Interior Tese de Doutorado. 2020.
10. Pinto MV, França MC Jr, Gonçalves MVM, Machado-Costa MC, Freitas MRG de, Gondim F de AA, et al. Brazilian consensus for diagnosis, management and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with peripheral neuropathy: second edition. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2023;81(03):308–21. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/dPv35MjqZvC3GXXTxwpyByN/?format=pdf&lang=en>
11. Silva T de O, Darze ES, Ritt LEF, Almeida ALC, Ximenes A. Amiloidose por Transtirretina (ATTR) – Papel da Multimodalidade no Diagnóstico Definitivo. *Arq Bras*

Cardiol [Internet]. 2020 [citado 10 de fevereiro de 2024];114(4 suppl 1):8–12. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/mhtNnmm8kYtMWqgH8kd3mcn/>

12.Mello DE, Rodrigues A. Amiloidose familiar por transtirretina TTR Val30Met e os primórdios do Centro de Estudos de Paramiloidose. Rev Bras Neurol. 2011;7–21.

13.Nakov R, Suhr OB, Ianiro G, Kupcinskis J, Segal JP, Dumitrascu DL, et al. Recommendations for the diagnosis and management of transthyretin amyloidosis with gastrointestinal manifestations. Eur J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2021;33(5):613–22. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33394808/>

14.Spiller RC, Thompson GW. Bowel disorders. Am J Gastroenterol [Internet]. 2010;105(4):775–85. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ag/a/LhMSwYJJzhxfptPMdRz5fqB/?format=pdf>

15.Tomé AP, González JA. Protocolo diagnóstico del meteorismo abdominal. Medicine [Internet]. 2016;12(4):203–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2016.02.014>

16.Rodrigues AR. Incontinência fecal: abordagem, tratamento e perspectivas futuras. 2017.

17.Rome IV criteria [Internet]. Rome Foundation. 2020 Disponível em: <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/>

18.Pereira A, Origin Health Company, Fernandes R, de Paula E, Freitas A, Nunes D, et al. Conduas clínicas e barreiras no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina (PAF-TTR) no Brasil. J Bras Econ Saúde [Internet]. 2021;13(2):128–35. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21115/jbes.v13.n2.p128-35>

19.Moreira RR, Coelho V de A, Oliveira MLL de, Lessa AC, Suzegan IM, Silva LFM da, et al. Amiloidose cardíaca: Cardiac amyloidosis. Braz J Hea Rev [Internet]. 2022;5(5):18451–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv5n5-053>

20.Carvalho SZ. Avaliação da sensibilidade gustativa em pacientes com amiloidose hereditária associada à transtirretina (TTR), portadores da mutação ILE127VAL um estudo preliminar. 2022.

APÊNDICE A - TCLE**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012****ESTUDO TRANSVERSAL DESCRITIVO: SINTOMAS
GASTROINTESTINAIS BAIXOS EM PACIENTES COM AMILOIDOSE
TRANSTIRRETINA****CONSENTIMENTO INFORMADO**

Convidamos o(a) Sr(a) para participar da pesquisa: Sintomas gastrointestinais baixos em pacientes com amiloidose transtirretina, sob a responsabilidade do pesquisador Lucas Ferreira Barbosa, a qual pretende traçar o perfil de acometimento gastrointestinal baixo em pacientes com amiloidose transtirretina variante. Sua participação é voluntária e se dará por meio de uma entrevista e preenchimento de um formulário individual. Caso aceite participar, as respostas obtidas por essa pesquisa poderão contribuir para elucidar os sintomas gastrointestinais baixos apresentados pelos pacientes com amiloidose transtirretina. Se depois de aceitar participar resolver desistir, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, seja antes ou depois da coleta dos dados, independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua pessoa.

Você não terá nenhuma despesa e também não será remunerado com esta pesquisa. Porém, caso tenha alguma despesa será totalmente ressarcido pelo pesquisador responsável. Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas sua identidade não será divulgada, uma vez que será guardada em sigilo. Não existem riscos em sua participação

Esta pesquisa está sendo realizada no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle e possui vínculo com a Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro através da disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso. O pesquisador é o aluno Lucas Ferreira Barbosa, sob orientação da Profª Drª Cibele Franz. o pesquisador está disponível para responder a quaisquer dúvidas que por acaso você venha a ter. Caso necessário contacte (21) 98374-5827, ou o Comitê de Ética e Pesquisa, CEP-HUGG no telefone 2264-5177 ou e-mail cephugg@gmail.com. O Comitê de Ética e Pesquisa do

Hospital Universitário Gaffrée e Guinle fica localizado na Rua Mariz e Barros nº755 Tijuca, Rio de Janeiro, CEP 20270-004, entrada pela ortopedia, 4º andar.

Após estes esclarecimentos e estando de acordo em participar deste estudo, solicito que preencha este termo, declarando que, de forma livre e esclarecida, você compreendeu os objetivos da pesquisa e a forma com que esta será realizada. O fornecimento do seu telefone de contato será apenas como propósito de prevenção da duplicidade de dados. Caso deseje, você tem o direito de obter uma via deste Termo de Consentimento.

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Eu, _____, fui informado sobre o que o/a pesquisador/a quer fazer e porque precisa da minha colaboração, e entendi a explicação, Por isso eu concordo em participar da pesquisa, sabendo que não vou ganhar nada e que posso sair quando quiser. Este documento pode ser emitido em duas vias originais, caso seja requisitado, as quais serão assinadas por mim e pelo/a pesquisador/a, ficando uma via com cada um de nós.

Assinatura do/da participante da pesquisa

Assinatura do Pesquisador responsável

Data: ____ / ____ / ____

APÊNDICE B - Questionário



QUESTIONÁRIO

Nome: _____

Idade: _____ Sexo: () fem () masc

Medicações gerais em uso:

Diagnóstico: () neurológico () cardiovascular () trato gastrointestinal () NDA

Como fez o diagnóstico: _____

Teste genético: () Sim () Não | Se sim, qual mutação: _____

Data do diagnóstico: _____ | Data do início dos sintomas: _____

Histórico familiar: _____

Recebeu transplante hepático: () Sim () Não

Melhora dos sintomas: () Sim () Não

SINTOMAS GASTROINTESTINAIS

DIARREIA	
CONSTIPAÇÃO	
ALTERNÂNCIA ENTRE DIARREIA E CONSTIPAÇÃO	
INCONTINÊNCIA FECAL	
SANGRAMENTO	

Tempo dos sintomas gastrointestinais: _____

Tratamento proposto _____

EDA: () Sim () Não | Biópsia: () Sim () Não | Se sim, amostra de _____

Cromoscopia: () Sim () Não | Evidência de amiloidose: () Sim () Não

Observações: _____
