

Qualidade de vida relacionada ao transplante de fígado em polineuropatia amiloidótica familiar: uma revisão sistemática

Quality of life related to liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy: a systematic review

Rodrigo Fernandes Alexandre¹, Márcia Waddington Cruz², Adriana Ribeiro³, Roberta Arinelli Fernandes⁴, Laura Murta Amaral⁵

DOI: 10.21115/JBES.v8.n3.p234-241

Palavras-chave:

qualidade de vida, transplante de fígado, neuropatias amiloides familiares

Keywords:

quality of life, liver transplantation, amyloid neuropathies, familial

RESUMO

Objetivos: Avaliar o impacto do transplante de fígado sobre a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em pacientes com polineuropatia amiloidótica familiar (PAF). **Métodos:** Uma revisão sistemática da literatura foi realizada até dezembro de 2015 em bases de dados eletrônicas. Os desfechos avaliados referem-se às dimensões físicas e mentais analisadas nos questionários de QVRS. **Resultados:** Seis estudos foram selecionados para revisão. Antes e após o transplante de fígado, os pacientes com PAF apresentaram QVRS significativamente pior em comparação com a população geral, composta por pessoas com doenças crônicas ou de pacientes sem PAF transplantados. Quatro anos após o transplante, os domínios de bem-estar físico e emocional também foram significativamente menores para os pacientes com PAF. A comparação entre os períodos pré e pós-transplante mostrou uma melhora no componente mental de pacientes sem PAF e piora em PAF. O componente físico apresentou melhora para ambos os grupos, embora tenha sido significativamente maior no grupo sem PAF. Em comparação com pacientes com PAF que não receberam transplante, apenas o componente físico mostrou uma diferença significativa 12 meses após o transplante de fígado para o grupo com PAF que recebeu o transplante. **Conclusão:** Pacientes com PAF apresentaram piores escores de QVRS em comparação com os pacientes sem PAF que receberam transplante e a população controle. Dentre os pacientes com PAF (com e sem transplante), o transplante de fígado não apresentou impacto significativo sobre o componente mental da qualidade de vida.

ABSTRACT

Objectives: To assess the impact of liver transplantation on health-related quality of life (HRQoL) of patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). **Methods:** A systematic literature review was conducted until December 2015 in electronic databases. The outcomes assessed were physical and mental dimensions assessed in HRQoL questionnaires. **Results:** Six studies were selected for review. Before and after liver transplantation, patients with FAP showed a significantly worse HRQoL when compared to the overall control population, chronic diseases, and non-FAP transplanted patients. Four years after transplantation, the physical and emotional well-being domains were also significantly lower for patients with FAP. The comparison between pre- and post-transplantation periods showed an improvement in the mental component of non-FAP patients and FAP worsening. The physical component showed an improvement for both groups, although it was significantly

Recebido em: 29/06/2016. Aprovado para publicação em: 13/12/2016

1. Gerente de Farmacoeconomia, Pfizer, São Paulo, SP, Brasil.

2. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF-UFRJ). Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (CEPARM), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3. Gerente médica sênior para doenças raras, Pfizer, São Paulo, SP, Brasil.

4. Diretora médica. Sense Company, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

5. Gerente de projetos. Sense Company, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Financiamento: Este estudo foi patrocinado pela Pfizer.

Conflitos de interesse: Rodrigo Fernandes Alexandre e Adriana Ribeiro são colaboradores da Pfizer. Márcia Waddington Cruz é funcionária do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro e não recebeu apoio financeiro para a participação no desenvolvimento deste manuscrito. Roberta Arinelli Fernandes e Laura Murta Amaral são funcionárias da Sense Company e foram contratadas pela Pfizer como consultoras para o desenvolvimento do presente manuscrito.

Autor correspondente: Rodrigo Fernandes Alexandre. Rua Alexandre Dumas, 1860, Santo Amaro, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04717-904. Telefone: +55 (11) 5185-8599. E-mail: rodrigo.alexandre@pfizer.com

higher in the non-FAP group. When compared to non-transplanted FAP patients, only the physical component showed a significant difference 12 months after liver transplantation for the transplanted FAP group. **Conclusion:** FAP patients showed worse HRQoL scores when compared to non-FAP transplanted patients and the control population. Among FAP patients (between transplanted and non-transplanted patients), liver transplantation did not show a significant impact on the mental component of quality of life.

Introdução

A polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina (PAF-TTR) é uma doença rara, hereditária, autossômica dominante, caracterizada por neuropatia autonômica periférica e progressiva com deposição amiloidótica sistêmica e neurônica (Monteiro *et al.*, 2004). As taxas mais altas de prevalência são observadas em Portugal, Suécia e Japão. No entanto, casos de PAF já foram descritos no Brasil, na França, na Espanha, no Reino Unido e nos Estados Unidos (Monteiro *et al.*, 2004; Herlenius *et al.*, 2004; Ando *et al.*, 2005).

Três tipos principais de PAF são definidos de acordo com a proteína precursora de amiloide. O tipo mais comum está associado à produção de uma proteína transtirretina (TTR) mutante. Esta TTR mutante pode se dissociar de sua forma tetrâmera nativa e então ser enovelada incorretamente e se agregar às fibras de amiloides, levando à amiloidose (especialmente no sistema nervoso autônomo e periférico e no coração), causando disfunção progressiva (Ando *et al.*, 2005; Adams *et al.*, 2016).

De acordo com a literatura, são observadas mais de 100 mutações diferentes, simples ou duplas, ou uma deleção no gene *TTR*. Dentre elas, a mutação mais comum é a alteração de uma metionina para uma valina na posição 30 (Val30Met) do cromossomo 18. A mutação Val30Met é associada principalmente à neuropatia, enquanto outras mutações de *TTR*, como Val122Ile, Ile68Leu, Thr60Ala, Leu111Met, induzem a amiloidose cardíaca (caracterizada por cardiomiopatia progressiva) como característica predominante (Ando *et al.*, 2005; Guevara *et al.*, 2003; Conceição *et al.*, 2015).

De modo geral, a PAF-TTR pode ser classificada em três estádios de acordo com o sistema de estadiamento de Coutinho, que teve como base os pacientes portugueses com a mutação V30M e que utiliza o *status* de deambulação, bem como os outros sinais e sintomas da doença. O estágio I inclui pacientes com doença limitada aos membros inferiores. Eles podem andar sem nenhuma ajuda, podendo ser observada uma leve fraqueza dos extensores do hálux. No estágio II, observa-se a progressão dos sinais motores nos membros inferiores com marcha escarvante e amiotrofias; os músculos das mãos começam a ficar fracos e improdutivos. O paciente ainda deambula, embora necessite de assistência. Por fim, o paciente no estágio III está acamado ou em cadeira de rodas, e há a presença de fraqueza generalizada e arreflexia. A dura-

ção do estágio é de aproximadamente $5,6 \pm 2,8$ anos para o estágio I, $4,8 \pm 3,6$ anos para o estágio II e $2,3 \pm 3,1$ anos para o estágio III (Adams, 2013; Coutinho *et al.*, 1980).

Sem tratamento, a sobrevida média em PAF-TTR é de aproximadamente 10 anos após o início dos sintomas (Guevara *et al.*, 2003; Sharma *et al.*, 2003). O sistema nervoso periférico é geralmente o mais impactado e tem nervos sensitivos, motores e autônomos afetados. A neuropatia sensorial periférica nos membros inferiores, com dor e alteração na sensação térmica, é geralmente o sintoma inicial, seguida por deficiências motoras que levam os pacientes à incapacidade deambulatória. Em alguns casos, a manifestação clínica primária ocorre nos olhos, o que resulta em comprometimento visual com opacidade vítrea, ceratoconjuntivite seca e glaucoma. A perda de peso geralmente é progressiva, resultando em caquexia. Os sintomas autonômicos incluem hipotensão postural grave, vômitos, retenção ou incontinência urinária, síndrome nefrótica e insuficiência renal progressiva, diarreia, constipação, incontinência fecal e disfunção erétil. O comprometimento cardíaco ocorre em 80% dos pacientes (Monteiro *et al.*, 2004; Ando *et al.*, 2013; Hou *et al.*, 2007). As causas de morte estão, em geral, relacionadas às infecções e à subnutrição; no entanto, outras causas que não estão diretamente relacionadas à doença também podem contribuir (Ando *et al.*, 2005; Conceição *et al.*, 2015; Ando & Suhr, 1998; Suhr *et al.*, 1995; Cruz & Benson, 2015).

A TTR pode ser produzida no fígado, na retina e no plexo coroide (Drent *et al.*, 2009). No entanto, a produção de TTR ocorre inicialmente no fígado, o que torna o transplante hepático uma alternativa para o tratamento dos pacientes afetados (Herlenius *et al.*, 2004; Sharma *et al.*, 2003). Ao substituir o fígado que produz a proteína mutante, espera-se que não ocorra uma progressão maior da doença (Drent *et al.*, 2009; Suhr, 2003). Os dados da sobrevida em longo prazo (20 anos) após o transplante de fígado revelaram resultados excelentes nos pacientes bem selecionados, especialmente naqueles com mutação V30M de início precoce (Ericzon *et al.*, 2015).

A literatura já revelou que o transplante de fígado pode melhorar a qualidade de vida de pacientes com comprometimento hepático e que a referida melhora é mantida por um período de seis meses após o procedimento (Telles-Correia *et al.*, 2009). A inclusão da medição da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) nos resultados de transplantes de fígado em pacientes com PAF permite que uma avaliação

completa seja conduzida a respeito do impacto psicossocial da doença e do tratamento, além de análises de sobrevivência (Drent *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2005).

O presente estudo foi realizado para avaliar a QVRS em pacientes com PAF em períodos pré- e pós-transplante de fígado por meio de uma revisão sistemática da literatura.

Métodos

Foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas MEDLINE (via PubMed), Literatura da América Latina e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), EMBASE, Registro Central Cochrane de Estudos Controlados e a Biblioteca Cochrane, até Dezembro de 2015. As buscas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas.

As buscas foram realizadas utilizando-se os termos "Amyloid Neuropathies, Familial" e "Quality of Life" ou seus sinônimos ("Value of Life" ou "Quality-Adjusted Life Years" ou "Patient Satisfaction" ou "Patient Preference") via vocabulário controlado MeSH para a base de dados do PubMed e adaptado para as demais bases, de acordo com as especificidades de cada uma. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Como critérios de elegibilidade predefinidos, foram considerados revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais prospectivos ou retrospectivos com metodo-

logia estruturada, utilização de questionário autorreferido e que reportassem a QVRS em pacientes com PAF.

Os desfechos de interesse dizem respeito às dimensões avaliadas nos instrumentos de avaliação de qualidade de vida aplicados aos pacientes com PAF.

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

Resultados

Pesquisa bibliográfica

A revisão sistemática da literatura conduzida em dezembro de 2015 resultou em 121 referências bibliográficas nas bases de dados PubMed, LILACS e EMBASE, incluindo três referências localizadas nas listas de referências dos artigos identificados e artigos relevantes da revisão. Após a leitura dos títulos e resumos, 113 referências que não atenderam aos critérios de elegibilidade, bem como referências duplicadas, foram excluídas. Desse modo, 8 artigos foram selecionados para uma análise detalhada de seu conteúdo. Seis estudos que atenderam aos critérios de inclusão foram considerados para a revisão (Figura 1).

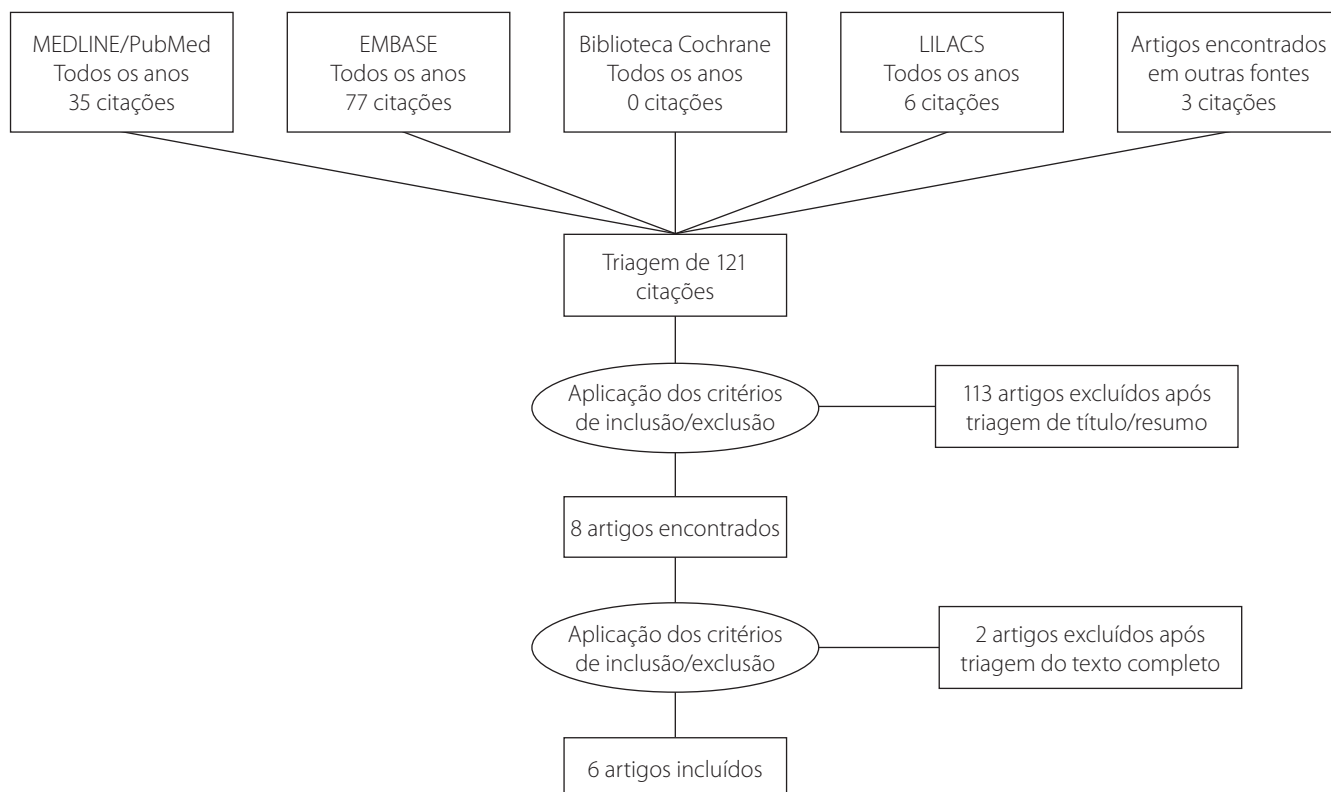


Figura 1. Fluxograma da busca e seleção dos estudos para a revisão sistemática.

Características dos estudos incluídos

Os desenhos dos estudos incluídos, os tamanhos amostrais, os períodos de acompanhamento e os instrumentos utilizados para a avaliação da QVRS estão descritos na Tabela 1. Cinco estudos incluídos são artigos completos publicados em periódicos entre 1996 e 2014, e um deles estava disponível na forma de um resumo (Conceição *et al.*, 2011). Três estudos são transversais, e três observacionais prospectivos. Ao todo, 331 pacientes (285 com PAF e 46 com doença hepática crônica) foram avaliados antes e/ou após a realização do transplante de fígado.

Qualidade de vida relacionada à saúde no período anterior à realização do transplante hepático

Um estudo avaliou a QVRS antes do transplante hepático (Conceição *et al.*, 2011) por meio do questionário EuroQol (EQ-5D) e dados provenientes do registro global de pacientes *Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey* (THAOS). O EQ-5D consiste em um instrumento genérico, multidimensional, que avalia o estado de saúde em cinco domínios. Para

cada item há uma pontuação de 1, 2 e 3 (sem problemas, alguns problemas e problemas extremos, respectivamente). A combinação dos resultados das pontuações desses cinco domínios produz o estado final de saúde. Para cada estado de saúde é designado um valor de utilidade. Esse valor de utilidade varia de 0 (equivalente à morte) a 1 (equivalente à saúde perfeita), embora valores negativos (piores que a morte) possam ser obtidos (EuroQol Research Foundation, 2015). Dados de pacientes com PAF-TTR foram comparados à população geral (por faixa etária) e a indivíduos com outras doenças crônicas (Sullivan *et al.*, 2005).

Foram incluídos 225 pacientes sintomáticos e todos completaram o questionário EQ-5D. A média da pontuação de utilidade (\pm erro-padrão) obtida por EQ-5D em pacientes com PAF e na população geral está descrita na Tabela 2. Os pacientes com PAF apresentaram pontuações significativamente menores do que as pontuações observadas para a população geral. Em comparação aos pacientes com outras doenças crônicas, a coorte THAOS avaliada apresentou pontuações significativamente menores, de forma estatística-

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática

Estudo	Desenho	N	Acompanhamento	Instrumentos utilizados na avaliação da HRQoL
Conceição, 2011 (Conceição <i>et al.</i> , 2011)	Estudo transversal	225	Antes do transplante	EQ-5D
Telles-Correia, 2014 (Telles-Correia <i>et al.</i> , 2014)	Estudo de coorte prospectivo	62 (20 pacientes com PAF e 42 com doença hepática crônica)	Antes do transplante e 12 meses após o transplante	SF-36
Telles-Correia, 2009 (Telles-Correia <i>et al.</i> , 2009)	Estudo de coorte prospectivo	66 (20 pacientes com PAF e 46 com doença hepática crônica)	Antes do transplante e 6 meses após o transplante	SF-36 e DIFQL
Drent, 2009 (Drent <i>et al.</i> , 2009)	Estudo transversal	9	Mediana de 6 anos (4-12 anos) após o transplante de fígado	SF-36
Jonsén, 2001 (Jonsén <i>et al.</i> , 2001)	Estudo de coorte prospectivo	19	1 a 2 anos antes do transplante e 1 a 5 anos após o transplante	Índice e questionário de Karnofsky
Jonsén, 1996 (Jonsén <i>et al.</i> , 1996)	Estudo transversal	12	Após o transplante	Índice e questionário de Karnofsky

PAF: polineuropatia amiloidótica familiar; ED-5D: EuroQol; SF-36: *Medical Outcome Study 36-item Short Form Survey*.

Tabela 2. Média e erro-padrão da pontuação de EQ-5D para a população do *Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey* (THAOS) e para a população geral. (Conceição *et al.*, 2011)

	População da THAOS	População geral	Valor P
18-34 anos de idade	0,81 \pm 0,02	0,92 \pm 0,00	0,0001
35-49 anos de idade	0,68 \pm 0,03	0,88 \pm 0,00	0,0001
50-64 anos de idade	0,57 \pm 0,04	0,84 \pm 0,00	0,0001
> 65 anos de idade	0,58 \pm 0,05	0,79 \pm 0,00	0,0001

ticamente significativa para QVRS [THAOS (50 – 64 anos de idade): 0,58; diabetes: 0,76; acidente vascular cerebral: 0,69; enfisema: 0,68; insuficiência cardíaca congestiva: 0,64; artrite reumatoide: 0,66; $p < 0,0001$ para todas as comparações] (Conceição *et al.*, 2011).

Qualidade de vida relacionada à saúde no período posterior à realização do transplante hepático

A QVRS após o transplante de fígado foi avaliada em 21 pacientes, sendo 71,4% do sexo masculino. No momento do transplante, as médias de idade para a coorte, de duração da doença e de acompanhamento após o procedimento eram de 47 anos de idade, 45 meses e 44,5 meses, respectivamente (Drent *et al.*, 2009; Jonsén *et al.*, 1996).

O primeiro estudo (Drent *et al.*, 2009) avaliou a melhora na QVRS, medida com o *Short Form-36* (SF-36), 4 anos após o transplante de fígado. Todos os pacientes foram avaliados anualmente quanto à presença de doenças relacionadas à PAF. A intensidade dos sinais e sintomas relacionados à doença bem como o monitoramento da estabilização, da progressão e da melhora foram avaliados anualmente e relatados no Registro Mundial de Transplantes em Polineuropatia Amiloidótica Familiar (FAPWTR). De acordo com os resultados, no primeiro e segundo anos, 22,2% e 77,7% dos pacientes, respectivamente, relataram que houve melhora na saúde de modo geral. Com relação ao número de pacientes que relatou agravamento, houve um aumento de 50% do primeiro ano em relação ao quarto ano. O número de pacientes que relatou um agravamento significativo permaneceu o mesmo.

Outro estudo (Jonsén *et al.*, 1996) avaliou a qualidade de vida após o transplante, a satisfação dos pacientes com o resultado das operações, além de identificar os sintomas físicos e mentais que tiveram algum impacto na qualidade de vida. Não foi encontrado instrumento para a avaliação da satisfação que pudesse ser utilizado neste estudo. Desse modo, foi adaptado um questionário que era utilizado para a avaliação da qualidade de vida de pacientes submetidos à quimioterapia. As modificações foram realizadas, especialmente em relação aos sintomas, para que o questionário fosse adequado a todas as populações de PAF. As alterações também foram realizadas para que mudanças após o transplante de fígado fossem incorporadas. Quanto aos resultados do transplante, 66% relataram estar completamente satisfeitos e 34% relataram estar satisfeitos, embora não completamente. Quanto à melhoria dos sintomas após o transplante, 83% relataram uma melhora evidente ou substancial. Quanto à satisfação com a vida cotidiana, 92% dos pacientes relataram estar completamente satisfeitos ou satisfeitos. De acordo com a escala de disfunção neuropática, apenas as pontuações para os sintomas mentais ($p < 0,05$) e de membros superiores ($p < 0,02$) foram significativamente correlacionadas à satisfação do paciente com sua vida cotidiana.

Na avaliação da vida social com membros da família e amigos, 33% dos pacientes a avaliaram como insatisfatória, 42% como satisfatória, embora não completamente, e 25% como completamente satisfatória. O escore de vida social apresentou uma correlação estatisticamente significativa com a disfunção de membros superiores ($p < 0,02$), escores de funcionalidade dos membros inferiores ($p < 0,005$), sintomas mentais ($p < 0,05$), dor nos membros inferiores e superiores ($p < 0,01$) e a escala de Karnofsky ($p < 0,001$) (Jonsén *et al.*, 1996).

A escala de Karnofsky (que classifica os pacientes com base no comprometimento funcional) e a disfunção dos membros superiores também estiveram significativamente correlacionadas à sensação de dependência nos cuidados com a saúde e de possuir uma vida limitada ou fora de controle ($p < 0,01$ e $p < 0,02$, respectivamente, quanto à dependência nos cuidados com a saúde; e $p < 0,02$ e $p < 0,01$, respectivamente, quanto à avaliação da capacidade de decisão sobre a vida cotidiana). As pontuações para a função dos membros inferiores, dor e sistema nervoso autônomo também estiveram correlacionadas à avaliação da capacidade do paciente de decidir sobre a sua vida cotidiana ($p < 0,01$, $p < 0,05$, $p < 0,05$, respectivamente) (Jonsén *et al.*, 1996).

A mediana das pontuações para os oito domínios de saúde avaliados pelo SF-36 nos primeiros quatro anos após o transplante foi descrita em um estudo (Drent *et al.*, 2009). Em três domínios (capacidade funcional, limitações da função social devido à saúde física e aos problemas emocionais), os pacientes mantiveram a pontuação mediana no primeiro e quarto anos. Para quatro domínios (dor, percepção geral da saúde, vitalidade, função social), houve uma redução na pontuação mediana e, em apenas um domínio (limitação da função social devido aos problemas emocionais), a pontuação mediana foi mais alta no quarto ano, em comparação com o primeiro ano. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os anos (Drent *et al.*, 2009).

A comparação desses resultados com os resultados dos pacientes sem PAF revelou que o grupo com PAF apresentou pontuações significativamente mais baixas ($p < 0,04$), com exceção das limitações da função social devido aos problemas emocionais. A comparação com a população controle holandesa revelou que os pacientes com PAF apresentaram pontuações significativamente mais baixas em cinco dos oito domínios avaliados (capacidade funcional, limitações da função social devido à saúde física, percepção geral da saúde, vitalidade e função social) (Drent *et al.*, 2009).

Qualidade de vida relacionada à saúde antes e após o transplante hepático

A comparação da QVRS antes e após o transplante de fígado foi avaliada em 39 pacientes por meio de três estudos (Telles-Correia *et al.*, 2009; Jonsén *et al.*, 2001; Telles-Correia *et al.*, 2014).

Inicialmente, a qualidade de vida (por meio do questionário SF-36) e a satisfação do paciente foram avaliadas. Antes do transplante, as pontuações absolutas para os componentes físicos e mentais da qualidade de vida eram de 63,00 e 58,00 e, após o transplante, de 55,92 e 66,00, respectivamente. Esses valores, quando comparados com os valores de referência em indivíduos saudáveis (componente físico: 73,08 e componente mental: 67,14), revelaram que as pontuações observadas durante o período pré-transplante foram significativamente mais baixas (Telles-Correia *et al.*, 2009).

O nível de satisfação do paciente foi avaliado no primeiro e segundo anos após o transplante. De acordo com os resultados, todos os pacientes relataram estar esperançosos em relação ao futuro. Após dois anos ou mais da realização do transplante, 56% e 37% dos pacientes relataram estar satisfeitos e muito satisfeitos, respectivamente, com os resultados. Apenas um paciente relatou estar insatisfeito (Jonsén *et al.*, 2001).

Para a comparação entre os períodos pré e pós-transplante, um dos estudos (Telles-Correia *et al.*, 2009) desenvolveu uma nova variável (DIFQL) que permitiu medir a diferença entre qualidade de vida 6 meses após o transplante (QL6M) e antes do transplante (QLBT) (DIFQL= QL6M – QLBT). Em comparação com o grupo de pacientes com doença hepática, que também foram submetidos ao transplante de fígado, a DIFQL para o componente mental da qualidade de vida em pacientes com PAF apresentou piora, ao passo que para os pacientes com doença hepática houve melhora (-7,08 *versus* 18,47). Quando a DIFQL foi avaliada para o componente físico, melhoras semelhantes foram observadas em ambos os grupos. No entanto, os pacientes com PAF apresentaram melhoras mais discretas do que o grupo com doenças hepáticas (8,00 *versus* 16,76).

Em outro estudo (Telles-Correia *et al.*, 2014), a comparação da avaliação de qualidade de vida (por meio do questionário SF-36) em períodos pré- e pós-transplante, entre os pacientes com PAF (com transplante) e um grupo controle, incluiu pacientes que apresentavam a doença, mas que ainda não haviam sido submetidos ao procedimento. A avaliação da qualidade de vida antes do transplante não apresentou diferença entre os grupos. Por outro lado, 12 meses após o procedimento, diferenças significativas foram observadas para o componente físico da qualidade de vida (65,25 para pacientes transplantados e com PAF *versus* 43 para o grupo controle; $p = 0,010$). Para o componente mental, não foi observada diferença significativa.

Um terceiro estudo (Jonsén *et al.*, 2001) avaliou a diferença entre os dois períodos por meio de um questionário. Na avaliação realizada um e dois anos após o transplante de fígado foi observado aumento significativo na pontuação total dos sintomas mentais ($p < 0,01$). Para o mesmo período, também foi observado aumento significativo na pontuação de depressão ($p < 0,01$), apatia ($p < 0,05$) e cansaço ($p < 0,02$).

Os domínios da qualidade de vida relacionada à capacidade de trabalhar e às atividades de lazer foram afetados de forma negativa. Cinquenta por cento dos pacientes relataram que sua capacidade de trabalhar foi reduzida no segundo período de acompanhamento, ao passo que 43% relataram uma redução nas atividades de lazer. Para o mesmo período, 37% dos pacientes relataram se sentir mais inseguros na vida cotidiana, além de ter sido observado um agravamento significativo entre as avaliações ($p = 0,05$). Também foi observado que 50% dos pacientes ainda dependiam do sistema de saúde dois anos ou mais após o transplante (Jonsén *et al.*, 2001).

Discussão

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com a finalidade de avaliar a QVRS em pacientes com PAF. Foram encontrados dados publicados quanto à qualidade de vida antes e depois do transplante de fígado. Para o período pré-transplante, para fins de comparação, foram utilizadas as informações a respeito dos pacientes incluídos no registro internacional THAOS.

De acordo com os resultados dos estudos publicados e incluídos nesta revisão sistemática, os pacientes sintomáticos com mutações associadas à neuropatia periférica apresentaram uma QVRS pior em comparação com a população geral e com os pacientes com outras doenças crônicas. O mesmo foi observado na comparação dos componentes físicos e mentais da qualidade de vida entre os pacientes com PAF e indivíduos saudáveis (Drent *et al.*, 2009; Telles-Correia *et al.*, 2009; Conceição *et al.*, 2011; Coelho *et al.*, 2013).

A avaliação da qualidade de vida após o transplante em pacientes com PAF apresentou pontuações baixas (porém estáveis) a respeito do bem-estar físico e agravamento do componente mental da qualidade de vida em comparação com os pacientes com transplante de fígado sem PAF e/ou a população controle. Além disso, os pacientes com um período de acompanhamento mais longo apresentaram maior comprometimento em quase todos os domínios de saúde avaliados (Drent *et al.*, 2009; Telles-Correia *et al.*, 2009).

Também foi observado que mais da metade dos pacientes percebeu uma melhora significativa nos sintomas e considerou os resultados do transplante como satisfatórios (Jonsén *et al.*, 1996; Jonsén *et al.*, 2001). A avaliação da vida social apresentou resultados semelhantes, no entanto, uma parte dos pacientes relatou não estar completamente satisfeita (Jonsén *et al.*, 1996).

Resultados pouco satisfatórios foram descritos na avaliação de componentes mentais da qualidade de vida, que podem ser uma consequência das altas expectativas a respeito do transplante. Resultados negativos também foram descritos para a qualidade de vida relacionada à capacidade

de trabalhar e às atividades de lazer (Jonsén *et al.*, 2001; Correia *et al.*, 2014).

Algumas limitações foram observadas neste estudo. Como essa doença é rara, a maior parte dos estudos avaliados apresentou um número pequeno de pacientes. Outra limitação de parte dos estudos avaliados consistiu no uso de instrumentos genéricos para a avaliação da qualidade de vida, que podem não ser suficientemente sensíveis para detectar alterações na qualidade de vida dos pacientes com PAF. Devido a essas limitações, os dados a respeito da QVRS de pacientes com PAF necessitam de mais estudos para a confirmação dos achados descritos.

O transplante de fígado nos pacientes com PAF tem o intuito de interromper a progressão em longo prazo da doença amiloidótica, para preservar as funções neurológicas e estender a sobrevida do paciente (Drent *et al.*, 2009; Jonsén *et al.*, 2001). De acordo com o FAPWTR, entre 1990 e 2010, um total de 1.940 pacientes foi submetido a 2.127 transplantes de fígado, em 77 centros de 19 países. Desse total, 4,6% foram realizados no Brasil (Ericzon *et al.*, 2015; The Familial Amyloidotic Polyneuropathy, 2011). Embora os dados a respeito dos transplantes apresentem um aumento significativo na quantidade de procedimentos realizados (para qualquer indicação) desde 1985, esse aumento não é suficiente, uma vez que um grande número de pacientes ainda se encontra na lista de espera (ABTO, 2016). Esse fato é agravante, uma vez que o transplante é recomendado no início da evolução da doença, antes da perda do funcionamento neurológico, que pode não ser recuperado (Drent *et al.*, 2009; Suhr, 2003; Planté-Bordeneuve, 2011). Além disso, a comparação dos dados de sobrevida da coorte do FAPWTR em pacientes em acompanhamento no Brasil revelou a necessidade de melhor controle da PAF no país, devido à observação de um tempo mais longo de duração da doença antes do transplante e uma taxa menor da sobrevida global em 5 anos (The Familial Amyloidotic Polyneuropathy, 2011; Bittencourt, 2002).

Outros fatores que também devem ser levados em consideração a respeito do transplante são o impacto e as consequências do procedimento na vida do paciente. As complicações mais frequentes associadas ao transplante de fígado são hemorragias, trombose nas anastomoses vasculares, infecções (devido à imunossupressão), alterações renais e rejeição do fígado doado (Méndez-Sánchez *et al.*, 2014). Devido à possível ocorrência dessas complicações, os pacientes com PAF que atenderem ao critério para o transplante (fase inicial da doença) poderão relatar piora da qualidade de vida após o transplante em comparação com o período anterior a ele. No entanto, essa percepção poderá ocorrer devido às consequências graves do procedimento em comparação com as poucas limitações causadas pela PAF nos estádios iniciais.

Dentre os pacientes com doenças hepáticas graves que são submetidos ao transplante de fígado, essa percepção ocorre de uma maneira diferente, uma vez que esses pacientes estão acostumados a viver em condições debilitantes. Desse modo, o transplante, mesmo com todas as suas limitações inerentes, de fato proporciona uma melhora nas condições de saúde e, como consequência, na qualidade de vida desses pacientes.

Nesse contexto, o uso de novas terapias farmacológicas no tratamento de PAF surgiu como uma alternativa terapêutica. No entanto, as opções de tratamento atuais são limitadas. No momento, um estabilizador de TTR (meglumina de tafamidis) é o único medicamento aprovado para o controle da PAF e que foi registrado na Anvisa em novembro de 2016 (Conceição *et al.*, 2015). Esse agente diminui a velocidade da progressão da amiloidogênese de TTR ao estabilizar o tetrâmero mutante de TTR e aumentar sua estabilidade, evitando a dissociação em monômeros (Adams *et al.*, 2016; Planté-Bordeneuve, 2011). Outra estratégia para o tratamento de PAF é a terapia gênica, com o uso de RNAs de interferência, oligonucleotídeos antisense e clivagem específica por ribozimas (Kurosawa *et al.*, 2005; Tanaka *et al.*, 2001). Esses agentes estão em fase de desenvolvimento clínico.

Conclusão

De acordo com os estudos avaliados, o resultado desta revisão sistemática indica que pacientes com PAF submetidos ao transplante de fígado apresentam pontuações piores de QVRS em comparação aos pacientes sem PAF, também submetidos ao procedimento. Resultados piores foram observados para o componente mental, e o componente físico apresentou melhora significativamente menor do que aquela vista no grupo sem PAF.

Referências bibliográficas

- 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 Suppl 1:S14-26.
- Adams D. Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013;6(2):129-39.
- Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:31.
- Ando Y, Nakamura M, Shukuro A. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol.* 2005;62:1057-62.
- Ando Y, Suhr O. Autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Amyloid.* 1998;5(4):288-300.
- Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). RBT – Registro Brasileiro de Transplantes 2016. São Paulo: ABTO; 2016.

- Benson MD, Kluge-Beckerman B, Zeldenrust SR, Siesky AM, Bodenmiller DM, Showalter AD, et al. Targeted suppression of an amyloidogenic transthyretin with antisense oligonucleotides. *Muscle Nerve*. 2006;33(5):609-18.
- Bittencourt P, Couto C, Farias A, Marchiori P, Massarollo P, Mies S. Results of liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy type I in Brazil. *Liver Transpl*. 2002;8(1):34-9.
- Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS – The transthyretin amyloidosis outcomes survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(1):63-76.
- Conceição I, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Waddington Cruz M, Ericzon B, Falk R, et al. An evaluation of the quality of life in symptomatic patients in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). Proceedings of the 21st Meeting of the European Neurological Society; 2011 may 28-31; Lisbon, Portugal. 2011.
- Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HH-J, Simoneau D, Ong M-L, et al. "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2015;9:5-9.
- Coutinho P, Martins da Silva A, Lopes Lima J, Resende Barbosa A. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. In: Glenne GG, Pinho e Costa P, Falcao de Freitas A, editors. *Amyloid and Amyloidosis*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1980. p. 88-98.
- Cruz MW, Benson MD. A review of tafamidis for the treatment of transthyretin-related amyloidosis. *Neurol Ther*. 2015;4(2):61-79.
- Drent G, Graveland CW, Hazenberg BPC, Haagsma EB. Quality of life in patients with familial amyloidotic polyneuropathy long-term after liver transplantation. *Amyloid*. 2009;16(3):133-41.
- Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, Wijayatunga P, Stangou A, Pena JR, et al. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis: after 20 years still the best therapeutic alternative? *Transplantation*. 2015;99(9):1847-54.
- EuroQol Research Foundation. EuroQol [Internet]. 2015 [citado 2015 jun. 21]. Disponível em: <<http://www.euroqol.org/home.html>>.
- Guevara C, Barrientos N, Flores A, Idiáquez J. Polineuropatía amiloidótica familiar tipo I. *Rev Méd Chile*. 2003;131:1179-82.
- Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, Ericzon B-G. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the familial amyloidotic polyneuropathy World Transplant Registry. *Transplantation*. 2004;77(1):64-71.
- Hou X, Aguilar M-I, Small DH. Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy: recent progress in understanding the molecular mechanism of neurodegeneration. *FEBS J*. 2007;274(7):1637-50.
- Jonsén E, Suhr O, Athlin E, Wikstrom L. Quality of life after liver transplantation in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Amyloid*. 1996;3:124-9.
- Jonsén E, Suhr O, Tashima K, Athlin E. Early liver transplantation is essential for familial amyloidotic polyneuropathy patients' quality of life. *Amyloid*. 2001;8(1):52-7.
- Kurosawa T, Igarashi S, Nishizawa M, Onodera O. Selective silencing of a mutant transthyretin allele by small interfering RNAs. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;337(3):1012-8.
- Méndez-Sánchez N, Ridruejo E, Alves de Mattos A, Chávez-Tapia NC, Zapata R, Paraná R, et al. Latin American Association for the Study of the Liver (LAASL) clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol*. 2014;13 Suppl 1:54-40.
- Monteiro E, Freire A, Barroso E. Familial amyloid polyneuropathy and liver transplantation. *J Hepatol*. 2004;41(2):188-94.
- Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol*. 2011;10(12):1086-97.
- Pröpsting M, Blaschke M, Haas R. Inosine 15.1 Hammerhead Ribozymes for Targeting the Transthyretin-30 Mutation. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;260(2):313-7.
- Sharma P, Perri RE, Sirven JE, Zeldenrust SR, Brandhagen DJ, Rosen CB, et al. Outcome of liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *Liver Transpl*. 2003;9(12):1273-80.
- Suhr O. Impact of liver transplantation on familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) patients' symptoms and complications. *Amyloid*. 2003;10(Suppl 1):77-83.
- Suhr OB, Holmgren G, Steen L, Wikström L, Norden G, Friman S, et al. Liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy. Follow-up of the first 20 Swedish patients. *Transplantation*. 1995;60(9):933-8.
- Sullivan PW, Lawrence WF, Ghushchyan V. A national catalog of preference-based scores for chronic conditions in the United States. *Med Care*. 2005;43(7):736-49.
- Tanaka K, Yamada T, Ohyagi Y, Asahara H, Horiuchi I, Kira J. Suppression of transthyretin expression by ribozymes: a possible therapy for familial amyloidotic polyneuropathy. *J Neurol Sci*. 2001;183(1):79-84.
- Telles-Correia D, Cortez-Pinto H, Barbosa A, Mega I, Monteiro E. Quality of life following liver transplantation: a comparative study between Familial Amyloid Neuropathy and liver disease patients. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:54.
- Telles-Correia D, Barbosa A, Mega I, Monteiro E, Barroso E. Quality of life following liver transplantation in patients with familial amyloid neuropathy: a prospective controlled study. *Psychol Community Heal*. 2014;3(2):73-8.
- The Familial Amyloidotic Polyneuropathy [site na Internet]. World Transplant Registry – The Domino Liver Transplant Registry; 2011. [atualizado 2011 set. 24; citado 2012 mar. 05]. Disponível em: <http://www.fapwtr.org/ram_fap.htm>.
- Zhang SJ, Huang LH, Wen YL, Hu ZH, Jin J, Shen LH, et al. Impact of personality and coping mechanisms on health-related quality of life in liver transplantation recipients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2005;4(3):356-59.