

INSTITUTO SUPERIOR DE PSICOLOGIA APLICADA  
MESTRADO EM PSICOSSOMÁTICA

TESE DE MESTRADO

Podem variáveis psicológicas ser marcadores úteis da Polineuropatia Amiloidótica  
Familiar?

Sara Wellenkamp de Sequeiros, N°14242

ORIENTADOR: António Francisco Mendes Pedro

*Instituto Superior de Psicologia Aplicada*

2009

Gostaria de agradecer ao Centro de Genética Preditiva e Preventiva pela prontidão prestada na colaboração para a realização deste trabalho de investigação. Um especial agradecimento à Dr.<sup>a</sup> Ângela Leite.

Ao Professor António Mendes Pedro um agradecimento muito especial a todo o apoio prestado ao longo destes anos.

## INDICE

Resumo .....	5
Abstract .....	6
Introdução .....	7
Modelos da psicossomática .....	7
A Polineuropatia Amiloidótica Familiar .....	18
Epidemiologia .....	20
Etiologia .....	22
A componente genética .....	22
A evolução da doença .....	23
Terapias .....	24
O diagnóstico pré-sintomático .....	27
A componente psicológica .....	29
A transtirretina e os estados de humor/comportamentos.....	32
Método .....	35
Amostra .....	35
Delineamento .....	35
Instrumentos .....	36
Inventário de depressão de Beck .....	36
Escala de auto-avaliação da ansiedade Zung .....	37
Procedimento .....	38
Resultados .....	41
Análise descritiva sócio-demográfica dos grupos em estudo .....	41
Avaliação dos níveis de depressão .....	42
Avaliação dos níveis de ansiedade .....	43
Discussão .....	44
Referências Bibliográficas.....	49
Anexos .....	54
Anexo A: Inventário da Depressão de Beck .....	55
Anexo B: Escala da Ansiedade de Zung .....	57

Anexo C: Protocolo das consultas do Centro de Genética Médica Preditiva e Preventiva .....	59
Anexo D: Estatística descritiva da amostra .....	61
Anexo E: Estatística descritiva do grupo de portadores .....	69
Anexo F: Estatística descritiva do grupo de não portadores .....	74
Anexo G: Teste de Mann–Whitney variável depressão .....	78
Anexo H: Teste Mann-Whitney variável ansiedade .....	82

### Lista de Figuras

Figura 1 – Conjunto hierárquico de sistemas naturais de Engel .....	17
---	----

### Lista de Tabelas

Tabela 1 – Resultados do Inventário de Depressão de Beck .....	42
Tabela 2 - Resultados da Escala de auto-avaliação de ansiedade de Zung .....	43

## RESUMO

A polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) é uma doença autossómica dominante provocada pela mutação do gene que produz a transtirretina (TTR). Pessoas em risco para a doença podem realizar o teste pré-sintomático. Todos os utentes que realizam este teste são acompanhados em consultas de aconselhamento genético e de avaliação psicológica. Esta avaliação inclui o Inventário de depressão de Beck e a Escala de auto avaliação da ansiedade de Zung.

Recentemente em estudos com ratos transgénicos cujo a produção de TTR foi eliminada descobriu-se que esta tem um papel no comportamento aumentando a actividade exploratória e diminuindo níveis de depressão. Noutros estudos foi também comprovado que o nível de TTR está associado à depressão na doença de Alzheimer.

Estes resultados levaram-nos a estudar retrospectivamente níveis de depressão e ansiedade em doentes assintomáticos em situação de pré-teste (413). O nosso objectivo foi o de comparar o grupo de portadores (196) com não portadores (217) da mutação genética, relativamente a essas variáveis de psicopatologia.

Não foram encontradas diferenças entre o grupo de portadores e o grupo não portadores no nível de pré-teste para as escalas avaliadas. Sugere-se a realização de novos estudos com outras variáveis ou a utilização de outros instrumentos. Bem como futuras investigações semelhantes de outras doenças neurodegenerativas.

### Palavras chave:

PAF; TTR; Teste pré-sintomático; Depressão; Ansiedade.

## ABSTRACT

Familial amyloid polyneuropathy, type I (FAP-I, or Portuguese, Andrade) is a systemic deposition of amyloid (A), related to a mutant (V30M) transthyretin (TTR). Persons at risk are being offered presymptomatic testing and all received genetic counselling and psychological evaluation before testing. This included application of scales, as Beck's Inventory of Depression and Zung's Anxiety Scale.

Recently, knockout mice for TTR (TTR  $-/-$ ) were found to have an increased exploratory activity, and less depression and anxiety-like behaviour; also, altered TTR levels were found to be associated with depression in Alzheimer disease.

These findings prompted us to study retrospectively pre-test levels of depression, anxiety in asymptomatic consultants (413). Our aim was to compare those who completed all scales and later proved to be 'carriers' (196) with 'non-carriers' (217) of the mutant gene, regarding those psychopathological variables.

No differences were found between carriers and non-carriers, for pre-test levels of any of the scales evaluated. Further studies of other variables or the application of other scales may still be worth pursuing. A similar approach may be warranted for other neurodegenerative disorders.

### Key words:

FAP; TTR; Presymptomatic testing; Depression; Anxiety.

## Introdução

O presente estudo pretende avaliar a possibilidade de variáveis psicológicas, como por exemplo a depressão ou a ansiedade, poderem ser consideradas marcadores da polineuropatia amiloidótica familiar (PAF). Esta é uma doença genética autossómica dominante que se manifesta em idade adulta através de uma neuropatia sensitiva, motora e autonómica progressiva e fatal. Tentamos enquadrar diferentes componentes desta doença no contexto da psicossomática - abordando a compreensão dos seus diversos níveis de interacção. O contexto e evolução da disciplina que é a psicossomática molda o modo se aborda a problemática e hipóteses, assim, descrevemos em seguida alguns dos modelos principais.

## Modelos da Psicossomática

Na Europa Tomás de Aquino retoma o *hylomorfismo* de Aristóteles que foi mantido durante a Idade Média. No entanto vai ser a época do Renascimento que mais marcará toda uma evolução futura, pois tratou-se de um período de exploração, que teve a oportunidade de passar à prática a investigação. Esta exploração vai ser uma das bases do positivismo, das ciências exactas, onde só passa a existir lugar para um corpo objectivo – visível.

Este período baseia-se inicialmente nos trabalhos de anatomia de Leonardo da Vinci, onde é bem presente a esquematização e instrumentalização do corpo. Mais tarde, com o advento do Séc. XVII, surge com Descartes novamente o dualismo através da sua teoria do interacionismo, diga-se que esta corrente pode ser designada como pseudo-dualista - corpo e espírito são considerados como componentes distintas que se influenciam, no entanto, essa influência é pouco enfatizada, tornando-se de uma forma generalizada mais uma corrente reducionista

da pessoa à dimensão biológica. Esta perspectiva vai ganhar força e relevo com a sua vertente nos períodos seguintes (Haynal & Pasini, 1984).

A palavra psicossomática surge pela primeira vez em 1818 com o alemão Heinroth, usou-a para traduzir a influência das paixões sexuais sobre a tuberculose e a palavra somatopsíquico quando o factor somático modificava o estado psíquico. Há quem considere o uso da palavra apenas uma tendência da língua alemã no Séc. XIX, que consistia em aglomerar palavras. Fora este pequeno realce todo o Séc. XIX é marcado pela longa ausência do termo psicossomática. Devido à sequência das novas descobertas físico-químicas e bacteriológicas que permitiram o desenvolvimento de domínios como a fisiopatologia, há um certo abandono de uma visão holística.

Através desta influência surge a Escola de Cnido, que pretendeu explicar a doença como uma única causa linear (a bacteriologia tornou-se o elemento de suporte); ou também o exemplo dos estudos de Broca (por volta de 1886), em que a medicina é um modelo meramente descritivo e não explicativo. Apesar disso, ainda encontramos ideias subjacentes ao conceito de psicossomática: em 1876, Maudsley, refere que se a emoção não se libertar fixar-se-á nos órgãos e perturbará o seu funcionamento; Trousseau, 1890, insiste na “origem nervosa” de certas diarreias e também do hipertiroidismo. Mas a procura de uma cientificidade levou a uma inevitável especialização e como tal na época do positivismo uma visão holística aparece posta de parte – parece ainda não existir lugar para uma subjectividade, e como tal, para as diferentes e possíveis conjugações entre as partes, as especialidades (Haynal & Pasini, 1984).

É com o início da psicologia que o psiquismo começa a ganhar uma nova e maior dimensão, inicialmente com a tradição alemã e os trabalhos de Wundt. Mas é principalmente a psicanálise que vai trazer contributos para a psicossomática. Freud trabalha uma nova concepção de entender a mente, com o objectivo de compreender os pacientes cujos sintomas eram física ou neurologicamente

inexplicáveis. Formula ideias revolucionárias para a época sobre os afectos e os conflitos emocionais na doença mental (teoria psicopatológica freudiana da conversão histérica, primeiras décadas do Sec. XX).

Sem ter usado o termo psicossomática, parece ter sido Groddeck a iniciar trabalhos onde o principal objectivo seria unificar o funcionamento até então maioritariamente dualista. Desde 1920 Groddeck tem a convicção de que a única coisa que distingue a psique do soma são as palavras diferenciadamente usadas, sugere assim, uma única e mesma identidade o Id. Sendo médico tenta pensar numa abordagem dos problemas, como os cardíacos e cancerígenos, do mesmo modo que Freud o fazia para as histerias – chega a escrever-lhe fazendo-lhe essa proposta. Estes propósitos são escritos em 1917, e são interpretados por vezes como o nascimento da psicossomática – pois permitiram abordar também “psiquicamente” doenças que até então eram consideradas exclusivamente orgânicas (Keller, 1997).

Apesar desse movimento a designação da medicina psicossomática surge em 1922 com Félix Deutsh, ainda que tenha sido com Flanders Dunbar em 1935, que se tenha iniciado verdadeiramente com a publicação de *Emotions and Bodily Changes: a survey of literature on psychosomatic interrelationships*. Dunbar não queria que a psicossomática fosse vista como uma nova especialização, mas sim como uma nova forma de educação para os médicos e cientistas no modo como viam a doença, a qual para Dunbar é multidimensional (é psicológica, biológica e social), (Lipsitt, 1999).

Através da evolução da importância dada ora à psique como ao soma, talvez seja compreensível o facto de história da psicologia ser mais tardia que a da medicina e a da psicossomática ainda posterior a estas (visto que, de certo modo, acaba por conjugar ambas).

A psicossomática é essencialmente marcada por duas escolas: em 1930 a Escola de Chicago e em 1947 a Escola de Paris, cada uma com os seus respectivos modelos. Outros modelos surgiram também sem estarem inseridos nas respectivas escolas, como é o caso de Firenczi – psicanalista groddeckiano. A ideia de Firenczi é a de demonstrar o conjunto de dados da biologia que podem ser utilizados numa leitura psicanalítica, ao que Abraham, sugere como o nascimento de uma nova ciência – a bioanálise.

Também Reich, com o intuito de uma teoria global do homem, vai buscar a Groddeck, os mesmos objectivos e, com a teoria de Freud como base para aceder às funções corporais, diverge radicalmente quanto ao meio de aproximação global do Homem em relação a Groddeck. Para Reich, de uma forma esquemática, seria o défice da actividade sexual o responsável pelas numerosas doenças (como o cancro, por exemplo) e não o *Id*. Apesar de estes modelos não terem enveredado por uma aproximação dualista, permanecem tendo como base o modelo Freudiano da conversão histórica, em que tudo como tal, tinha um sentido, sendo tudo simbolização.

O aparecimento da teoria psicanalítica permitiu também a Franz Alexander, e à Escola de Chicago, desenvolver uma teoria particular da psicossomática, na crença de que um conflito emocional específico estaria relacionado com uma determinada doença orgânica – como a asma, ou, a artrite reumatóide. Para explicar esta relação refere-se à concordância de estados afectivos e fenómenos vegetativos, onde cada tipo de personalidade teria um conflito intrapsíquico específico que daria origem a uma determinada perturbação psicossomática. A somatização era gerada pelo acumular de energia num órgão ou aparelho, investido pela vida afectiva, tendo-se tornado impossível a sua descarga, quer por vias motoras como mentais. Assim Alexander, pela década de 40, acaba por introduzir o conceito de neurose de órgão, e criar uma teoria causalista da especificidade das doenças psicossomáticas, correlacionando-as com os conflitos intrapsíquicos e as modificações fisiológicas.

Dunbar usou métodos menos rigorosos e acreditava que existiriam mesmo perfis de personalidade de onde decorreriam cada sintoma psicossomático específico. Considerava que, baseando-se nas leis da termodinâmica, quando a energia não era susceptível de ser mentalizada era descarregada por sintomas físicos, pela lei da conservação de energia. Esta descarga seria explicada por falhas da personalidade e a cada tipo de personalidade, com falhas específicas, correspondia uma determinada doença. Achava também que todas as doenças orgânicas seriam psicossomáticas.

Esta teoria de Dunbar de relacionar os perfis de personalidade com as doenças sofreu já objeções por observações que demonstraram que, estruturas psíquicas diferentes têm as mesmas doenças e que a uma mesma estrutura podem corresponder diferentes doenças ao longo da vida. A teoria de Alexander tem sofrido críticas pela sua excessiva linearidade e por deixar em aberto a questão da interdependência entre o psíquico e o soma, no entanto contribuíram para o início da psicossomática como disciplina. Alexander mais Dunbar, acabam por formar em 1942 o primeiro jornal da área: “Psychosomatic Medicine.”

Vemos que não é só a nível biomédico que se pretendia estabelecer uma causalidade linear única, para explicar todas as formas de adoecer – que acaba por ser mais descritiva do que explicativa. É neste sentido que a Escola de Paris surge numa perspectiva diferente, tentando defender um ponto de vista distinto do até então desenvolvido. Os dois grandes autores desta escola são Marty (na década de 60) e Sami-Ali (década 80).

Segundo Marty a evolução mental era condicionada pela “mãe” que numa sucessão de particularidades próprias modificava os dinamismos somáticos individuais. Seria necessário então encontrar condições exteriores propícias ao desenvolvimento, que permitiriam adquirir os instrumentos funcionais para que se dé-se a evolução. A interacção precoce seria um factor importantíssimo dessa evolução, permitindo a qualidade das fixações que advêm de cada etapa do

desenvolvimento. Essa qualidade desempenharia posteriormente um papel fundamental no evoluir das somatizações, pois as somatizações corresponderiam à consequência da incapacidade de elaboração mental dos conflitos.

Assim falava-se de uma falha da mentalização que provocaria a somatização. Marty através desta sua ideia de base descreve o que designou por funcionamento mental psicossomático, ou seja, uma insuficiente mentalização de afectos que se traduzia numa ausência de vida onírica, discurso afectivamente pobre, uma pseudo-adaptação social devido ao pensamento operatório (este foi caracterizado como excessivamente pratico e orientado para o real).

A origem da doença psicossomática estaria relacionada com uma estrutura psicossomática, que tenderia a estar ligada às perturbações no desenvolvimento, com as características acima mencionadas. Marty achava que as falhas corresponderiam a uma fase relacionada com uma perda precoce, anterior aos seis meses de idade. Portanto antes da constituição do objecto libidinal e como tal da sua representação. Criando com essa base o conceito de depressão essencial (que seria uma espécie de representação branca).

Pela mesma altura surge o conceito de Alexitimia, na Escola de Toronto, que de certa forma apresenta pontos similares com o pensamento operatório de Marty. A Alexitimia foi um conceito criado por Snifneos, e sublinhava o aspecto emocional – em grego: *a* (falta), *lexis* (linguagem) e *thymos* (emoção); ou seja, a falta de palavras para as emoções.

Apesar da abordagem compreensiva de Marty e da presença de alguns pontos de relação de diferentes dimensões do relacional com orgânico, parece ser só na década de 80 que a psicossomática adquire uma verdadeira abordagem multidimensional através da teoria de Sami-Ali.

Sami-Ali (1992) procura ultrapassar o dualismo da oposição dialéctica entre o real e o imaginário, o psíquico e o somático, numa perspectiva unitária da psicossomática – onde quer o psíquico como o somático estão interligados com base no relacional.

É desenvolvido um modelo onde o ponto de partida é a dimensão relacional, não do funcionamento psicológico sujeito e objecto, mas onde sujeito e objecto se sucedem regulados pelo biológico, fisiológico e relacional. O conjunto da relação primária integra duas dimensões - espaço e tempo - que têm um papel trivial nos ritmos biológicos, fisiológicos e relacionais – a mãe constitui-se como um sincronizador dos ritmos do sono-vigília e na organização do espaço e do tempo, que irão formar o imaginário.

É através deste que Sami-Ali desenvolve o modelo holístico da psicossomática, considerando que é a relação positiva ou negativa com o imaginário que determina todo o funcionamento psicossomático, atendendo à estrutura lógica do conflito, implicando ou não contradição.

O imaginário é entendido como uma função que se actualiza numa sequência ininterrupta de fenómenos que correspondem ao sonho e aos seus equivalentes no estado de vigília – desde o fantasma mais aparente à alucinação e ao delírio. Aqui o conceito de imaginário não é tido como meras representações de imagens, pois é ele próprio afecto e subjectividade, o imaginário é sinónimo de projecção – que não se reduz a um mecanismo de defesa, sendo um mecanismo interno adaptativo, criativo, uma relação imaginária com o mundo.

Assim o imaginário torna-se num pensar simultaneamente biológico e psicológico; e o desenvolvimento do conceito de projecção permite compreender a relação entre corpo real e corpo imaginário – a projecção é o imaginário que implica percepção, pensamento, e o próprio corpo (é este que fornece o esquema de toda a representação, segundo as coordenadas fundamentais do espaço e do tempo).

Assim, a patologia psicossomática assenta num défice ou excesso do imaginário, oscilando entre o extremo da referência do real, ao do imaginário, que é aprofundado, reflectido pelo corpo.

Distinguem-se deste modo três níveis de somatização: o figurado, o literal e o neutro, como graus de passagem do corpo imaginário ao corpo real. Além da relação com o imaginário, é tido em conta a existência, ou não, de contradição, ou seja, da estrutura lógica do conflito/impasse – o impasse é uma situação conflictual da qual o sujeito não consegue sair, Sami-Ali (1993).

Para Coimbra de Matos (1999) para se compreender a psicossomática é necessário aceder à problemática da identidade, pois acha que é essa que está subjacente ao relacional. Todas as relações dependem das nossas identificações. O rosto dos pais, e posteriormente dos outros, são as imagens especulares que dão origem ao próprio rosto. Mas só excepcionalmente o doente psicossomático procurará a *des-diferenciação fusional*, pois não aceita a diferença, a falência do processo identificatório torna-se clara: exige que o outro não seja mais do que uma idealização conforme as suas próprias exigências, o indivíduo tenta sobreviver num universo relacional estreito e superficial (tal como também refere Sami-Ali, 1992).

Esta dificuldade traduz-se pela projecção como forma de atenuar a diferença, assim, há uma dupla identificação de si ao outro e do outro a si, reforçando a idealização do objecto único. Não há sujeito nem objecto, há uma unidade que para manter a existência tem de ser através da negação de si próprio – o que normalmente atribui como características destes sujeitos a depressividade, ou a chamada depressão falhada (Coimbra de Matos, 1999).

A problemática da identidade na psicossomática torna-se um contributo para a compreensão, por exemplo, do impasse relacional em que a própria figura materna é interdita a subjectividade, coincidindo com o conflito do super-ego corporal, sem deixar subsistir nenhuma projecção. A mãe deixa de estar em sintonia com a

criança constituindo-se somente em super-ego corporal, sem subjectividade, asente apenas em comportamentos estereotipados de trocas relacionais (Sami-Ali, 1993).

Mendes Pedro (1997 & 2001), refere serem essenciais duas complexidades para a compreensão da psicossomática: o biológico e o psicológico. No seu modelo tenta apreender a interação de ambos através de cinco níveis hierárquicos: o genético, o imunitário, o ritmo biológico, os ritmos corporais (tensão/relaxamento; actividade-/passividade), e a relação. O último nível considerado – a relação - abrange os restantes.

No modelo a interação e relação do biológico com o psicológico é entendida como se ambos andassem constantemente em paralelo e através dos diferentes níveis, conforme os casos, são marcados os pontos de confluência das duas complexidades.

O dinamismo deste modelo passa também pela existência de uma causalidade circular em que cada nível se influencia e interage mutuamente – assim, por exemplo, o genético inscreve-se no imunitário e no relacional, tal como o relacional também o faz no genético.

Conforme os casos em questão existe uma maior ou menor componente presente de cada um desses níveis. Trata-se de uma convergência isomórfica entre a biologia e o relacional onde o ritmo corporal é, dos níveis propostos, o que mais importância parece ter no desenvolvimento das patologias psicossomáticas. Este vai permitir a existência de um corpo, de um espaço e tempo para existir e ser – através da sincronização dos ritmos corporais na relação precoce.

Apesar dos modelos recentes na psicossomática nos apresentarem uma abordagem rica da psicossomática, existem autores a criticá-la por defenderem a importância de explicar a doença num sistema simples de causa-efeito. Stewart Wolf tentou

aplicar as ciências puras à psicossomática, achando que seria necessário quantificar todos os termos em dados objectivos da mesma, e que só assim era possível formar o “vector” da psicossomática, ou a ciência enquanto tal, (Lipsitt, 1999).

No entanto a ideia de que há uma relação directa entre o conflito emocional e a doença orgânica cede lugar a uma importante pesquisa da doença como um fenómeno multidisciplinar – social, cultural, genético, imunológico, endocrinológico, neurológico, relacional e outros.

Deste modo, acabamos por ter modelos direccionados mais especificamente para uma ou outra componente; como por exemplo, os contributos relacionados com os factores biológicos: na psiconeuroimunologia, nas teorias sobre o stress de Selye, ou nos trabalhos de António Damásio. Tal como os contributos da sociosomática que referem que a doença é também uma doença social, o contexto cultural integra a doença num ciclo social onde os aspectos dos processos psico-fisiológicos, são moldados pelas forças sociais (Becker & Kleinman, 1998).

Assim os sintomas somáticos reflectem estilos culturais de comunicação, existem significações diferentes entre os diversos grupos culturais (Laurence et al, 1998).

De acordo com Mota Cardoso (2001), o paradigma da psicossomática reflecte de algum o modelo biopsicosocial de Engel onde a proposta tem de base a *teoria geral dos sistemas*. No esquema da figura 1 estão representados os sistemas que comportam uma designação suficientemente unitária e simultaneamente a sua integração.

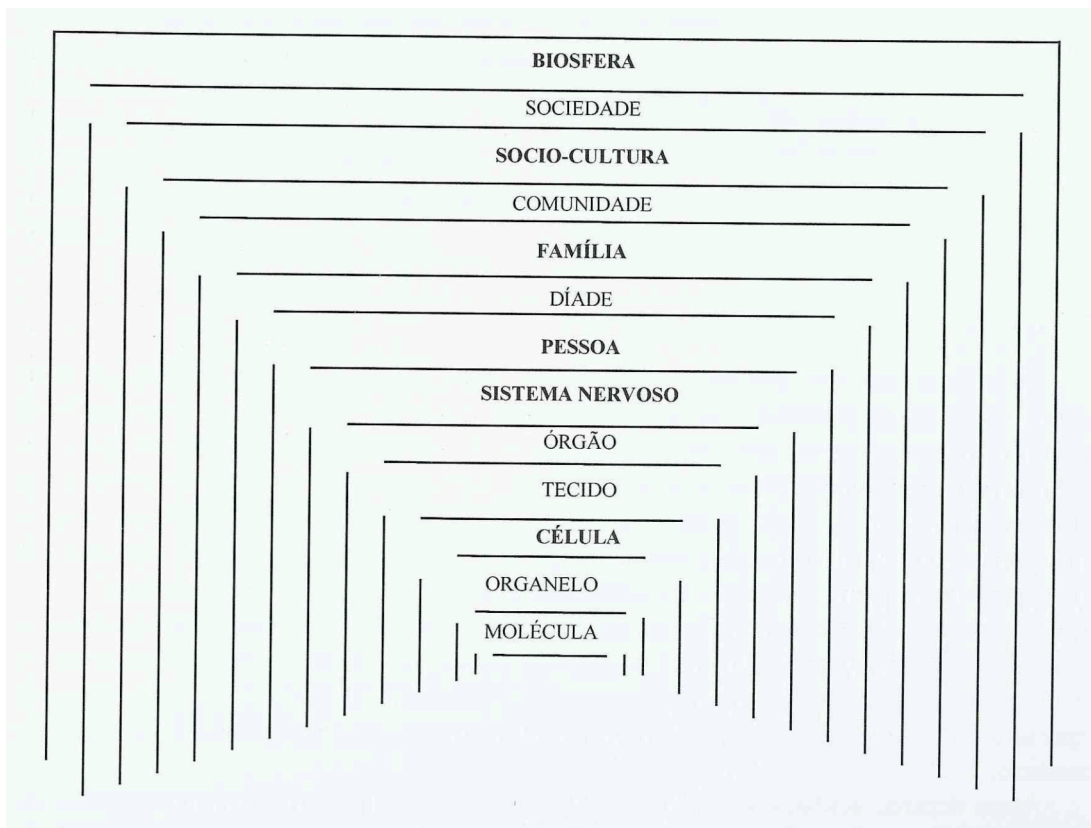


Figura 1 – Conjunto vertical e hierárquico de sistemas naturais (in Mota Cardoso, 2001).

Assim é de fácil percepção os respectivos subsistemas e supersistemas uns dos outros. Cada sistema constitui um conjunto *suficientemente persistente e identificado para justificar a uma designação* (in Mota Cardoso, 2001), no entanto, apesar da existência de fronteiras estas não são estanques e há uma troca constante de informação entre eles. È esta também a causalidade linear dos níveis hierárquicos que Mendes Pedro (1997) nos refere.

Ao nível da compreensão de uma doença esta é abordada na relação entre sujeito e agente, em que o foco desta relação muda consoante o sistema hierárquico que estamos a analisar. Se quando passamos de subsistema para um supersistema adquirimos nova informação nem sempre esta é integrada numa causalidade linear entre os mesmos.

O paradigma psicossomática é assim a integração dos diversos níveis, onde podem coexistir mais que uma causalidade linear, de interacção e dinâmica múltipla.

Assim, descrevemos em seguida diferentes níveis da doença que iremos abordar – polineuropatia amiloidótica familiar.

### A Polineuropatia Amiloidótica Familiar

A polineuropatia amiloidótica familiar é uma amilodoise hereditária sendo classificadas consoante os sinais clínicos e o tipo bioquímico da proteína amiloide envolvida. Estas doenças afectam, sobretudo, os rins, o coração, o aparelho gastrointestinal, o fígado, a pele, os nervos periféricos e os olhos, podendo, no entanto, atingir qualquer órgão (Saraiva, 1999; Planté-Bordeneuve & Said, 2000).

As doenças amiloidóticas hereditárias englobam, actualmente, as Polineuropatias Amiloidóticas Familiares (PAF), as quais se encontram organizadas em vários tipos:

- PAF tipo I, de Andrade ou tipo Português;
- PAF tipo II, de Rukovina ou tipo Indiana;
- PAF tipo III, de Van Allen ou tipo Iowa;
- PAF tipo IV, de Meretoja ou tipo Filandês

A PAF tipo I, de Andrade ou tipo Português, aquela que nos interessa para o nosso trabalho, pode ser também denominada como Paramiloidose ou, mais vulgarmente, “doença dos Pezinhos”.

A Paramiloidose foi descrita pela primeira vez pelo Dr. Corino de Andrade na revista “Brain”, em 1952. Doze anos antes, este Director do Serviço de Neurologia

do Hospital de Santo António, havia observado um paciente em que as suas alterações sensitivas, motoras e disfunções autónomas não permitiam chegar a um diagnóstico conclusivo. Mais surpreendente para este médico foi o que lhe disse o seu paciente: na sua terra de origem, Póvoa de Varzim, e na sua família, casos semelhantes a este eram frequentes, tal como o eram pescadores que não sentiam dor quando se cortavam nas cordas dos barcos ou se queimavam com os cigarros (Andrade, 1952).

A paramiloidose é uma doença neurológica, crónica, progressiva e hereditária de transmissão autossómica dominante que afecta o sistema nervoso nas suas vertentes motora, sensitiva e autónoma. Esta inicia-se nos membros inferiores daí a designação de *doença dos Pezinhos*.

A Paramiloidose continua ainda a ser uma doença incurável e que afecta todas as dimensões do Ser Humano: biológica, psicológica, sociológica e cultural.

É uma doença com maior incidência sobretudo em zonas do litoral de Portugal, mas também no Japão, Suécia e Maiorca, além de muitos outros países. Quanto a Portugal, os principais focos localizam-se na Póvoa do Varzim, Vila do Conde e ao longo do litoral, em Barcelos, Braga e Unhais da Serra.

Uma das hipóteses explicativas da origem desta doença aponta para o facto de ter sido propagada pelos portugueses através das navegações e rotas de comércio. Outra hipótese explica a propagação através dos normandos, tendo sido estes os portadores da doença para o nosso país.

No entanto, uma das opiniões actualmente aceites, segundo Maria João Saraiva (2003), é que terão havido diversas mutações que ocorreram independentemente em vários locais, não havendo, portanto, uma origem única, não excluindo a sua expansão através da migração dos povos.

É interessante verificar que, a nível mundial, de região para região, a manifestação dos sintomas pode ocorrer em diferentes grupos etários e os sintomas podem ser ligeiramente diferentes, o que leva a pôr a hipótese de influência das condições ambientais ou de outros genes (modificadores) no aparecimento e evolução da doença.

### Epidemiologia

A maior incidência da doença é em Portugal, onde mais de 600 famílias estão sob acompanhamento com mais de 2000 casos sintomáticos, sendo que as idades de incidência da doença vão desde os 17 aos 78 anos, com 80% dos casos desenvolvendo sintomas antes dos 40 anos de idade.

A doença é endémica no Norte de Portugal, particularmente nos distritos de Póvoa do Varzim e Vila do Conde, onde 1.233 pacientes, portadores da doença, provenientes de 489 famílias diferentes, foram identificados até 1995. Nestas regiões, a frequência da doença é alta, levando a uma prevalência estimada de PAF de 1:1.108 habitantes. (Sousa et al., 1995).

A idade média do início dos sintomas é de 31 anos, tendo as mulheres uma idade significativamente mais elevada. O início mais tardio de doença foi também observado em pacientes cujos pais não apresentavam sintomas de PAF e em indivíduos provenientes de outras regiões de Portugal, onde a prevalência da doença é reconhecidamente baixa (Coelho et al., 1994; Sousa et al., 1995).

No Norte da Suécia, por outro lado, a incidência do gene da doença foi estimada como muito baixa (Drugge et al., 1993; Holmgren et al., 1994). Cerca de 1.5% da população dos distritos de Piteå, Skellefteå and Umeå são portadores de ATTR Val30Met e apenas 2% destes apresentaram sinais ou sintomas de PAF. Quando comparados com os pacientes portugueses, os suecos apresentam um início bem

mais tardio dos sintomas, com idade média de 56 anos (Drugge et al., 1993; Holmgren et al., 1994).

Esta mesma característica foi também observada nos pacientes franceses, portadores de ATTR Val30Met, que apresentaram uma idade média de 54 anos no início da doença (Plante-Bordeneuve et al., 1998).

No Japão, existem duas áreas de maior prevalência da doença, na cidade de Arao, na ilha de Kyushu, e na vila de Ogawa, na ilha de Honshu, onde foram identificados, respectivamente, 165 e 172 pacientes com PAF associada. Em outras regiões de baixa prevalência da doença no Japão, foram identificados 43 pacientes com a mutação ATTR V30M, além de vários indivíduos portadores de outras variantes de ATTR (Murakami et al., 1995).

Algumas características peculiares da doença foram observadas, quando pacientes com ATTR V30M, oriundos de regiões com baixa e alta prevalência foram comparados. Tal como em Portugal (Bittencourt et al., 2004), pacientes de regiões de baixa prevalência apresentavam um início mais tardio da doença, maior preponderância do sexo masculino e sintomas autónomos discretos ou ausentes (Ikeda et al., 2002; Misu et al., 2000).

Um estudo recentemente conduzido demonstrou que a expressão clínica da doença no Brasil é muito semelhante à observada em Portugal, com uma incidência alta e início precoce dos sintomas - média de idade de 32 (20-44) anos aquando da apresentação da doença. O início da doença nos brasileiros também foi mais precoce em homens e em pacientes cujos pais foram também afectados pela doença (Bittencourt et al., 2004).

## Etiologia

A PAF está associada à deposição nos tecidos de uma substância fibrilar altamente insolúvel designada por amilóide. As fibras de amilóide são constituídas por subunidades de uma proteína designada por transtirretina (TTR), que é uma proteína do sangue que transporta a hormona tiróideia e vitamina A.

Em situação normais, a TTR que circula no sangue é solúvel nos tecidos; contudo, quando ocorrem mutações na TTR V30M a sua estrutura é alterada, por razões ainda desconhecidas, esta proteína pode formar fibras de amilóide que se depositam nos tecidos. A substituição de um único aminoácido, valina por metionina, na posição 30, origina a TTR Met 30, que é a principal forma mutada de TTR nos doentes com PAF.

A doença é transmitida de uma forma autossómica dominante; e se o progenitor for heterozigoto (quase todos os casos), a probabilidade de um filho ser também portador da mutação é de 50%.

São objectivos da investigação desta doença a) avaliar a dimensão das populações afectadas com PAF; b) contribuir para a compreensão dos mecanismos que levam à deposição da TTR nos tecidos; c) contribuir para o desenvolvimento de terapias na paramiloidose; d) contribuir para conhecer a biologia da TTR.

## A componente genética

A polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) é uma doença autossómica dominante, isto é, um indivíduo portador do gene desta doença (seja homozigótico ou heterozigótico) vai manifesta-la. A proteína expressa por este gene é a transtirretina (TTR). O gene que é responsável pela produção da proteína mutada

característica desta doença localiza-se no cromossoma 18 (18 q) no locus 11.2-q12.1.

É a mutação de guanina por adenina que provoca a substituição da valina por metionina na posição 30 (TTR Met 30) (Saraiva et al, 2003).

Todos temos duas cópias do gene de TTR, um em cada cromossomas 18. A presença de duas cópias normais protege-nos da doença mas, no caso de um dos dois genes ter uma alteração (a substituição de um G por um A) a proteína produzida tem um aminoácido diferente na posição 30 (uma metionina no lugar de uma valina). Neste caso está então presente a doença.

Conhecem-se alguns doentes que tinham duas cópias do gene com a alteração referida (nesta situação uma mutação foi transmitida pela mãe e a outra pelo pai). A doença não parece surgir mais cedo ou evoluir mais depressa nestes casos (Bittencourt et al., 2004).

#### A evolução da doença

O curso clínico da PAF, uma vez estabelecida a doença, é progressivo, sendo caracterizado por sintomas ascendentes de polineuropatia periférica sensitivo-motora, perda de autonomia, alterações de motilidade gastrointestinal, hipotensão postural, impotência, incontinência urinária e desnutrição acentuada. Arritmias e insuficiência cardíaca e renal também podem ocorrer mais tardiamente.

A doença é geralmente fatal 10 a 15 anos após o diagnóstico com início dos sintomas. Os primeiros sintomas aparecem habitualmente durante as 3ª ou 4ª décadas de vida, podendo, contudo, surgir antes ou mais tarde.

Caracteristicamente, iniciam-se nas extremidades dos membros inferiores progredindo depois de uma forma ascendente, com diminuição da sensibilidade e com o aparecimento de formigueiros. Também podem ocorrer alterações dos hábitos intestinais (períodos de obstipação alternando com diarreia), náuseas, vômitos, hipotensão ortostática e retenção ou incontinência urinária. Em fases mais tardias da doença, pode ocorrer insuficiência renal, cardíaca e alterações oculares.

A progressão da neuropatia é sempre ascendente e simétrica, acabando por atingir, de forma, centrípeta, todo o corpo. A neuropatia sensitiva provoca uma anestesia dolorosa e térmica a que se segue a perda da sensibilidade táctil e postural. Podem surgir feridas e queimaduras inesperadas, com dificuldade de cicatrização, facilidade de infecção e tendência a expandir-se.

A neuropatia motora conduz progressivamente a uma tetraparesia, inicialmente de predomínio distal, acabando por confinar o doente a uma cadeira de rodas. O mau-estar geral e o emagrecimento progridem ao longo da doença levando, nas fases terminais, a um estado de caxeiquia marcada (Planté-Bordeneuve & Said, 2000; Suhr et al.,1994; Andrade, 1952).

### Terapias

As formas de terapia até agora utilizadas não curam a doença nem a sua progressão. Como a TTR é essencialmente fabricada no fígado, local onde também é degradada, o transplante deste órgão tem sido a forma mais usual de atenuar os sintomas durante algum tempo. Não elimina, porém, os danos já existentes nem os que venham a aparecer, visto a que TTR pode também sintetizada no cérebro e no epitélio da retina, a deposição de fibras de amilóide pode continuar.

Não existe um tratamento etiológico para a polineuropatia amiloidótica familiar. A única forma efectiva de travar a progressão da doença é o transplante hepático (TH)

que foi iniciado em Portugal em 1990. Adams et al. (2000), afirmam que o transplante hepático é altamente recomendado como tratamento para a PAF. Este deve ser realizado antes dos 50 anos de idade e de início da doença há menos de 5 anos, com os sintomas confinados aos membros inferiores ou apenas alterações dos hábitos intestinais, e, com ausência de sintomas de insuficiência renal ou cardíaca. A taxa de sobrevivência no anos seguinte ao transplante hepático é de 80% e após os 5 anos de 60% (Cashman, 2003; Herlenius et al., 2004; Adams et al., 2000).

Ao substituir o fígado através do transplante hepático estamos a remover a fonte da proteína mutante. Portanto, em princípio, um novo e saudável fígado, só produzirá proteína normal (Cashman, 2003).

A maioria dos pacientes apresentou estabilização ou mesmo melhoria dos sintomas decorrentes da polineuropatia periférica, e da perda de autonomia alguns meses após o transplante hepático. O prognóstico a médio e a longo prazo, no entanto, correlacionou-se com o grau de desnutrição prévio (Suhr et al., 2000).

Após o transplante hepático um parâmetro associado à mortalidade é presença de incontinência urinária estabelecida, que reflecte a disfunção autonómica na avaliação pré-operatória (Adams et al., 2000).

Segundo Cashman (2003), alguns estudos mostram que os resultados do transplante de pacientes com PAF apresentam benefícios terapêuticos e a progressão dos sintomas da doença pára, levando a que a qualidade de vida do doente melhore consideravelmente.

No entanto, o principal factor associado à maior mortalidade foi a duração da doença antes do transplante. Todos os pacientes com sintomas de PAF há mais de 7 anos faleceram após o procedimento (Adams et al., 2000).

Adams et al. (2000) confirmam que há uma rápida descida da circulação da proteína TTR mutada a seguir ao transplante, mas os efeitos variáveis no déficite neurológico e a elevada mortalidade pós-transplante requerem mais estudos.

O transplante duplo, respectivamente de fígado e coração e de fígado e rim, pode ser uma alternativa aventada nas situações de insuficiência cardíaca e renal (Suhr et al., 2000).

Segundo Adams et al. (2000), o déficite neurológico não progride, na maior parte dos pacientes com uma neuropatia média por altura do transplante, de acordo com parâmetros clínicos avaliados durante um período médio de quatro anos. Os resultados diferem marcadamente da história natural da doença, que é progressiva e contínua (Coutinho et al., 1980).

Contudo, Adams et al. (2000), não viram ainda melhorias no funcionamento motor ou na capacidade de andar, mesmo em pacientes com uma debilidade moderada antes do transplante. Ainda segundo estes autores, a elevada mortalidade pós-transplante justifica uma selecção muito criteriosa dos pacientes para transplantação hepática.

Forsberg et al. (2002) avaliaram as alterações da coerência e das estratégias de *coping* entre os pacientes que tinham realizado um transplante hepático. Outro dos objectivos dos autores consistia em saber se havia ou não correlação entre as duas variáveis. O estudo foi realizado antes e durante um ano após o transplante. Os resultados apresentados pelos autores foram os seguintes: o grupo foi heterogéneo no que diz respeito às alterações da coerência, com alterações individuais profundas e significativas durante os primeiros três meses pós transplante; e com alterações aceitáveis entre o 6º e o 12º mês pós-transplante. O grupo apresentou também um modelo homogéneo de mudança de estratégias de *coping*. A estratégia confrontacional foi aquela à qual mais recorreram durante este período. Encontrou-se uma relação entre as estratégias de *coping* da compreensibilidade e a paliativa. O

estudo prospectivo indica que o estilo de *coping* muda, primeiro, a um nível individual durante o primeiro ano depois do transplante, enquanto que as estratégias de *coping* eram comuns a todos os elementos do grupo.

### O diagnóstico pré-sintomático

Hoje em dia é possível proceder ao diagnóstico pré-sintomático desta doença em adultos de famílias afectadas pela mesma. Uma vez que a doença é autossomica dominante, através do teste onde se detecta ou não a presença desta mutação é possível traçar o diagnóstico. A exclusão da presença da mutação dá-nos a certeza de que a doença nunca se manifestará nem foi ou será transmitida a descendentes, tal como, a sua confirmação da presença da mutação garante a manifestação da doença - caso em que permanece desconhecida a idade de início ou a forma como irá evoluir, sabendo que cada um dos filhos terá uma probabilidade de 50% de receber a mesma mutação.

Esta possibilidade pressupõe uma ampla informação a anteceder o consentimento do indivíduo para a realização do teste. O qual tem de ser realizado no âmbito de serviços de genética médica, obrigando à realização de consultas de aconselhamento genético, a uma avaliação psicológica e social. A opção de realizar ou não o diagnóstico pré-sintomático e de quando o fazer é uma decisão individual. Os resultados são comunicados oralmente e por escrito exclusivamente ao próprio.

A detecção da forma mutada da TTR V30M é realizada para indivíduos em risco de PAF. Em 1985 o teste genético pré-sintomático tornou-se disponível para indivíduos em risco da doença, isto é, para sujeitos que tenham familiares portadores e doentes de PAF.

Um dos factores pertinentes na realização do teste pré-sintomático passa pela prevenção da transmissão da doença, permitindo aos casais em risco evitarem

terem filhos com a mutação. Uma das possibilidades é proceder ao diagnóstico pré-natal (o estudo genético do feto, com interrupção da gravidez no caso de se confirmar a presença da mutação).

Coelho (1996) realça alguns problemas: um deles está relacionado com as eventuais vantagens de converter um risco genético de 50% numa certeza: a de ser ou não portador. Acontece que, para muitas pessoas, esta circunstância pode ser intolerável, preferindo tomar decisões como não saber para não sofrer por antecipação relativamente aos filhos já existentes e, potencialmente, em risco. O que pode ser considerado como vantajoso e justificável no aconselhamento genético do ponto de vista médico e científico e ainda do ponto de vista da saúde pública, pode não ser reconhecido como tal pelos sujeitos (Fleming & Lopes, 2000). Assim, a rejeição do teste pré-sintomático pode reflectir a percepção da parte do sujeito de que *saber* iria ter efeitos devastadores na sua existência.

Por outro lado, a realização do teste pode não trazer aceitação emocional do facto e pode até dar origem a mecanismos de defesa tais como a negação, cujo objectivo é o de proteger o sujeito de sofrimento psicológico intolerável (Fleming & Lopes, 2000). Num grupo de 126 portadores e não portadores de PAF, entrevistados por Coelho (1996), 58% referiram ter realizado o teste por indicação médica e não por decisão própria; desses 58%, 19 pessoas nunca conheceram o resultado.

Contudo, existe um factor que altera significativamente a experiência da carga psicológica imposta pela doença e que pode aumentar a adesão ao teste pré-sintomático. Ao contrário de outras doenças genéticas, autossómicas dominantes e de aparecimento tardio, a PAF, hoje, apresenta um tratamento possível (o transplante hepático) que altera a percepção da doença por parte dos pacientes e das suas famílias. Esta característica de tratamento da PAF é muitas vezes citada como sendo a razão principal pela qual os sujeitos em risco querem realizar o teste genético.

Segundo Sales-Luís et al. (2003), as implicações terapêuticas e clínicas do teste pré-sintomático estão bem estabelecidas, nomeadamente no que diz respeito ao facto de assegurar a normalidade no caso de resultados favoráveis e no que diz respeito ao facto de reconsiderar o planeamento da vida pessoal e familiar, e de prestar seguimento médico no sentido de obter tratamento atempadamente, quando os resultados são de portador.

Jonsén et al. (2000) alertam para o facto de fazer parte do aconselhamento genético dos portadores apoiá-los no período de espera do transplante hepático que é considerado o único tratamento, embora não ainda uma cura. Através de entrevistas não estruturadas e de perguntas abertas, os autores estudaram as respostas de 14 pacientes através do método de Colaizzi (1978). Trata-se de um método fenomenológico de análise de dados, cujo objectivo é o de descobrir a experiência genuína do fenómeno a ser investigado. Os autores esperavam encontrar dois temas-categorias, que seriam 1) esperar pela decisão e 2) esperar pelo transplante. Contudo, os autores identificaram sete temas-categorias, que são: 1) o estabelecimento de um contrato consigo próprio; 2) nenhuma influência ou poder; 3) alívio e alegria; 4) impaciência; 5) agonia; 6) tempo para se preparar e, finalmente, 7) necessidade de informação e apoio.

### A componente psicológica

Existem poucos estudos publicados acerca dos aspectos psicológicos da PAF e quase nenhum acerca dos efeitos do teste pré-sintomático. Apesar disso, existem alguns estudos acerca das repercussões psicológicas de estar doente que merecem atenção.

Fleming (1996) sugeriu que a ocorrência de uma doença fatal como a PAF seria vivida, pelos pacientes, como uma perda deles próprios. Esta experiência de perda estaria baseada em diversas e prévias experiências de perda ao longo da sua história

de vida. A autora revela ainda que: 1) os pacientes com PAF não pedem ajuda psicológica; 2) as suas queixas mais frequentes são ansiedade, tristeza ou desencorajamento; 3) apresentam elevados níveis de dificuldade de comunicação das suas emoções; e 4) usam a negação como mecanismo de defesa preferencial para lidar com a dor psíquica associada com o conhecimento de ter a doença.

Num outro estudo, Lopes & Fleming (1998) relataram que nos pacientes com PAF é patente uma experiência interna da doença feita do conhecimento da doença em gerações familiares prévias, isto é, o paciente vê-se a si próprio como um espelho do seu parente doente.

Leite et al. (2002) avaliaram o bem-estar psicológico em sujeitos em risco para a PAF, a doença de Huntington e a doença de Machado Joseph, que procuravam o teste pré-sintomático. Usando a Psychological General Well-Being (EBEPG) Schedule, e comparando os resultados com a população normal, concluíram que os sujeitos em risco apresentavam menos ansiedade e mais bem estar positivo; além disso, apresentavam indicadores de bem-estar positivo mais elevados do que os de controlo (indivíduos da população normal). Os autores sugerem duas explicações possíveis: (a) uma atitude de negação ou defensiva do grupo de sujeitos em risco e / ou (b) estes são psicologicamente mais resilientes, o que pode ter motivado a sua adesão ao teste pré-sintomático através da sua própria auto-selecção.

Acerca do teste pré-sintomático para a PAF, existe um estudo de Ledo (2002) com 70 indivíduos, que investigou os efeitos psicológicos da recepção de um resultado positivo, isto é, do conhecimento de que se é portador para a PAF. A depressão e a desesperança foram usados como indicadores do humor psicológico dos indivíduos: 1) antes do teste genético pré-sintomático; e 2) 3 semanas e 6 meses depois de ter recebido a notícia de que era portador. A autora refere que os níveis de depressão e desesperança não atingem níveis patológicos e conclui que o conhecimento de que se é portador de uma doença com as características da PAF

não parece ter um impacto psicológico negativo ou alterar as suas perspectivas de futuro.

Rolim et al. (2006) realizaram um estudo relativo à experiência de aconselhamento psicológico, durante 10 anos, com pessoas em risco para a doença de Machado Joseph e PAF. Os autores concluem que as pessoas em risco para PAF têm tendência a responder melhor ao teste pré-sintomático do que as pessoas em risco para a Doença de Machado Joseph, devido à possibilidade do transplante hepático, que pode melhorar a qualidade e a expectativa de vida. Foram aplicados testes para avaliar o bem-estar psicológico, durante o aconselhamento genético, e 3 e 6 meses depois da comunicação dos resultados do teste e não se encontraram alterações significativas nos diferentes momentos, nem entre portadores e não portadores.

Para Rolim et al. (2006), o objectivo principal da caracterização psicológica dos indivíduos em risco para DMJ e PAF consiste em determinar os factores que influenciam a decisão de realizar o teste pré-sintomático.

De um modo geral, os portadores têm familiares já doentes, e por conseguinte, conhecem os sintomas e podem ter tendência para mimetisar os mesmos. Além disso, não podemos esquecer que esta doença, para além de transmissível geneticamente, também é transmissível psicologicamente, isto é, o conteúdo da doença é passado de geração em geração, afectando as percepções e vivências dos sujeitos afectados. A vivência desta doença decorre em três tempos diferentes: 1) a doença que foi presenciada ou vivida num dos progenitores; 2) a doença que já se vive ou que se virá a viver; e 3) a doença que poderá vir a desenvolver-se nos descendentes (Lopes & Fleming, 1998).

Ao nível do comportamento descobriu-se recentemente que a transtirretina (TTR) desempenhará também um papel ao nível de estados depressivos., o que abordaremos no capítulo seguinte.

### A transtirretina e os estados de humor/comportamentos

A transtirretina é uma variante da pré-albumina humana. Esta proteína é codificada por o gene localizado no cromossoma 18, mas que pode surgir também pelas substituições de:

- treonina por glicina na posição 49;
- fenilalanina por isoleucina na posição 33;
- Serina por tirosina na posição 77;
- e valina por metionina na posição 30 – aqui a TTR V30M, causada por uma mutação de guanina por adenina, tal como acontece na PAF (Saraiva, 1991).

A TTR é sintetizada pelo fígado, retina, pâncreas e por o plexo coroide. No líquido cefalorraquidiano é a segunda proteína mais abundante sendo considerada a mais importante na patogénese da doença de Alzheimer na depressão que lhe está associada. Para além disso desempenha também um papel importante em várias patologias do sistema nervoso central, como por exemplo a diabetes melitus (Ando, 2009).

A transtirretina (TTR) desempenha um papel na fisiologia do sistema nervoso central, sendo o principal responsável por transportar as hormonas da tiróide e da vitamina A no líquido cefalorraquidiano. Apesar da função da TTR no líquido cefalorraquidiano ainda não ser totalmente conhecida a alteração dos seus níveis tem sido associada a doentes com perturbações psiquiátricas, para além de estar também relacionada com o peptídico- $\beta$  da doença de Alzheimer - em que pode conferir uma protecção contra a nuerodegeneração (Nunes et al, 2003; Sousa, et al, 2004).

Para determinar o papel da TTR no comportamento foram realizados diferentes estudos onde se utilizaram ratos transgénicos cujo o gene responsável pela produção de TTR foi suprimido. Nunes et al (2003), demonstraram assim que a

ausência de TTR aumenta a actividade exploratória do ratos e reduz os sinais de comportamentos depressivos.

Com vista a estudar os mecanismos subjacentes a estas alterações mediram os níveis de hormonas, descobrindo que, nos ratos com a TTR nula os níveis de noradrenalina estavam significativamente elevados. Este estudo reporta pela primeira vez de um modo claro o papel que a TTR tem provavelmente no comportamento pela modulação deste sistema.

Nos humanos sabemos que os psicofármacos que estimulam a produção da noradrenalina tem efeitos anti-depressivos, hipnóticos e ansiolíticos.

O teste pré-sintomático está disponível para doentes em risco para a PAF há vários anos e os técnicos de saúde que realizam este trabalho, estando em contacto com os doente, empiricamente notam uma grande diferença no grau de aceitação e passividade destes doentes quando comparados com outras doenças semelhantes, tal como a doença de Huntigton ou Machado Joseph (estas são também neurodegenerativas e autossomicas dominantes). As descobertas de novos estudos como os de Nunes et all (2003) que comprovam o aumento da actividade exploratória e a diminuição de comportamentos ansiosos e depressivos, conjuntamente com vários estudos que apontam o nível de TTR no liquido cefalorraquidiano como o responsável da depressão na doença de Alzheimer, levamos a estudar retrospectivamente o nível de depressão e ansiedade no pré-teste de todos os doentes assintomáticos testados.

Assim, o nosso objectivo é o de comparar resultados entre o grupo de portadores e o grupo de não portadores da mutação de TTR V30M na situação pré-teste, onde os resultados do teste são ainda desconhecidos. Uma vez que esta doença é caracterizada pela produção de TTR mutada pretendemos testar se a sua produção de afecta algum modo o comportamento e estado de humor dos portadores da

doença de um modo significativamente diferente do grupo de não portadores - cingindo-nos à avaliação da depressão e da ansiedade. Poderão estas variáveis psicológicas serem indiciadores da presença ou não do gene mutado?

## MÉTODO

### Amostra

A amostra do nosso estudo é composta por um conjunto de 413 sujeitos que se dirigiram ao Centro de Genética Preditiva e Preventiva da Universidade do Porto a fim de realizarem o teste pré-sintomático para a Polineuropatia Amiloidótica Familiar. Esta amostra representa os doentes testados entre o ano de 1999 e 2006. Dos 413 indivíduos testados 251 são do sexo feminino e 162 do sexo masculino. Destes 196 receberam um resultado positivo para o teste, sendo portadores da doença, enquanto, 217 foram os que obtiveram um resultado negativo, logo não portadores de PAF.

### Delineamento

O desenho de investigação neste trabalho é o de um estudo observacional descritivo de comparação entre grupos. Não há uma intervenção no estudo efectuado, limitando-nos a descrever os acontecimentos que estão presentes.

O método de selecção da amostra não foi aleatório, esta é constituída por todos os doente que recorreram ao Centro de Genética Preditiva e Preventiva entre o ano de 1999 e 2006 para a realização do teste pré-sintomático da PAF.

Como estudo descritivo fornece informações acerca da população estudada, neste caso focando a comparação entre dois grupos: os portadores da doença PAF e os não portadores da doença PAF, não há assim manipulação de variáveis em estudo (Prince, Ed., 2004; Ribeiro, 1999).

## Instrumentos

Neste estudo são utilizadas duas escalas para medir as variáveis de ansiedade e de depressão, respectivamente o Inventário de Depressão de Beck e a Escala de Ansiedade de Zung.

### Inventário de depressão de Beck

A escala surge nos E.U.A. em 1961 com o objectivo de criar um inventário que permitisse a avaliação do nível de intensidade dos estados depressivos. Foi inicialmente elaborada por Beck com 21 categorias relacionadas com sintomas e atitudes de doentes deprimidos . Beck notou que o número de sintomas da depressão aumenta à medida que a sua intensidade também aumenta. A intensidade sintomática da depressão foi classificada do seguinte modo progressivo: ausência de depressão ou normal; alteração de humor; limite de depressão; depressão moderada; depressão severa; e depressão extrema.

Cada item da escala é constituído por quatro frases afirmativas, que correspondem a quatro níveis de intensidade de um sintoma. As afirmações são apresentadas de uma forma crescente (do menos ao mais grave), permitindo assim a atribuição de um valor numérico a cada resposta. O sujeito de acordo com o que sente deverá seleccionar um item. As 21 categorias sintomáticas englobam todos os sintomas do quadro depressivo com a sua respectiva gradação de intensidade, estando divididas por três áreas inter-relacionadas: atitudes negativas, níveis de realização e distúrbios somáticos.

Desta forma considera-se uma distribuição por duas sub-escalas nas diferentes categorias de sintomas: os aspectos afectivo-cognitivos (do item 1 ao 14); e os aspectos somáticos (do item 15 ao 21) – ver anexo A.

Esta escala vai traduzir de uma forma numérica o grau de intensidade depressiva nas vertentes afectiva, cognitiva, motivacional e nos sintomas fisiológicos da depressão. Esta tradução quantitativa é obtida através do somatório dos valores de cada item seleccionado pelo sujeito. Considera-se o sujeito gravemente deprimido se a soma do inventário for igual ou superior a 25. Os valores para cada categoria avaliada pelo teste são:

- [0, 10] - normal;
- [11, 16] – alteração do humor;
- [17, 20] – limite da depressão;
- [21, 30] – depressão moderada;
- [31, 40] – depressão severa;
- > 40 – depressão extrema.

A escala está validada para a versão portuguesa tendo um bom grau de fiabilidade e consistência para a nossa população (Gorestein, 1988; Ribeiro, 2007).

#### Escala de auto-avaliação da Ansiedade de Zung

A escala de auto-avaliação de ansiedade de Zung foi construída por William Zung para quantificar os níveis de ansiedade de sujeitos que apresentavam sintomas ansiosos (Zung, 1971). A escala é de auto preenchimento, constituída no total por 20 questões. Cada questões é pontuada numa de 1 a 4: nenhuma vez ou raramente; algumas vezes; maior parte das vezes; quase sempre. Destas, 15

questões apresentam um nível de ansiedade crescente, e 5 um nível de ansiedade decrescente.

A escala está organizada de modo a avaliar a intensidade da ansiedade em diversas componentes como o humor, cognição, comportamento, estado de alerta, e de sintomas somáticos (ver a Escala no Anexo B).

O total do valor da escala oscila entre 20 e 80, apresentando os seguintes intervalos:

- [20, 44] - ansiedade normal;
- [45, 59] – ansiedade média a moderada;
- [60, 74] – ansiedade forte;
- [75, 80] – ansiedade extrema.

A primeira versão desta escala aferida para a população portuguesa foi em 1988, posteriormente a mesma foi ajustada de modo a aumentar a sua fiabilidade na medição da ansiedade estado (Ribeiro, 2007).

### Procedimento

Este estudo foi realizado no contexto do protocolo das consultas de aconselhamento genético do Centro de Genética Preditiva e Preventiva da Universidade do Porto. Parte de um contexto já estabelecido, em que os dados que utilizamos fazem parte do protocolo multidisciplinar. Aos utentes que iniciam consultas no centro é solicitada a sua participação e autorização do tratamento dos dados para efeitos de estudos de investigação sobre a doença.

Para além disso há também um protocolo específico no que concerne ao teste pré-sintomático (Sequeiros et al., 2005). É feito um acompanhamento multidisciplinar onde cada doente tem três técnicos responsáveis pelo seu processo: um geneticista, um psicólogo e um assistente social. Antes da realização do teste o indivíduo tem uma consulta com cada um dos técnicos. As restantes consultas podem variar consoante a necessidade do utente, mas regra geral é mantido o protocolo das consultas – este está representado no anexo C.

Nas consultas de avaliação psicológica são sempre aplicados os questionários do Inventário de depressão de Beck e a escala de auto-avaliação da Ansiedade de Zung, que fazem parte da bateria de teste a aplicar quando se realizam os testes pré-sintomáticos.

Para o presente estudo apenas utilizámos os dados das primeiras consultas de avaliação psicológica. Como nesta consulta ainda não se sabe o resultado do teste pré-sintomático, uma vez que este é feito posteriormente, fomos obter a informação desta variável numa fase posterior – a da comunicação dos resultados.

Recolhemos a informação sócio-demográfica, tal como os teste de avaliação psicológica, na primeira fase de pré-teste e a informação se é ou não portador de PAF V30M na consulta posterior de comunicação dos resultados.

Para este estudo foi realizada uma base de dados específica para os doentes em risco de PAF que realizaram o teste pré-sintomático e que vieram a ter conhecimento do resultado do teste (existe uma pequena taxa de desistências da primeira consulta até à comunicação dos resultados do teste).

Após a criação da base de dados com a informação necessária ao nosso trabalho, procedeu-se ao seu tratamento estatístico. Para além da estatística descritiva na comparação dos dois grupos (portadores de PAF e não portadores de PAF),

realizámos um teste não paramétrico para comparar os resultados das avaliações psicológicas.

A mediação das variáveis psicológicas de ansiedade e depressão na primeira consulta são independentes do resultado do teste, sendo a hipótese do trabalho que estas serão diferentes caso os sujeitos sejam ou não portadores.

Assim, a nossa hipótese nula a testar será a de que entre o grupo de portadores e não portadores de PAF não existência diferenças significativas nos níveis de depressão e ansiedade.

Para testar a hipótese utilizámos o Mann-Whitney teste. Este aplica-se a variáveis não contínuas e a estudos não paramétricos de comparação entre grupos independentes, como é o caso deste estudo.

## Resultados

### Análise descritiva sócio-demográfica dos grupos em estudo

A amostra em estudo tem uma média de idades de 28 anos, sendo 60% dos sujeitos do sexo feminino. Quanto ao estado civil 57% são solteiros (ver anexo D).

Dentro do grupo dos 196 portadores 118 são mulheres e 78 homens. O estado civil dos portadores é maioritariamente de solteiros com 62%, seguido de 36,2% de casados ou unidos de facto, e 1.5% de divorciados/separados. A média de idades dos portadores é de 25 anos, no entanto 64.8% da amostra tem até 25 anos (ver anexo E).

O grupo de não portadores da doença é composto por 217 sujeitos, sendo 133 mulheres e 84 homens. O estado civil solteiro representa 53.7% deste grupo, estando 42.6% casados ou em união de facto, 2,3% divorciados/casados, e 1.4% são viúvos. Em relação às idades este grupo tem 55.3% dos sujeitos com idade até aos 25 anos, e uma média de idades de 28 anos (ver anexo F).

### Avaliação dos níveis de depressão

A maior parte dos sujeitos, quer dentro do grupo de portadores quer dentro do grupo de não portadores, não apresenta níveis de depressão.

Através da tabela 1 verificamos que o grupo de não portadores é o único a apresentar depressão severa (1%). Nenhum dos grupos tem casos de depressão de extrema.

Resultados do Teste de Beck	Portadores de PAF	Não Portadores de PAF
Sem depressão	80.6%	73.6%
Alteração de humor	11.1%	11.8%
Limite da depressão	3.2%	5.6%
Depressão moderada	4.2%	6.6%
Depressão severa	1%	2.4%
Depressão Extrema	0%	0%

Tabela 1 – Resultados do Inventário de Depressão de Beck

Quanto ao resultado do teste de Mann-Whitney o valor de  $p$  é de 0,271, não se rejeitando portanto a hipótese nula. Nesta amostra em estudo obtivemos uma média de 7 para o valor total do resultado da escala, associado a um desvio padrão de 7.4 (ver anexo G).

### Avaliação dos níveis de ansiedade

Os valores registados para os níveis de intensidade da ansiedade foram maioritariamente dentro do intervalo considerado para a ansiedade normal, isto em ambos os grupos estudados – portadores *versus* não portadores. Foi registada uma pequena percentagem de níveis de ansiedade normais e nenhuma ansiedade no registo de intensidade forte ou extrema (consultar tabela 2).

Resultados do Teste de Zung	Portadores de PAF	Não Portadores de PAF
Ansiedade normal	94.5%	91.8%
Ansiedade média a moderada	5.5%	8.2%
Ansiedade forte	0%	0%
Ansiedade extrema	0%	0%

Tabela 2 – Resultados da Escala de auto-avaliação de ansiedade de Zung

No estudo dos níveis de intensidade da ansiedade obtivemos uma média do valor total do teste de 33.7 (ansiedade normal), e um desvio padrão de 7.3. Ao realizar o teste de Mann-Whitney o valor de p foi de 0.199 (ver anexo H).

## Discussão

No estudo realizado os resultados obtidos na avaliação da depressão sugerem que na amostra seleccionada 80% dos sujeitos que são portadores de PAF estão sem depressão. Enquanto que no grupo de não portadores este valor é ligeiramente inferior, de 73.6%. Apesar do desvio padrão do grupo ser ligeiramente superior à média, dando-nos a conhecer um quadro com uma forte dispersão e heterogeneidade amostra, ao nível percentual não ficamos com duvida que a mesma é em grande maioria ausente de índices de depressão.

O teste de Mann-Whitney no estudo da depressão leva-nos a não rejeitar a hipótese nula:  $p = 0,271$ . Assim, os dois grupos não são estatisticamente significativamente diferentes.

Na avaliação da ansiedade a nossa amostra está quase toda rerepresentada dentro dos valores de ansiedade normal, sem patologia. Apenas 5.5% de indivíduos portadores de PAF tem níveis de ansiedade média a moderada, sendo de 8.2% para os sujeitos não portadores de PAF. Os restantes níveis de ansiedade são nulos na amostra estudada.

Quando comparados os dois grupos verificamos que estes não apresentam diferenças significas entre si,  $p = 0.199$  na aplicação do teste de Mann-Whitney. Deste modo a hipótese de que o nível de ansiedade em situação de pré-teste sintomático é igual para ambos os grupos mantém-se.

Sendo uma situação de teste e avaliação do risco de saúde no sujeitos, seria de esperar que o nível da ansiedade superior ao nível dito normal. No entanto como já outros estudos indicaram que ao avaliar em risco de virem a ser portadores de TTR V30M, os sujeito apresentavam menos ansiedade e mais bem estar quando

comparados com outras amostras de sujeitos em risco de outras doenças (como por exemplo, doenças cardiovasculares ou a diabetes melitus). Leite et all (2002) apontam essencialmente duas explicações: uma atitude defensiva de negação, ou, uma maior resiliência por parte dos doentes - o que também os leva a realizar o teste por iniciativa própria.

Rolim et all (2006) verificaram que os doentes com PAF tem tendência para responder aos questionários de um modo mais favorável e positivo quando comparados com doentes de Hunting ou de Machado-Joseph. Para o facto é apontada a situação de a PAF ser hoje em dia uma doença com tratamento. Salientam contudo que a caracterização dos sujeitos em risco para PAF passará por determinar os factores que os levam a fazer o teste. As expectativas e conhecimento que tem sobre a doença influenciará a percepção da mesma, alterando o estado de humor e predisposição em que os indivíduos vão fazer o teste.

Já Leite (2006) refere o que o facto dos sujeitos manifestarem menos ansiedade pode estar relacionada com a sua familiaridade com a situação. Estas pessoas em risco conviveram habitualmente com a doença, através dos seus familiares portadores, doentes, transplantados e os já falecidos.

Ledo (2002), ao estudar o impacto de um resultado positivo em diferentes intervalos após a comunicação do resultado (3 semanas, 6 meses e 1 ano respectivamente) não encontrou diferenças significativas no grupo, concluindo que o resultado do teste não parece ter impacto (os instrumentos de avaliação forma também o inventario da depressão de Beck e a escala de ansiedade de Zung).

Deste contexto surge a questão da especificidade da amostra de sujeitos em risco a virem a ter PAF, conjuntamente com a hipótese de que os instrumentos que estão a ser utilizados com estes indivíduos não serem os mais adequados em termos das componentes que queremos avaliar.

Provavelmente estaremos perante uma população de risco cujas as características que a tornam específica têm factores de peso relacionados com a convivência que os sujeitos têm da doença na família. Aqui o mandato transgeracional, quer se seja ou não portador desta mutação, terá à partida impacto no modo como se lida com o risco da doença. Por vezes, o não ser portador acarreta mais índices de psicopatologia (Branco et al, 2005), tal como explicado por Lopes e Fleming (1998) para além do indivíduo muitas vezes se ver a si próprio como um espelho do familiar portador da doença, a não doença leva a sentimentos de culpabilização por o familiar ser doente e o próprio não.

O nosso objectivo era o de verificar se a componente genética, da mutação de TTR, podia influenciar directamente o comportamento aumentando os níveis de depressão e a ansiedade. A não confirmação desta situação levanta várias questões, não negando necessariamente uma relação linear de causa efeito, sendo de salientar os seguintes pontos:

- esta pode não ser suficientemente forte para confirmar a nossa hipótese o que significa que a TTR não influencie o comportamento e estados de humor nos humanos;
- só quando a PAF é sintomática é que os níveis de TTR normais poderão ser alterados no organismo provocando o aumento ou diminuição da produção de hormonas (como a noradrenalina) que se reflecte depois na alteração do estados de humor e comportamentos;
- a ausência de produção de TTR em ratos pode ter efeitos diferentes em humanos, seria importante realizar mais estudos com o intuito de compreender a função da TTR para além do seu efeito na doença de Alzheimer; como por exemplo, averiguar os diferentes níveis desta proteína

e quais as quantidades que fazem aumentar a produção de hormonas como a noradrenalina.

Cuenco et all. (2009) no seu recente estudo verifica que a presença de TTR no liquido encefalorraquidiano não é significativamente detectável através de biomarcadores comumente utilizados, descobrindo que utilizando a ressonância magnética os níveis de presença de TTR são outros, obtendo através deste método resultados significativos que demonstra a TTR como responsável de atrofio do hipotálamo na doença de Alzheimer.

A um nível biológico estudos como os de Cuenco et all. (2009) talvez possam ajudar a compreender como a TTR actua ao nível do liquido cefalorraquidiano em doentes portadores de V30M.

Uma vez que esta doença é caracterizada por englobar factores de diferente natureza (genéticos, psicológicos e sociais) proponhamos tentar estudar quais os seus ritmos característicos. Deste modo poderíamos talvez adquirir uma nova compreensão da TTR V30M, senão plausível para de explicar a sua especificidade, seria pelo menos uma tentativas de abrangem os diferentes níveis hierárquicos que lhe são inerentes.

Isto é bastante visível se verificarmos como é que em diferentes regiões a doença evolui e manifesta-se de modo diferente, não é só uma variável inerente (biológica) como a diferença de sexo (nas mulheres é mais tardia a evolução), que explicam as oscilações da PAF (Bittencourt et all., 2004).

Estudar a co-morbidade da mutação TTR V30M com outras doenças quer físicas como psicopatologicas será também um factor a considerar em estudos futuros.

Como principais conclusões do estudo salientamos:

- na mutação TTR V30M as variáveis psicológicas medidas com estes instrumentos não são bons indicadores da sua presença ou ausência;
- valerá a pena em estudos futuros aplicar diferentes escalas de medida, bem como, explorar novas variáveis psicológicas;
- estudos semelhantes noutros grupos de doenças neurodegenerativas, como a doença de Huntington, poderão por comparação ajudar a compreender melhor a especificidade da população dos sujeitos em risco para a PAF 1.

## REFERÊNCIAS

- Adams, D., Samuel, D., Goulon-Goeau, C., Nakazato, M., Costa, P., Feray, C., et al. (2000, July 7) The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain*, 123, 1495-504.
- Andrade, C. (1952). A peculiar form of peripheral neuropathy. Familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of peripheral nerves. *Brain*, 75, 408-427. Becker, E. & Kleinman, A. (1998). Sociosomatics: the contribution of anthropology to psychosomatic medicine. *Psychosomatic Medicine*, LX (4), 389-393.
- Andrade, M.C., Zagalo-Cardoso, J.A., & Fontaine, A.M. (1998). Custos e Benefícios do Diagnóstico Pré-Natal: Construção de uma Escala de Auto-Avaliação. *Progressos em Diagnóstico Prenatal*, 10 (9), 504-511.
- Ando, Y. (2009). Transthyretin: its miracle function and pathogenesis. *The Japanese Journal of Clinical Pathology*, 57 (3), 228-35.
- Beck, A.T., Steer, R.A. & Garbin, M.G. (1988). Psychometric Properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-Five Years of Evaluation. *Clinical Psychology Review* 8:77-100.
- Bittencourt, J.P.L., Couto, C.A., Farias, A.Q., Marchiori, P., Massarollo, P.C., Mies, S. et al. (2002). Results of liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy type 1 in Brazil. *Liver Transplantation*, 8, 34-39.
- Bittencourt, P., Couto, C., Goldberg, A., (2004 Novembro). Aspectos clínicos e terapêuticos da polineuropatia amiloidótica familiar (1st edition). *SIIC Salud*.
- Branco, M., Ledo, S. et al (2005). Emotional experiences and representations associated with the psychological development of pre-symptomatic individual with FAP. *5<sup>th</sup> Meeting on The Psychosocial and Ethical Aspects of Presymptomatic Testing in Late-Onset Neurological Disorders*. Porto: Centro de Genética Preditiva e Preventiva.
- Cashman, J. (2003). *Familial Amyloidotic Polineuropathy*. Scottsdale: Mayo Clinic.
- Coelho, T., Sousa, A., Lourenço, E., & Ramalheira, J. (1994). A study of 159 Portuguese patients with familial amyloid polyneuropathy (FAP) whose parents were both unaffected. *Journal of Medical Genetics*, 31, 293-299.
- Coelho, T. (1996). A Experiência do Aconselhamento Genético na Polineuropatia Amiloidótica Familiar. In J. Sequeiros (Ed.), *O Teste Preditivo da Doença de Machado-Joseph* (pp. 71-77). Porto: UnIGENE, IBMC.

- Coimbra de Matos, A. (1999). Ser único e ter rosto: o binómio resiliente. *Revista Portuguesa de Psicossomática*, 1 (1), 11-21.
- Colaizzi, P.F. (1978). Psychological research as the phenomenologist views it. In R. Vaile, & M. King (Eds.), *Existential Phenomenological Alternatives For Psychology*. New York: Oxford University Press.
- Coutinho, P., Silva, A., Lima, J., & Barbosa, A. (1980). Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. In G.G., Glenner & A., Falcao De Freitas (Eds), *Amyloid and amyloidosis* (p.88-98). Amsterdam: Experta Medica.
- Cuenco K.T., Friedland, R., Baldwin C.T., Guo J., et al (2009). Association of TTR polymorphisms with hippocampal atrophy in Alzheimer disease families. *Neurobiology Aging*, 26.
- Damasio, A. R. (1994). *Descartes error: Emotion, reason, and the human brain*. New York: Avon.
- Drugge, U., Andersson, R., Chizari, F., Danielsson, M., Holmgren, G., Sandgren, O. et al. (1993). Familial amyloidotic polyneuropathy in Sweden: a pedigree analysis. *Journal of Medical Genetics*, 30, 388-392.
- Fleming, M. (1996). Intervenção psicológica na crise: a experiência com a paramiloidose. In J. Sequeiros (Ed.), *O teste pré-sintomático da doença de Machado-Joseph* (pp. 65-70) Porto: UnIGENE, IBMC.
- Fleming, M. & Lopes, A. (2000). Saber ou não saber: Dinâmica e impasses psicológicos na doença genética. *Revista Portuguesa de Psicossomática*, 2 (1), 33-40.
- Fleming, M., Ledo, S., Rocha, J.C., & Sequeiros, J. (2004). Impacto psicológico do teste présintomático na doença de Machado-Joseph. Resultados preliminares. *Arquivos de Medicina*, 18, (1/2), 72-75.
- Gorestein, C. & Andrade, L. (1998). Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 25, 245-253.
- Forsberg, A., Bäckman, L., & Svensson, E. (2002 December). Liver transplant recipients' ability to cope during the first 12 months after transplantation - a prospective study. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, 16(4), 345-352.
- Haynal, A. & Pasini, W. (1984). *Médecine Psychosomatique*. Paris: Masson.
- Herlenius, G., Wilczek, H.E., Larsson, M., & Ericzon, B.G. (2004). Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. *Transplantation*, 77, 64-71.

- Holmgren, G., Costa, P.M., Andersson, C., Asplund, K., Steen, L., Beckman, L., et al. (1994). Geographical distribution of TTR met 30 carriers in northern Sweden: discrepancy between carrier frequency and prevalence rate. *Journal of Medical Genetics*, 31, 351–4.
- Ikeda, S.I., Nakazato, M., Ando, Y., Sobue, G.(2002). Familial transthyretin-type amyloid polyneuropathy in Japan. Clinical and genetic heterogeneity. *Neurology*; 58, 1001-1007.
- Jonsén, E., Athlin, E. & Suhr, O. B. (2000, January). Waiting for a liver transplant: the experience of patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Journal of Clinical Nursing*, 9(1), 63 – 70.
- Keller, P.H. (1997). *La Médecine Psychosomatique en Question – le savoir du malade*. Paris: Éditions Odile Jacob.
- Laurence, J. & Kirmayer, M. D. & Allan Young, P. D. (1998). Culture and somatization: clinical, epidemiological and ethnographic perspectives. *Psychosomatic Medicine*, LX (4), 420-430.
- Lêdo, S. (2002). *O primeiro dia do resto das suas vidas: Alguns aspectos psicológicos da Paramiloidose* (Tese de Mestrado). Lisboa: Instituto Superior de Psicologia Aplicada.
- Leite, A., Sequeiros, J., & Paúl, C. (2002). O bem-estar psicológico em indivíduos de risco para doenças neurológicas hereditárias de aparecimento tardio e controlos. [Psychological well-being in individuals at risk of late onset hereditary neurological diseases and controls]. *Psicologia Saúde & Doenças*, 3(2) 113-118.
- Leite, A. (2006). *Determinantes Psicossociais da Adesão ao Teste Pré-sintomático em Doenças Neurológicas Hereditárias de Aparecimento Tardio*. Tese de Doutoramento apresentada ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.
- Lipsitt, A. (1999). *A Century of Psychosomatic Medicine: Success and Failures*. Congresso Nacional da Sociedade Portuguesa de Psicossomática “Reflexões Sobre Psicossomática.” Ed. Dinis, M.
- Lopes, L. L. (1983). Some thoughts on the psychological concept of risk. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 9, 137–144.
- Lopes, L. L. (1995). Algebra and process in modeling risky choice. In J. R. Busemeyer, R. Hastie, & C.L. Medin (Eds.), *Decision making from a cognitive perspective. The psychology of learning and motivation*. (Vol. 32, p. 177-220). New York: Academic Press.
- Lopes, A. & Fleming, M. (1998). Aspectos psicológicos da polineuropatia amiloidótica familiar: A trama subterrânea intergeraccional. (“Psychological aspects of familial amyloidotic polyneuropathy: the subterranean inter-generational cross threads”) *Brotéria Genética*, XIX (XCIV), 183-192.

- Mendes Pedro, A. (1997). *Teorias e modelos em psicossomática uma nova metodologia para pensar o somático*. Colóquio Internacional de Psicossomática. Ed: I.S.P.A.
- Mendes Pedro, A. (2001). Vigília e Sonho nos Toxicodependentes. In *O Sonho e a Psicossomática*. Lisboa: Dinalivro. (Obra original publicada em 1992).
- Merched, A., Serot, J.M., Visvikis, S., Aguilon, D., Faure, G., Siest, G. (1998). Apolipoprotein E, transthyretin and actin in the CSF of Alzheimer's patients: relation with the senile plaques and cytoskeleton biochemistry. *Mar* 27;425(2):225-8
- Misu, K., Hattori, N., Ando, Y., Ikeda, S., & Sobue, G. (2000). Anticipation in early but not late-onset familial amyloid polyneuropathy in Japan. *Neurology*; 55, 451-452.
- Mota Cardoso, R. (2001). Auto-regulação dos sistemas naturais. *Revista Portuguesa de Psicossomática*, 3, 39-79.
- Murakami, T., Uchino, M., & Ando, M. (1995). Genetic abnormalities and pathogenesis of familial amyloidotic polyneuropathy. *Pathology International*, 45, 1-9.
- Nunes A.F., Saraiva M.J., Sousa M.M. (2005). Transthyretin knockouts are a new mouse model for increased neuropeptide Y. *The FASEB Journal*, express article 10.1096/fj.05-4106fje.
- Plante-Bordeneuve, V., Lalu, T., Misrahi, M., Reilly, M.M., Adams, D., Lacroix, et al. (1998). Genotypic-phenotypic variations in a series of 65 patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*, 51, 708-714
- Planté-Bordeneuve, V., & Said, G. (2000). Transthyretin related familial amyloid polyneuropathy. *Current Opinion in Neurology*; 13, 569-573.
- Prince, M., Stewart, R., Ford, T., Hotopf, M. (2004). *Practical Psychiatric Epidemiology*. Oxford: Oxford University Press.
- Ribeiro, J. L. P. (1999). *Investigação e avaliação em psicologia da saúde*. Lisboa: Climepsi
- Ribeiro, J. L. P. (2007). *Avaliação em Psicologia da Saúde: Instrumentos publicados em potuguês*. Lisboa: Quarteto Editora.
- Rolim, L., Leite, A., Ledo, S., Paneque, M., Sequeiros, J., Fleming, M. (2006). Psychological aspects of pré-symptomatic testing for Machado-Joseph disease and familial amyloid polyneuropathy type I. *Clinical Genetics*; 69, 297-305.
- Sales-Luis, L, Conceicao, I., & de Carvalho, M. (2003, August 10). Clinical and therapeutic implications of presymptomatic gene testing for familial amyloidotic polineuropathy (FAP). *Amyloid:Journal of Protein Folding Disorders*,10(Suppl 1), 26 – 31.

- Sami-Ali (1992). Pensar o somático. In *Imaginário e patologia*. ISPA: Lisboa (obra original publicada em 1987).
- Sami-Ali, (1993). *Corpo real e corpo imaginário*. Porto Alegre: Artes medicas.
- Saraiva, M.J. (1991). Recent advances in the molecular pathology of familial amyloid neuropathy. *Neuromuscular disorders*, 1, 3-6.
- Saraiva, M.J., Munar-Ques, M., Modrego, P., Moreira, P., & Viader-Farre, C. (2003). First Spanish family with familial amyloidotic polyneuropathy associated to TTR Thr49Ile mutation. *Amyloid*, 10(1), 34-35.
- Sequeiros, J., et all (2005). Developing a programme for presymptomatic testing and prenatal diagnosis in Machado-Joseph disease, Huntington disease and familial amyloid neuropathy. *5<sup>th</sup> Meeting on The Psychosocial and Ethical Aspects of Presymptomatic Testing in Late-Onset Neurological Disorders*. Porto: Centro de Genética Preditiva e Preventiva.
- Sequeiros, S., Ledo, S., Branco, M., et all (2006). *Can Psychological Variables Be Useful Biomarkers of Onset in Late-onset Neurological Disorders?* Poster presented at the 8<sup>th</sup> International Congresso Genetics, Sidney, Austrália.
- Sousa, A., Coelho, T., Barros, J., & Sequeiros, J. (1995). Genetic epidemiology of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)-type I in Povoá do Varzim and Vila do Conde (north of Portugal). *American Journal of Medical Genetics*, 60, 512-521.
- Sousa, J. C., Grandela, C., Fernández-Ruiz, F. et all (2004). Transthyretin is involved in depression-like behaviour and exploratory activity. *Journal of Neurochemistry*, 88 (5), 1052 - 1058
- Suhr, O., Danielsson, A., Holmgren, G., Steen, L. (1994). Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *Journal of Internal Medicine*; 235, 479-485.
- Zung, W.W.K. (1971). A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics*, 12, 371-379.

**ANEXOS**

## **Anexo A**

### Inventário de Depressão de Beck



## **Anexo B**

### Escala da Ansiedade de Zung



## **Anexo C**

Protocolo das consultas do Centro de Genética Médica Preditiva  
e Preventiva aquando a realização do teste pré-sintomático



## **ANEXO D**

### Estatística descritiva da amostra















## **Anexo E**

### Estadística descriptiva do grupo de portadores









## **Anexo F**

Estatística descritiva do grupo de não portadores







## **Anexo G**

Teste Mann–Whitney  
- Variável depressão -







## **Anexo H**

Teste Mann-Whitney  
- Variável ansiedade -