

Protocolo Clínico e Diretrizes
Terapêuticas da Polineuropatia
Amiloidótica Familiar

Nº 371
Outubro/2018



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2018 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contraindicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.



Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



APRESENTAÇÃO

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 65ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na 65ª reunião do plenário, realizada nos dias 04 e 05 de abril de 2018, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização do PCDT.

CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública (CP) nº 20 de 2018, referente à proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar, realizada no período de 20/04/2018 a 09/05/2018, recebeu 242 contribuições. Desse total, 238 contribuições foram realizadas por pessoas físicas, sendo principalmente pacientes, familiares e amigos de pacientes. Quanto às contribuições de pessoas jurídicas, uma decorreu de empresa, enquanto que as outras três foram provenientes de sociedade médica e grupos/associação/organização de pacientes. Os participantes da Consulta Pública classificaram o PCDT como muito bom (74%) e bom (18%). Foram sugeridos ajustes de texto e inclusões de referências bibliográficas, as quais foram inseridas no texto do PCDT para auxiliar na clareza e melhor compreensão.

Abaixo as sugestões da Consulta Pública foram agrupadas de modo a esclarecer as opiniões e proposições:

Contribuição	Resposta
Sugestões de inclusão de dados epidemiológicos, critérios de elegibilidade, diagnóstico clínico.	As sugestões pertinentes foram inseridas no texto do PCDT.



Sugestão para inclusão do exame peptídeo natriurético tipo B (BNP) no PCDT.	O exame BNP não está disponível na tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS e, portanto, não foi objeto de estudo neste protocolo. Proposta para avaliação de novos exames podem ser encaminhadas para análise, conforme lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011.
Tratamento para o comprometimento do Sistema Nervoso Central-SNC.	Não há tratamento específico causal para as alterações do SNC até o momento.
Abordagem terapêutica – Tratamento não farmacológico para o transplante de fígado	Foi citada a Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009, que aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.
Algumas contribuições sugeriram a ampliação da indicação do medicamento tafamidis meglumina para pacientes já transplantados, receptores de fígado do paciente com PAF e para pacientes em estágio intermediário (estágio II) da doença.	O relatório embasou-se no público proposto inicialmente, conforme Portaria SCTIE/MS nº 02/2018, de 17 de janeiro de 2018. Desta forma, esta população não contempla os critérios de inclusão deste PCDT.
Os diagnósticos devem ser determinados por Neurologistas e Cardiologistas	A sugestão foi inserida no texto do PCDT.
Maior acesso aos cuidados de suporte ao paciente.	Os cuidados de suporte necessários para os pacientes deste PCDT estão ofertados no âmbito do SUS.
Destacou-se a importância de o paciente ser acompanhado em centros com notória expertise no tema.	Pessoas com doenças raras devem ser acompanhadas em serviços especializados/referência, conforme a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014.

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 14/06/2018 deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 353/2018. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE.



DECISÃO

PORTARIA CONJUNTA Nº 22, DE 2 DE OUTUBRO DE 2018

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a polineuropatia amiloidótica familiar no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando os registros de deliberação nº 320/2017 e nº 353/2018 e os relatórios de recomendação no 339 - Janeiro de 2018 e no 371 - Agosto de 2018, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC); e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar.

Parágrafo único. O Protocolo, objeto deste artigo, que contém o conceito geral da polineuropatia amiloidótica familiar, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-ediretrizes>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.



Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria. Art.

4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

Secretário de Atenção à Saúde

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN

Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR

1. INTRODUÇÃO

As amiloidoses sistêmicas são um grupo de doenças que se caracterizam pelo depósito de substância amiloide nos tecidos⁽¹⁾. As amiloidoses têm como mecanismo fisiopatológico comum a proteotoxicidade de moléculas precursoras aberrantes, devido à mutação, ou outro mecanismo, que se desagregam em formas intermediárias, e finalmente se depositam como fibrilas de amiloide no interstício tecidual. Este depósito causa disfunção de diversos órgãos^(2,3).

Existem diferentes tipos de amiloidoses sistêmicas, entre elas as amiloidoses hereditárias ligadas a proteínas precursoras que sofreram mutação, tais como a transtirretina (TTR)^(1,2,4). A TTR é uma proteína predominantemente sintetizada no fígado (98%) e que tem a função de ser carreadora da tiroxina e do retinol^(5,6). Quando a TTR sofre desestabilização de sua estrutura tetramérica, seja por mutação, no caso das formas hereditárias, ou outro mecanismo, na forma senil, esta última ligada ao depósito tecidual de TTR nativa, há a consequente dissociação em monômeros e deposição tecidual sob a forma de agregados de filamentos amiloides, são as amiloidoses ligadas à TTR^(5,7).

Mutações ligadas à amiloidose do gene da TTR têm herança autossômica dominante⁽⁵⁾. As diferentes mutações geram diferentes idades de início e diferentes apresentações clínicas, permitindo para a maioria das mutações já descritas uma boa correlação genótipo-fenótipo. A mutação mais comum é a p.Val30Met, que promove idade de início geralmente em média aos 30 anos de idade, com polineuropatia marcante^(8,9). Já dentro do espectro de possibilidades de combinações de lesões sistêmicas, a mutação p.Ile122Val leva a um início mais tardio, em torno dos 50 anos, com cardiopatia predominante⁽¹⁰⁻¹²⁾. Entre estes dois extremos, diversas mutações e diferentes fenótipos combinados são encontrados⁽¹³⁾.

As amiloidoses por TTR manifestam-se por meio de dois quadros clínicos principais: a polineuropatia amiloidótica familiar (PAF-TTR) e a cardiomiopatia amiloidótica familiar (CAF-TTR). A presença de um desses quadros, ou da combinação dos mesmos, em presença de disautonomia, em especial em indivíduos com história familiar autossômica dominante, levanta a suspeita clínica de uma amiloidose por TTR⁽¹⁴⁾.

Estudos epidemiológicos no norte de Portugal encontraram uma prevalência de 1/1000 e uma frequência de portador da mutação de 1/538 habitantes. Esta área de Portugal é considerada área endêmica da PAF e nela, a idade média do início é de 33 anos⁽¹⁵⁾. Por outro lado, a idade avançada de início, depois dos 55 anos de idade, foi observada na Suécia, entre outros países⁽¹⁶⁾. Países como Japão e Suécia também são considerados como contendo áreas endêmicas de PAF^(14,17). Em estudo recente que avaliou dados extraídos de casos publicados, observou-se que dos 532 casos únicos identificados distribuídos entre 30 países, o Japão foi o mais frequente (18,6%)⁽¹⁸⁾.

Dados epidemiológicos não estão publicados sobre a população brasileira. Contudo, desde a criação do Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello no HUCFF/UFRJ (CEPARM), em 1984, na Universidade Federal do Rio de Janeiro, observou-se um aumento no número de casos de PAF registrados. De acordo com os dados 102 pacientes com PAF foram, entre 1991 e 2011, subsequentemente avaliados no CEPARM, e destes, 77% eram provenientes do Rio de Janeiro⁽⁹⁾. Adicionalmente, dados referentes à população brasileira inscrita no *Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey* (THAOS) indicaram que dos 160 pacientes incluídos na análise, 91,9% apresentavam mutação p.Val30Met e a mediana da idade do início dos sintomas foi de 32,5 anos⁽¹⁹⁾. Dados similares foram observados na casuística da Universidade de São Paulo (USP)⁽²⁰⁾, publicada em 2005, que caracterizou 44 pacientes brasileiros com PAF-TTR, 26 não-relacionados, com mutação p.Val30Met. Vinte e quatro deles foram submetidos ao transplante hepático⁽²¹⁾. A mediana de idade destes pacientes ao início dos sintomas foi de 32 anos, com idade significativamente maior no sexo feminino quando comparado com masculino (33 versus 27 anos)⁽²⁰⁾.

Em um estudo recente de Lavigne-Moreira *et al.*, 2018⁽²²⁾, que avaliou amostras da população brasileira com mutações em TTR, observou-se que a mutação p.Val30Met foi identificada em 90,6% das amostras



avaliadas, enquanto sete pacientes (4,7%) apresentavam mutações patogênicas não-TTR (p.Aps38Tyr, p.Ile107Val, p.Val71Ala e p.Val122Ile) e outros sete (4,7%) eram portadores de mutações não patogênicas (p.Gly6Ser e p.Thr119Thr).

Nervos periféricos, coração, trato gastrointestinal, rins, sistema nervoso central e os olhos são os tecidos mais acometidos com o depósito de substância amiloide⁽²³⁾.

Nos nervos periféricos, a lesão é do tipo perda de axônios, principalmente aqueles não mielinizados ou com pouca mielina, portanto de pequeno calibre, explicando o quadro clínico que progride desde uma polineuropatia de fibras finas, acometendo a percepção térmica precocemente e a percepção da dor, além de disautonomia, até uma polineuropatia sensitivo e motora completa com fraqueza, atrofia e perda da capacidade deambulatória numa evolução para óbito em média de 10 anos^(14,24).

A cardiopatia também é marcante, havendo alterações na condução cardíaca precocemente, levando a bloqueios de condução e arritmias, necessidade de implantação de marca-passo, e mais tardiamente cardiopatia e disfunção por infiltração miocárdica de amiloide^(14,24).

A função renal é afetada mais tardiamente e a principal manifestação é a síndrome nefrótica com microalbuminúria precoce⁽²⁴⁾.

Os sintomas digestivos constituem um dos aspectos mais relevantes e precoces da clínica da PAF, por sua frequência e intensidade e pela influência negativa que tem no bem-estar dos pacientes. Importantes alterações na motilidade gastrointestinal são a principal justificativa para essas manifestações sendo expressão da disautonomia neurovegetativa. Ocorrem: diarreia, constipação, náusea, vômitos e sensação de plenitude gástrica^(14,24-26).

Com relação às manifestações oculares, observam-se quadros de anisocoria, resposta lenta à luz, ou ausência de resposta pupilar. Os depósitos de amiloide podem ocorrer gerando opacidades do cristalino e do vítreo, geralmente precoces. É frequente a queixa de olho seco por infiltração amiloide das glândulas lacrimais, levando a ceratoconjuntivite^(6,14,24,27).

Destacam-se também as perturbações sexuais e esfinterianas (incontinência gradativa dos esfíncteres urinário e fecal e impotência coeundi) e o emagrecimento, sendo o último uma característica progressiva e importante, habitualmente precoce e constante. Pode estar ligado às manifestações gastrointestinais, má-absorção ou perdas proteicas renais e digestivas. Constitui uma das manifestações de pior prognóstico da doença^(14,25,26,28,29).

Adicionalmente, o estudo retrospectivo de Maia *et al.*, 2014⁽³⁰⁾, indicou um comprometimento clínico do sistema nervoso central em pacientes com PAF, apesar da realização do transplante hepático, sob forma de angiopatia amiloide cerebral, e que surge com o passar do tempo, em média 15 anos após o início da doença. Sinais e sintomas focais do tipo *stroke like*, *enxaqueca like*, crises epiléticas focais e hemorragias cerebrais foram citadas⁽¹⁴⁾.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Cabe ressaltar que este Protocolo visa a estabelecer critérios para o uso de tafamidis meglumina no tratamento da Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF), conforme estabelecido nos itens 4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO e 5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO, não englobando outras estratégias terapêuticas direcionada aos sintomas e órgãos afetados pela amiloidose, à exceção do transplante hepático.

A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 1**.

2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E85.1 – Amiloidose heredofamiliar neuropática



3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da PAF-TTR pode ser consolidado a partir do quadro clínico determinado por especialistas na área de neurologia ou cardiologia, constatação do depósito amiloide, teste genético comprovando a mutação em *TTR* e histórico familiar da doença. Contudo, casos de sintomatologia compatível (sem outra causa demonstrada), DNA com a presença da mutação e sem história familiar conhecida também devem ser considerados⁽³²⁻³⁵⁾. Portanto para o diagnóstico é necessário: DNA com a presença de mutação e sintomatologia compatível⁽³⁸⁻⁴¹⁾.

Clínico:

A ocorrência de polineuropatia sensitivo-motora progressiva periférica e pelo menos um dos sintomas a seguir é sugestiva de PAF-TTR: histórico familiar de neuropatia, disfunção autonômica precoce (por exemplo: disfunção erétil ou hipotensão postural), envolvimento cardíaco (hipertrofia cardíaca, arritmia, bloqueio atrioventricular ou cardiomiopatia), diarreia, constipação, episódios alternados de constipação e diarreia, perda de peso inexplicada, síndrome do túnel do carpo bilateral (especialmente se também está presente em membros da família), anormalidades renais (por exemplo: albuminúria ou azotemia leve) ou opacidade do vítreo. Rápida progressão da doença e falha à resposta ao tratamento com imunomoduladores também são sinais adicionais⁽⁴²⁾.

Recomenda-se também a avaliação dos escores neurológicos funcionais, por meio do *polyneuropathy disability score* (PND) e avaliação sensitivo-motora pelo NIS^(14,35).

Laboratorial:

Para constatação do depósito amiloide, recomenda-se a realização da biópsia do órgão afetado, especialmente a biópsia de glândula salivar ou tecido adiposo (biópsia de pele e partes moles), por serem menos invasivas, ou de nervo ou reto (biópsia de ânus e canal anal), quando necessário. Todos os tecidos obtidos devem ser corados com vermelho-congo e examinados ao microscópio de polarização. É importante ressaltar que resultados negativos não descartam a amiloidose, e que a biópsia é altamente recomendável para determinação do início da doença^(33,34).

O diagnóstico da mutação que confirma a PAF-TTR é feito por meio de testes de DNA, como o sequenciamento completo do gene da *TTR* (identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases), que devem ser utilizados no diagnóstico pré-sintomático e sintomático. O diagnóstico genético tem um papel de destaque e não representa apenas mais um teste. Deve ser usado para detecção de portadores assintomáticos e para confirmação de casos suspeitos com ou sem história familiar^(33,34).

O diagnóstico pré-natal é realizado por amniocentese entre 14 e 16 semanas de gestação⁽³³⁾.

Exames complementares:

Recomenda-se a realização de testes como a eletromiografia com estudos de condução nervosa⁽³⁵⁾.

A avaliação cardíaca deve incluir: eletrocardiograma, ecocardiografia transtorácica, dosagem de troponina e em casos selecionados, ressonância magnética de coração, cintilografia cardíaca com pirofosfato (ou outro marcador específico para a *TTR*) e monitoramento pelo sistema Holter⁽¹⁴⁾.

Recomenda-se ainda o monitoramento da proteinúria e função renal (ureia, creatinina, ácido úrico, taxa de filtração glomerular, proteína em urina de 24 horas).

Diagnóstico diferencial:

O diagnóstico diferencial se faz com outras polineuropatias que afetem predominantemente fibras de pequeno calibre em nervos periféricos, tais como, a hanseníase e o diabetes, que são as mais importantes. Na realidade, qualquer neuropatia de caráter axonal crônico pode ser confundida com a PAF, principalmente quando não há história familiar evidente, ou quando o início é tardio^(14,24,32).

Uma das fontes de diagnóstico incorreto mais comum para a PAF-TTR são as polineuropatia desmielinizantes inflamatórias crônicas (CIDP). Apesar da CIDP serem geralmente caracterizadas por uma neuropatia sensitivo-motora primariamente desmielinizante, uma vez que um extenso dano axonal comprimento-dependente está presente, características eletrofisiológicas de PAF-TTR podem se assemelhar as observadas para CIDP, devido ao dano axonal às fibras nervosas de condução mais rápida ou devido a



desmielinização secundária. Além disso, níveis da proteína TTR no líquido cefalorraquidiano podem estar elevadas em pacientes com PAF-TTR, embora de forma menos acentuada do que o observado para CIDP. Em muitos casos, uma biópsia negativa contribui para o diagnóstico errado⁽³⁶⁾.

Por fim, torna-se fundamental ainda diferenciar a forma hereditária daquela ligada ao depósito de imunoglobulina de cadeia leve e doença hematológica (amiloidose AL) cujo tratamento é totalmente diferente⁽³⁷⁾. O diagnóstico errôneo pode acontecer devido a ocorrência de gamopatia monoclonal em pacientes idosos ou imunomarcção falsa de depósitos amiloides⁽³⁶⁾.

Classificação:

Após o diagnóstico deve ser determinado o estágio da neuropatia e a extensão sistêmica da doença de forma a guiar o curso de tratamento⁽³⁵⁾.

Os três estágios de gravidade da PAF-TTR são classificados de acordo a incapacidade de deambulação do paciente e o grau de assistência necessário⁽³⁵⁾ (**Tabela 1**).

TABELA 1 - Estágio da doença de acordo com a gravidade dos sintomas. Adaptado de Adams, 2016⁽³⁵⁾.

Estágio	Sintomas	PND
Estágio 0	Assintomático	-
Estágio I (Estágio Inicial)	Leve, ambulatorial, sintomas limitados aos membros inferiores.	I. Distúrbios sensitivos nas extremidades, contudo a capacidade de deambulação encontra-se preservada. II. Dificuldade para deambulação, porém sem a necessidade de bengala.
Estágio II (Estágio Intermediário)	Moderado, deterioração neuropática adicional, ambulatorial mas requer assistência.	IIIa. Necessário uma bengala ou muleta para deambulação. IIIb. Necessário duas bengalas ou duas muletas para deambulação.
Estágio III (Estágio Avançado)	Grave, acamado/cadeira de rodas, com fraqueza generalizada.	IV. Paciente confiado à cadeira de rodas ou cama.

PND: *polyneuropathy disability score*.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Este Protocolo destina-se aos pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos de idade, com diagnóstico confirmado de amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com polineuropatia sintomática em estágio inicial (estágio I), conforme item diagnóstico deste Protocolo e, não submetidos a transplante hepático.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes previamente submetidos a transplante hepático por amiloidose associada à TTR, pacientes com hipersensibilidade conhecida ao tafamidis meglumina ou a qualquer outro componente da fórmula, gestantes, lactentes e pacientes em estágio intermediário e avançado da doença (estágio II e III).

6. COMITÊ DE ESPECIALISTAS/CENTRO DE REFERÊNCIA

Pacientes diagnosticados com Polineuropatia Amiloidótica Familiar elegíveis ao tratamento com o tafamidis meglumina devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de Centro de Referência facilita o tratamento em si, bem como o ajuste de doses conforme necessário e o controle de efeitos adversos.



7. TRATAMENTO

O tratamento da PAF-TTR é complexo e requer medidas específicas para o controle da progressão da amiloidogênese sistêmica, além de terapia direcionada aos sintomas e órgãos afetados pela amiloidose⁽³⁸⁾.

7.1 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

O transplante de fígado tem como objetivo prevenir a formação de depósitos amiloides adicionais, pela remoção do principal sítio de produção de qualquer TTR, mutada ou não. Com a substituição do fígado, espera-se que não haja progressão da doença^(33,39).

Pelo fato de não ser uma medida terapêutica curativa das lesões, o transplante deve ser realizado no estágio inicial (estágio I) da doença, antes do aparecimento de lesões extensas que não poderão ser revertidas com este procedimento^(32,40,41).

As indicação, realização e acompanhamento pós-transplante hepático devem-se dar conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente⁽³¹⁾.

7.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO COM TAFAMIDIS MEGLUMINA

O uso de tafamidis meglumina é recomendado para o tratamento da amiloidose associada à TTR em pacientes adultos com PAF sintomática em estágio inicial (estágio I) e não submetidos a transplante hepático por amiloidose associada à TTR⁽⁴²⁾.

Recomenda-se o tratamento com tafamidis meglumina, uma vez que este agente apresentou um satisfatório perfil de segurança além de ser eficaz na estabilização da TTR e redução da progressão da doença⁽⁴³⁻⁴⁵⁾. Para esta população, o uso de tafamidis meglumina também é associado a uma melhora ou manutenção do status nutricional⁽⁴⁶⁾.

Para pacientes com amiloidoses associadas à TTR com mutações que não a p.Val30Met ou p.Val122Ile, o uso de tafamidis meglumina também é recomendado, pois este mostrou-se bem tolerado e eficaz na estabilização da TTR, com melhora do IMC modificado e qualidade de vida dos pacientes⁽⁴⁷⁾.

Os pacientes em uso de tafamidis meglumina devem ser rigorosamente acompanhados em centros de referência e, caso se mostrem não respondedores, deverão ser orientados ao transplante hepático ou outra possibilidade terapêutica.

7.2.1. Fármaco

- Tafamidis meglumina: cápsulas de 20 mg.

7.2.2. Esquema de administração

- Tafamidis meglumina: 20 mg por via oral, uma vez ao dia, ingerida com ou sem alimentos.

Nota 1: Não são necessários ajustes de dose para pacientes idosos (>65 anos), nem para pacientes com comprometimento renal ou comprometimento hepático leve ou moderado⁽⁴⁸⁾.

Nota 2: Tafamidis meglumina não deve ser prescrito para a população pediátrica, uma vez que polineuropatia amiloide associada à TTR não é uma doença presente nesta população⁽⁴⁸⁾.

Nota 3: Tafamidis meglumina não deve ser prescrito a gestantes e lactentes.

7.2.3. TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPTÃO

O tempo de tratamento com tafamidis meglumina deve ser monitorado para avaliação da necessidade de outra terapia, incluindo a realização de transplante de fígado.

Inexistem dados disponíveis sobre o uso de tafamidis meglumina após o transplante hepático⁽⁴⁸⁾.

Gestantes devem descontinuar o tratamento, podendo retomar ao tratamento após a gestação e período de lactação.

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com comprometimento renal ou hepático leve ou moderado⁽⁴⁸⁾. Como tafamidis meglumina não foi avaliado em pacientes com insuficiência hepática grave, é recomendada precaução⁽⁴⁹⁾.

7.2.4. BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Não progressão da neuropatia periférica
- Melhora do *status* nutricional
- Melhora da qualidade de vida



8 MONITORIZAÇÃO

Após o início do tratamento recomenda-se avaliação clínica e laboratorial em até três meses.

Recomendam-se consultas médicas a cada 6 meses (neurologista, cardiologista, nefrologista, nutrólogo e fisioterapeuta) e consulta anual com oftalmologista para avaliação e acompanhamento periódico anual com especial atenção à medida de pressão ocular e avaliação do vítreo. Exames laboratoriais para medir a função renal, cardíaca, hepática, íons, glicemia, eletroforese de proteínas, lipidograma, exame de urina (EAS, creatina e proteína), eletroneuromiografia, eletrocardiograma, holter, ecocardiograma, aferição da pressão arterial e marcadores bioquímicos (troponina) devem ser realizados a cada 6 meses. Deve-se assumir uma frequência maior para pacientes que apresentem progressão da doença ou qualquer outra preocupação.

Após 12 meses de tratamento, pacientes com doença estável devem continuar o uso de tafamidis meglumina. Já os pacientes que apresentarem progressão dos sintomas ou sinais devem ser avaliados para opções alternativas de tratamento, como o transplante hepático.

São reações adversas muito comuns ($\geq 1/10$) durante o uso de tafamidis meglumina: infecção do trato urinário, infecção o vaginal, diarreia e dor abdominal superior⁽⁴⁸⁾.

9 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento. Pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar devem ser atendidos preferencialmente em serviços de atenção especializada em doenças raras, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

É necessário o estabelecimento e manutenção dos serviços especializados ou serviços de referência em doenças raras para o diagnóstico e acompanhamento da doença e para realização de testes pré-sintomáticos para familiares e dispensação dos tratamentos recomendados. Os serviços especializados ou de referência têm de estar capacitados com equipe multiprofissional que abranja neurologista com expertise em doenças neuromusculares e eletrofisiologia, cardiologista, ecocardiografistas, nefrologistas, oftalmologistas, gastroenterologistas, neuropatologistas, hematologistas, geneticistas, fisiatras, especialistas em cintilografia e outros métodos de imagem como a ressonância magnética (RN), nutricionistas, psicólogos e psiquiatras.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

O Ministério da Saúde disponibiliza o Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica (Sistema HÓRUS) e recomenda a sua utilização nas unidades que fazem a distribuição, dispensação e administração do tafamidis meglumina.

Os estados que não utilizam o Sistema HÓRUS e possuem sistema próprio de registro deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição, dispensação e administração do medicamento tafamidis meglumina e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR).

10 Termo de esclarecimento e responsabilidade – TER

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

11 REFERÊNCIAS

1. Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda S-I, et al. A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid*. 2007;14(3):179–83.



2. Cohen AD, Comenzo RL. Systemic light-chain amyloidosis: advances in diagnosis, prognosis, and therapy. *Hematology*. 2010;2010(1):287–94.
3. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003;349:583–96.
4. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, Fallon WMO, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992;79(7):1817–22.
5. Hamilton JA, Benson MD. Transthyretin: a review from a structural perspective. *Cell Mol Life Sci*. 2001;58(10):1491–521.
6. Planté-Bordeneuve V. Update in the diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol*. 2014;261:1227–33.
7. Ando Y, Suhr O. Autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Amyloid*. 1998;5(4):288–300.
8. Conceição I, Carvalho M. Clinical variability in type I familial amyloid polyneuropathy (Val30Met): Comparison between late- and early-onset cases in Portugal. *Muscle Nerve*. 2007;35(1):116–8.
9. Cruz MW. Regional differences and similarities of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) presentation in Brazil. *Amyloid*. 2012;19(Suppl.1):65–7.
10. Jacobson DR, Pastore R, Pool S, Malendowicz S, Kane I, Shivji A, et al. Revised transthyretin Ile 122 allele frequency in African-Americans. *Hum Genet*. 1996;98:236–8.
11. Yamashita T, Hamidi Asl K, Yazaki M, Benson MD. A prospective evaluation of the transthyretin Ile122 allele frequency in an African-American population. *Amyloid*. 2005;12(2):127–30.
12. Hamidi K, Nakamura M, Yamashita T, Benson M. Cardiac amyloidosis associated with the transthyretin Ile122 mutation in a Caucasian family. *Amyloid*. 2001;8(4):263–9.
13. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Gallelli I, Lorenzini M, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: A clinical overview. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(7):398–408.
14. 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.
15. Sousa A, Coelho T, Barros J, Sequeiros J. Genetic epidemiology of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)-type I in Povoia do Varzim and Vila do Conde (North of Portugal). *Am J Med Genet - Neuropsychiatr Genet*. 1995;60:512–21.
16. Holmgren G, Costa PM, Andersson C, Asplund K, Steen L, Beckman L, et al. Geographical distribution of TTR met30 carriers in northern Sweden: discrepancy between carrier frequency and prevalence rate. *J Med Genet*. 1994;31:351–4.
17. Koike H, Misu K, Ikeda S, Ando Y, Nakazato M, Ando E, et al. Type I (transthyretin Met30) familial amyloid polyneuropathy in Japan: early- vs late-onset form. *Arch Neurol*. 2002;59:1771–6.
18. Cruz M, Schmidt H, Botteman MF, Carter JA, Chopra AS, Stewart M, et al. Epidemiological and clinical characteristics of persons with transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a global synthesis of 532 cases. *Amyloid*. 2017;24(Suppl. 1):109–10.
19. Cruz MW, Foguel D, Berensztejn AC, Pedrosa RC, Mundayat R, Ong M-L. The demographic, genetic, and clinical characteristics of Brazilian subjects enrolled in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey. *Amyloid*. 2017;24(Suppl.1):103–4.
20. Bittencourt P, Couto C, Clemente C, Farias A, Palácios S, Mies S, et al. Phenotypic expression of familial amyloid polyneuropathy in Brazil. *Eur J Neurol*. 2005;12(4):289–93.
21. 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.
22. Lavigne-Moreira C, Marques VD, Gonçalves MVM, de Oliveira MF, Tomaselli PJ, Nunez JC, et al. The genetic heterogeneity of hereditary transthyretin amyloidosis in a sample of the Brazilian population. *J Peripher Nerv Syst*. 2018;[Epub ahead of print].
23. Hund E, Linke RP, Willig F, Grau A. Transthyretin-associated neuropathic amyloidosis pathogenesis and treatment. *Neurology*. 2001;56:431–6.
24. Conceição I. Clínica e história natural da polineuropatia amiloidótica familiar. *Sinapse*. 2006;6(Suppl.1):86–90.
25. Saraiva M. Alterações digestivas na Polineuropatia Amiloidótica Familiar. *Sinapse*. 2006;6(Suppl.1):110–9.
26. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB. THAOS: Gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:1–9.
27. Ando E, Ando Y, Okamura R, Uchino M, Ando M, Negi A. Ocular manifestations of familial amyloidotic polyneuropathy type I: long term follow up. *Br J Ophthalmology*. 1997;81:295–8.
28. Fonseca I. Emagrecimento e desnutrição na Polineuropatia Amiloidótica Familiar de tipo português. *Sinapse*. 2006;6(Suppl.1):121–4.
29. Andrade M. Introdução às alterações vésico-esfinterianas na polineuropatia amiloidótica familiar. *Sinapse*. 2006;6(Suppl.1):103–9.
30. Maia LF, Magalhaes R, Freitas J, Taipa R, Pires MM, Osorio H, et al. CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis: clinical, neuropathological and biochemical findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;86(2):159–67.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009: Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes [Internet]. 2009. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html
32. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol*. 2011;10(12):1086–97.
33. Gomes M. Amiloidose familiar por transtirretina TTR Val30Met e os primórdios do Centro de Estudos de Paramiloidose Antonio Rodrigues de Mello. *Rev Bras Neurol*. 2011;47(2):7–21.
34. Said G, Planté-Bordeneuve V. TTR-familial amyloid polyneuropathy--neurological aspects. *Amyloid*. 2012;19(Suppl. 1):25–7.



35. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016;29:S14–26.
36. 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*. 2016;21:5–9.
37. Lobato L. Classificação das Amiloidoses. *Sinapse*. 2006;6(Suppl.1):68–73.
38. Adams D, Samuel D, Slama M. Traitement des neuropathies amyloides héréditaires. *Press Med*. 2012;41(9):793–806.
39. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (CEPARM) [Internet]. Available from: <http://www.ceparm.com/>
40. Suhr O. Impact of liver transplantation on familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) patients’ symptoms and complications. *Amyloid*. 2003;10(Suppl. 1):77–83.
41. 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.
42. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: Tafamidis meglumina no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à proteína transtirretina. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. 43 p.
43. Cruz MW, Amass L, Keohane D, Schwartz J, Li H, Gundapaneni B. Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. *Amyloid*. 2016;23(3):178–83.
44. Coelho T, Maia LF, Martins A, Waddington M. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79:785–92.
45. Coelho T, Maia LF, da Silva AM, Cruz MW, Planté-Bordeneuve V, Suhr OB, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol*. 2013;260(11):2802–14.
46. Suhr OB, Conceição IM, Karayal ON, Mandel FS, Huertas PE, Ericzon B. Post hoc analysis of nutritional status in patients with transthyretin familial amyloid polyneuropathy: impact of tafamidis. *Neurol Ther*. 2014;3(2):101–12.
47. Merlini G, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlini S, et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6(6):1011–20.
48. Laboratórios Pfizer Ltda. Vyndaqel (tafamidis meglumina) [Bula]. São Paulo; 2016. p. 12.
49. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

TAFAMIDIS

Eu, _____ (nome do(a) paciente ou seu responsável), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de tafamidis meglumina, indicado no tratamento da Polineuropatia Amiloidótica Familiar.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- posterga a progressão da neuropatia periférica;;
- melhora a condição nutricional.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos, riscos e precauções:

- medicamento classificado na gestação como fator de risco C (os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, portanto não é recomendado seu uso durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos;

- contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco ou aos componentes da fórmula;
- doentes com problemas hereditários de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

- mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com tafamidis meglumina, e durante um mês após o tratamento, devido à meia-vida prolongada;

- o tafamidis meglumina não deve ser utilizado durante a amamentação, e os dados farmacodinâmicos e toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de tafamidis meglumina no leite; assim não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos e lactentes.

- os efeitos adversos em geral são leves e bem tolerados, sendo os mais comuns são diarreia, dor abdominal e infecção urinária.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

Local:	Data:
Nome do paciente:	
Cartão Nacional de Saúde:	
Nome do responsável legal:	
Documento de identificação do responsável legal:	
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal	



Médico responsável:	CRM:	UF:
 _____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____		

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.



APÊNDICE 1

BUSCA POR EVIDÊNCIAS DAS QUESTÕES DE PESQUISA ESTRUTURADAS PARA O PCDT

Fontes de dados

As bases de dados utilizadas seguiram a hierarquia de prioridade sugerida pela Diretriz para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde⁽⁴⁹⁾. As buscas eletrônicas foram realizadas até junho de 2017 em todas as bases obrigatórias (*The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, LILACS e CRD. Buscas adicionais foram realizadas nas bases Orphanet e NORD, em busca de artigos e relatos de possível interesse.

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

Vocabulário controlado de dados

Na concepção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente.

As estratégias de buscas encontram-se descritas abaixo:

PUBMED

▪ TAFAMIDIS MEGLUMINA

((("Amyloid Neuropathies, Familiar"[Mesh] OR "Amyloid Neuropathy, Familiar" OR "Familial Amyloid Neuropathies" OR "Familial Amyloid Neuropathy" OR "Neuropathies, Familial Amyloid" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidosis" OR "Amyloidoses, Hereditary Neuropathic" OR "Amyloidosis, Hereditary Neuropathic" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidoses" OR "Neuropathic Amyloidoses, Hereditary" OR "Neuropathic Amyloidosis, Hereditary" OR "Familial Amyloid Polyneuropathies" OR "Amyloid Polyneuropathies, Familial" OR "Amyloid Polyneuropathy, Familial" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Polyneuropathies, Familial Amyloid" OR "Polyneuropathy, Familial Amyloid" OR "Amyloid Polyneuropathy, Swiss Type" OR "Swiss Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Type II Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type II" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Portuguese Type" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type I" OR "Familial Portuguese Polyneuritic Amyloidosis" OR "Polyneuritic Amyloidosis, Portuguese" OR "Amyloidoses, Portuguese Polyneuritic" OR "Amyloidosis, Portuguese Polyneuritic" OR "Polyneuritic Amyloidoses, Portuguese" OR "Portuguese Polyneuritic Amyloidoses" OR "Portuguese Polyneuritic Amyloidosis" OR "Portuguese Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type I Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Neuropathy Type 1" OR "Neuropathic Amyloid Syndrome" OR "Amyloid Syndrome, Neuropathic" OR "Amyloid Syndromes, Neuropathic" OR "Neuropathic Amyloid Syndromes" OR "Syndrome, Neuropathic Amyloid" OR "Syndromes, Neuropathic Amyloid" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type VI" OR "Type VI Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Jewish Type" OR "Jewish Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type IV" OR "Type IV Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type V" OR "Finnish Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type V Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Finnish Type" OR "Amyloid Polyneuropathy, British Type" OR "Type III Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type III" OR "Iowa Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Polyneuropathy, Iowa Type" OR "British Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Appalachian Type" OR "Appalachian Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept] OR "Hereditary Amyloidosis, Transthyretin-Related" OR "Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis" OR "Transthyretin Amyloidosis")) AND (("tafamidis" [Supplementary Concept] OR "tafamidis meglumine" OR "FX 1006A" OR "FX1006A" OR "FX-1006A"))

Resultados: 70 títulos.



▪ **TRANSPLANTE DE FÍGADO**

("Amyloid Neuropathies, Familiar"[Mesh] OR "Amyloid Neuropathy, Familiar" OR "Familial Amyloid Neuropathies" OR "Familial Amyloid Neuropathy" OR "Neuropathies, Familiar Amyloid" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidosis" OR "Amyloidoses, Hereditary Neuropathic" OR "Amyloidosis, Hereditary Neuropathic" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidoses" OR "Neuropathic Amyloidoses, Hereditary" OR "Neuropathic Amyloidosis, Hereditary" OR "Familial Amyloid Polyneuropathies" OR "Amyloid Polyneuropathies, Familiar" OR "Amyloid Polyneuropathy, Familiar" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Polyneuropathies, Familiar Amyloid" OR "Polyneuropathy, Familiar Amyloid" OR "Amyloid Polyneuropathy, Swiss Type" OR "Swiss Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Type II Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type II" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Portuguese Type" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type I" OR "Familial Portuguese Polyneuritic Amyloidosis" OR "Polyneuritic Amyloidosis, Portuguese" OR "Amyloidoses, Portuguese Polyneuritic" OR "Amyloidosis, Portuguese Polyneuritic" OR "PolyneuriticAmyloidoses, Portuguese" OR "Portuguese PolyneuriticAmyloidoses" OR "Portuguese Polyneuritic Amyloidosis" OR "Portuguese Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type I Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Neuropathy Type 1" OR "Neuropathic Amyloid Syndrome" OR "Amyloid Syndrome, Neuropathic" OR "Amyloid Syndromes, Neuropathic" OR "Neuropathic Amyloid Syndromes" OR "Syndrome, Neuropathic Amyloid" OR "Syndromes, Neuropathic Amyloid" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type VI" OR "Type VI Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Jewish Type" OR "Jewish Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type IV" OR "Type IV Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type V" OR "Finnish Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type V Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Finnish Type" OR "Amyloid Polyneuropathy, British Type" OR "Type III Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type III" OR "Iowa Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Polyneuropathy, Iowa Type" OR "British Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Appalachian Type" OR "Appalachian Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept] OR "Hereditary Amyloidosis, Transthyretin-Related" OR "Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis" OR "Transthyretin Amyloidosis") AND ("Liver Transplantation"[Mesh] OR "Transplantation, Liver" OR "Liver Transplantations" OR "Transplantations, Liver" OR "Transplantation, Hepatic" OR "Grafting, Liver" OR "Graftings, Liver" OR "Liver Grafting" OR "Liver Graftings" OR "Hepatic Transplantation" OR "Hepatic Transplantations" OR "Transplantations, Hepatic")

Resultados: 740 títulos.

▪ **BIÓPSIA**

((("Amyloid Neuropathies, Familiar"[Mesh] OR "Amyloid Neuropathy, Familiar" OR "Familial Amyloid Neuropathies" OR "Familial Amyloid Neuropathy" OR "Neuropathies, Familiar Amyloid" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidosis" OR "Amyloidoses, Hereditary Neuropathic" OR "Amyloidosis, Hereditary Neuropathic" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidoses" OR "Neuropathic Amyloidoses, Hereditary" OR "Neuropathic Amyloidosis, Hereditary" OR "Familial Amyloid Polyneuropathies" OR "Amyloid Polyneuropathies, Familiar" OR "Amyloid Polyneuropathy, Familiar" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Polyneuropathies, Familiar Amyloid" OR "Polyneuropathy, Familiar Amyloid" OR "Amyloid Polyneuropathy, Swiss Type" OR "Swiss Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Type II Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type II" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Portuguese Type" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type I" OR "Familial Portuguese Polyneuritic Amyloidosis" OR "Polyneuritic Amyloidosis, Portuguese" OR "Amyloidoses, Portuguese Polyneuritic" OR "Amyloidosis, Portuguese Polyneuritic" OR "PolyneuriticAmyloidoses, Portuguese" OR "Portuguese PolyneuriticAmyloidoses" OR "Portuguese Polyneuritic Amyloidosis" OR "Portuguese Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type I Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Neuropathy Type 1" OR "Neuropathic Amyloid Syndrome" OR "Amyloid Syndrome, Neuropathic" OR "Amyloid Syndromes, Neuropathic" OR "Neuropathic Amyloid Syndromes" OR "Syndrome, Neuropathic Amyloid" OR "Syndromes, Neuropathic Amyloid" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type VI" OR "Type VI Familial Amyloid



Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Jewish Type" OR "Jewish Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type IV" OR "Type IV Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type V" OR "Finnish Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type V Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Finnish Type" OR "Amyloid Polyneuropathy, British Type" OR "Type III Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type III" OR "Iowa Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Polyneuropathy, Iowa Type" OR "British Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Appalachian Type" OR "Appalachian Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept] OR "Hereditary Amyloidosis, Transthyretin-Related" OR "Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis" OR "Transthyretin Amyloidosis")) AND (("Congo Red"[Mesh] OR "Red Congo") OR "Biopsy/diagnosis"[Mesh]))

Resultados: 31 títulos.

▪ **TESTE GENÉTICO**

((("Amyloid Neuropathies, Familial"[Mesh] OR "Amyloid Neuropathy, Familial" OR "Familial Amyloid Neuropathies" OR "Familial Amyloid Neuropathy" OR "Neuropathies, Familial Amyloid" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidosis" OR "Amyloidoses, Hereditary Neuropathic" OR "Amyloidosis, Hereditary Neuropathic" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidoses" OR "Neuropathic Amyloidoses, Hereditary" OR "Neuropathic Amyloidosis, Hereditary" OR "Familial Amyloid Polyneuropathies" OR "Amyloid Polyneuropathies, Familial" OR "Amyloid Polyneuropathy, Familial" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Polyneuropathies, Familial Amyloid" OR "Polyneuropathy, Familial Amyloid" OR "Amyloid Polyneuropathy, Swiss Type" OR "Swiss Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Type II Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type II" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Portuguese Type" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type I" OR "Familial Portuguese Polyneuritic Amyloidosis" OR "Polyneuritic Amyloidosis, Portuguese" OR "Amyloidoses, Portuguese Polyneuritic" OR "Amyloidosis, Portuguese Polyneuritic" OR "Polyneuritic Amyloidoses, Portuguese" OR "Portuguese Polyneuritic Amyloidoses" OR "Portuguese Polyneuritic Amyloidosis" OR "Portuguese Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type I Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Neuropathy Type 1" OR "Neuropathic Amyloid Syndrome" OR "Amyloid Syndrome, Neuropathic" OR "Amyloid Syndromes, Neuropathic" OR "Neuropathic Amyloid Syndromes" OR "Syndrome, Neuropathic Amyloid" OR "Syndromes, Neuropathic Amyloid" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type VI" OR "Type VI Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Jewish Type" OR "Jewish Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type IV" OR "Type IV Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type V" OR "Finnish Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type V Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Finnish Type" OR "Amyloid Polyneuropathy, British Type" OR "Type III Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type III" OR "Iowa Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Polyneuropathy, Iowa Type" OR "British Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Appalachian Type" OR "Appalachian Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept] OR "Hereditary Amyloidosis, Transthyretin-Related" OR "Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis" OR "Transthyretin Amyloidosis")) AND (("DNA/diagnostic use"[Mesh]) OR ("Sequence Analysis, DNA"[Mesh] OR "Analyses, DNA Sequence" OR "DNA Sequence Analyses" OR "Sequence Analyses, DNA" OR "Analysis, DNA Sequence" OR "DNA Sequence Analysis" OR "Sequence Determinations, DNA" OR "Determinations, DNA Sequence" OR "Sequence Determination, DNA" OR "DNA Sequence Determinations" OR "DNA Sequencing" OR "Sequencing, DNA" OR "Determination, DNA Sequence" OR "DNA Sequence Determination"))

Resultados: 581 títulos.

LILACS

▪ **TAFAMIDIS MEGLUMINA**

((("Amyloidosis, Familial" OR "Amiloidosis Familiar" OR "Amiloidose Familiar") OR ("Amyloid Neuropathies, Familial" OR "Neuropatías Amiloides Familiares" OR "Neuropatias Amiloides Familiares")) AND ("tafamidis"))



Resultados: 0 títulos.

▪ **TRANSPLANTE DE FÍGADO**

((“Amyloidosis, Familiar” OR “Amiloidosis Familiar” OR “Amiloidose Familiar”) OR (“Amyloid Neuropathies, Familiar” OR “Neuropatías Amiloides Familiares” OR “Neuropatias Amiloides Familiares”)) AND (“Liver transplantation” OR “Transplante de Hígado” OR “Transplante de Fígado”)

Resultados: 3 títulos.

▪ **BIÓPSIA**

((“Amyloidosis, Familiar” OR “Amiloidosis Familiar” OR “Amiloidose Familiar”) OR (“Amyloid Neuropathies, Familiar” OR “Neuropatías Amiloides Familiares” OR “Neuropatias Amiloides Familiares”)) AND (“Biopsy” OR “Biopsia” OR “Biópsia”) OR (“Congo Red” OR “Rojo Congo” OR “Vermelho Congo”))

Resultados: 7 títulos.

▪ **TESTE GENÉTICO**

((“Amyloidosis, Familiar” OR “Amiloidosis Familiar” OR “Amiloidose Familiar”) OR (“Amyloid Neuropathies, Familiar” OR “Neuropatías Amiloides Familiares” OR “Neuropatias Amiloides Familiares”)) AND (“Sequence Analysis, DNA” OR “Análisis de Secuencia de ADN” OR “Análise de Sequência de DNA”)

Resultados: 0 títulos.

CRD

▪ **TAFAMIDIS MEGLUMINA, TRANSPLANTE HEPÁTICO, BIÓPSIA E TESTE GENÉTICO**

Amyloidosis, Familiar

Resultados: 3 títulos.

COCHRANE

▪ **TAFAMIDIS MEGLUMINA**

hereditary amyloidosis AND tafamidis

Resultados: 1 título.

▪ **TRANSPLANTE DE FÍGADO**

hereditary amyloidosis AND liver transplant

Resultados: 2 títulos.

▪ **BIÓPSIA**

hereditary amyloidosis AND biopsy

Resultados: 5 títulos.

▪ **TESTE GENÉTICO**

hereditary amyloidosis AND DNA

Resultados: 2 títulos.

ORPHANET

▪ **TAFAMIDIS MEGLUMINA**

Tafamidis

Resultado: 10 títulos.

▪ **TRANSPLANTE DE FÍGADO**

Transplante hepático

Resultado: 0 títulos.

▪ **BIÓPSIA**

Familial amyloid polyneuropathy

Resultado: 0 títulos.

Transthyretin-related familial amyloid cardiomyopathy

Resultado: 0 títulos

Familial transthyretin-related amyloidosis

Resultado: 0 títulos

▪ **TESTE GENÉTICO**

Familial amyloid polyneuropathy

Resultado: 0 títulos



Transthyretin-related familial amyloid cardiomyopathy Resultado: 0 títulos
Familial transthyretin-related amyloidosis Resultado: 0 títulos
NORD <ul style="list-style-type: none">▪ TAFAMIDIS MEGLUMINA, TRANSPLANTE HEPÁTICO, BIÓPSIA E TESTE GENÉTICO Amyloidosis Resultado: 0 títulos.

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*; NORD: *National Organization for Rare Disorders*.

Critérios de qualidade

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.

SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS

Tafamidis meglumina

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e estudos pragmáticos;
- Envolvendo pacientes adultos, em uso de tafamidis, portadores de amiloidoses hereditárias associadas à TTR (pacientes adultos em estágio inicial (estágio I) e pacientes que aguardam na fila do transplante hepático ou apresentam contraindicação ao procedimento cirúrgico);
- Comparação direta ou indireta com o tratamento padrão ou placebo.

Foram excluídos os seguintes estudos:

- Registros de ensaios clínicos, avaliações econômicas, revisões narrativas, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos, relatos ou séries de casos;
- Estudos com pacientes pediátricos.

Transplante de fígado

Foram incluídos estudos específicos para transplante de fígado que atenderam às seguintes características:

- Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e estudos de mundo real;
- Envolvendo pacientes portadores de amiloidoses hereditárias associadas à TTR;
- Para desfechos clínicos foram considerados apenas estudos com tamanho amostral acima de 20 pacientes e que não tivessem sido realizados em centros participantes do *The Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry* (FAPWRT). Uma vez que o registro engloba dados clínicos de todos os centros cadastrados, optou-se por incluir os resultados referentes ao FAPWRT.

Biópsia

Foram incluídos estudos que avaliaram a acurácia da biópsia de glândula salivar, gordura abdominal, nervo e reto para o diagnóstico de amiloidoses hereditárias associadas à TTR. Biópsia renal, muscular e cardíaca não foram incluídas na revisão.

Teste de DNA

Foram incluídos estudos de acurácia diagnóstica que avaliaram o sequenciamento do DNA para o diagnóstico de amiloidoses hereditárias associadas à TTR.