

Protocolo Clínico e  
Diretrizes Terapêuticas para  
Diagnóstico e Tratamento das  
Amiloidoses Hereditárias  
associadas à Transtirretina

Abril/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](mailto: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, contra-indicação, 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 para Diagnóstico e Tratamento das Amiloidoses Hereditárias Associadas à Transtirretina 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.



## 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 a 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 conseqüente 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)



### **Epidemiologia:**

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)

Não estão disponíveis dados epidemiológicos publicados para 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, entre 1991 e 2011, 102 pacientes com PAF foram 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)

No entanto, o CEPARM identifica cada vez com mais frequência novas mutações tais como a p.Ile107Val e a p.Ile122Val que determinam fenótipo cardiológico precoce levando à ideia de que a amiloidose, em suas diferentes apresentações, é muito subdiagnosticada no Brasil. (9) Atualmente o Brasil já é classificado como área endêmica de PAF para muitos autores. (14) Vale ressaltar que a mutação p.Ile122Val vem sendo identificada em famílias afro descendentes no Brasil. Estes casos cursam com cardiomiopatia infiltrativa e acabam por levar o paciente para a fila do transplante cardíaco. (14) Nos EUA a incidência desta mutação é alta na população Afro descendente (4%). (10,11)

### **Patogênese e carga da doença:**

Nervos periféricos, coração, trato gastrointestinal, rins, sistema nervoso central e os olhos são os tecidos mais lesionados com o depósito de substância amiloide. (20)



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 deambulatoria numa evolução para óbito em média de 10 anos. (14,21)

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. (14,21)

A função renal é afetada mais tardiamente e a principal manifestação é a síndrome nefrótica com microalbuminúria precoce. (21)

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, náuseas, vômitos e sensação de plenitude gástrica. (14,21–23)

Com relação as 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. (6,14,21,24)

Também destacam-se perturbações sexuais e esfínterianas (incontinência gradativa dos esfíncteres urinário e fecal e impotência coeundi) e 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. (14,22,23,25,26)

Adicionalmente, o estudo retrospectivo de Maia *et al.*, 2014 (27), 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 estão citadas. (14)

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

- E85.0 – Amiloidose heredofamiliar não-neuropática
- E85.1 – Amiloidose heredofamiliar neuropática
- E85.2 - Amiloidose heredofamiliar não especificada
- G62.9 - Polineuropatia não especificada
- I42.5- Outras cardiomiopatias restritivas

### **1.2. FINALIDADE DO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS**

Disponibilizar recomendações baseadas nas melhores evidências científicas disponíveis para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com amiloidoses associadas à TTR no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

## **2 – CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE**

### **2.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Este protocolo destina-se aos pacientes dos sexos feminino ou masculino, acima de 18 anos de idade, com diagnóstico provável ou definitivo de PAF-TTR/CAF-TTR (conforme o item de diagnóstico) ou em risco de desenvolverem PAF-TTR/CAF-TTR (portadores da mutação) ou ainda nos casos de neuropatia sensitivo-motora autonômica de evolução crônica de causa não determinada, e nos casos de cardiomiopatia infiltrativa de etiologia desconhecida.



Familiares (primeiro grau ou não) de indivíduos com diagnóstico definitivo (clínico e/ou molecular e/ou anatomopatológico) de PAF-TTR/CAF-TTR são elegíveis para realização dos testes pré-sintomático, com o objetivo da determinação da condição de portador da mutação.

## 2.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo os pacientes com as seguintes contraindicações, de acordo com cada tratamento:

Tafamidis: pacientes previamente submetidos a transplante hepático, pacientes com hipersensibilidade conhecida ao tafamidis ou a qualquer outro componente da fórmula, gestantes, lactentes e pacientes em estágio avançado da doença (estágio III).

Transplante hepático: pacientes em estágio avançado da doença (estágio III), com perda da capacidade de deambulação. Aspectos como: bexiga neurogênica, infecção do trato urinário de repetição, baixo índice de massa corporal (IMC) são critérios a serem discutidos caso a caso.

## SEÇÃO 3 – METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura até junho de 2017 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Buscas adicionais foram realizadas nas bases Orphanet e NORD (*National Organization for Rare Disorders*), 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. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais (Anexo 1).



## SEÇÃO 4 – RESULTADOS

Pacientes com PAF-TTR em estágio inicial da doença (estágio I), sobretudo aqueles com *Neuropathy Impairment Score* (NIS)  $\leq 10$ , recomenda-se o tratamento com tafamidis, 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. (GRADE: evidência de qualidade moderada a favor da tecnologia) (28–30)

Para esta população, o uso de tafamidis também é associado a uma melhora ou manutenção do *status* nutricional. (GRADE: evidência de qualidade moderada a favor da tecnologia) (31)

Recomenda-se ainda o acompanhamento multidisciplinar destes pacientes, a cada seis meses, em centros de referência para determinação dos níveis de progressão. Estes pacientes poderão estar na fila do transplante hepático.

Para pacientes com amiloidoses associadas à TTR com mutações que não a p.Val30Met ou p.Val122Ile, o uso de tafamidis 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. (GRADE: evidência de qualidade moderada a favor da tecnologia) (32)

Para o transplante hepático, especificamente, observou-se que um alto IMC, início precoce da doença (<50 anos de idade), pequena duração da doença antes da realização do transplante, e mutações na TTR p.Val30Met foram considerados fatores independentes significativos de redução na mortalidade. (GRADE: evidência de qualidade alta a favor da tecnologia). (33)

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da PAF-TTR/CAF-TTR pode ser consolidado a partir do quadro clínico, 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. (34–37)



### **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 ventricular 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. (38)

Recomenda-se também a avaliação dos escores neurológicos funcionais, por meio do *polyneuropathy disability score* (PND) e avaliação sensitivo-motora pelo NIS. (14,37)

### **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. (35,36)

O diagnóstico da mutação que determina a PAF-TTR/CAF-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. (35,36)

O diagnóstico pré-natal é realizado por amniocentese entre 14 e 16 semanas de gestação. (35)



### **Exames complementares:**

Recomenda-se a realização de testes como a eletromiografia com estudos de condução nervosa. (37)

A avaliação cardíaca deve incluir: eletrocardiograma, ecocardiografia transtorácica, dosagem de troponina e em casos selecionados, ressonância magnética de coração, cintilografia óssea 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. (14,21,34)

Uma das fontes de diagnóstico incorreto mais comum para a PAF-TTR são as polineuropatia desmielinizantes inflamatórias crônicas (CIDP). Apesar do CIDP ser geralmente caracterizado 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 de proteína 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. (38)

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. (39) O diagnóstico errôneo pode acontecer devido a ocorrência de gamopatia monoclonal em pacientes idosos ou imunomarcção falsa de depósitos amiloides. (38)



### **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. (37)

Os três estágios de gravidade da PAF-TTR são classificados de acordo a incapacidade de deambulação do paciente e o grau de assistência necessário. (37)

**Tabela 1. Estágio da doença de acordo com a gravidade dos sintomas. Adaptado de Adams, 2016.**

(37)

<b>Estágio</b>	<b>Sintomas</b>	<b>PND</b>
<b>Estágio 0</b>	Assintomático	-
<b>Estágio I</b>	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.
<b>Estágio II</b>	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.
<b>Estágio III</b>	Grave, acamado/cadeira de rodas, com fraqueza generalizada.	IV. Paciente confiado à cadeira de rodas ou cama.

PND: *polyneuropathy disability score*.



## **ABORDAGEM TERAPÊUTICA**

O tratamento da PAF-TTR/CAF-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. (40)

## **TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO**

O transplante de fígado tem como objetivo prevenir a formação de depósitos amiloides adicionais, através da 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. (35,41)

Pelo fato de não ser uma medida terapêutica curativa das lesões, o transplante deve ser realizado na fase precoce da doença, antes do aparecimento de lesões extensas que não poderão ser revertidas com este procedimento. (34,42,43)

São indicados ao transplante hepático: pacientes com idade inferior a 65 anos, com duração da doença inferior a 5 anos, capacidade deambulatória preservada, sem insuficiências cardíaca ou renal graves, e sem baixo índice de massa corpórea. (29,34,35,44) Destaca-se que pacientes no estágio I são os principais candidatos ao procedimento. (37)

### Benefícios esperados

- Aumento da sobrevida
- Melhora do status nutricional
- Não progressão da neuropatia

## **TRATAMENTO FARMACOLÓGICO**

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



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.

#### Fármaco

- Tafamidis meglumina: cápsulas de 20 mg.

#### Esquemas de administração

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

Não são necessários ajustes de dose para pacientes idosos (>65 anos), nem para pacientes com comprometimento renal ou comprometimento hepático leve ou moderado. (45)

#### Tempo de tratamento – critérios de interrupção

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

Não existem dados disponíveis sobre o uso de tafamidis meglumina após o transplante hepático. (45)

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

#### Cuidados especiais

Tafamidis meglumina não deve ser prescrito à população pediátrica, uma vez que polineuropatia amiloide associada à TTR não é uma doença presente nesta população. (45)





Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com comprometimento renal ou hepático leve ou moderado. (45) Como tafamidis meglumina não foi avaliado em pacientes com insuficiência hepática grave é recomendada precaução. (45)

Tafamidis meglumina não deve ser prescrito a gestantes e lactentes.

#### Benefícios esperados

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

#### **ACOMPANHAMENTO PÓS TRATAMENTO**

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

Recomenda-se consultas médicas a cada 6 meses (neurologista, cardiologista, nefrologista, nutrólogo e fisioterapeuta) e consulta anual com oftalmologista. 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, enquanto pacientes que apresentarem progressão dos sintomas 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 vaginal, diarreia e dor abdominal superior. (45)



## **GESTÃO E CONTROLE**

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 que 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 cintigrafia e outros métodos de imagem como a RNM, nutricionistas, psicólogos e psiquiatras.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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 BRA, 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 Povoá 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, Berenzstejn 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. Hund E, Linke RP, Willig F, Grau A. Transthyretin-associated neuropathic amyloidosis pathogenesis and treatment. *Neurology.* 2001;56:431–6.
  21. Conceição I. Clínica e história natural da polineuropatia amiloidótica familiar. *Sinapse.* 2006;6(Suppl.1):86–90.
  22. Saraiva M. Alterações digestivas na Polineuropatia Amiloidótica Familiar. *Sinapse.* 2006;6(Suppl.1):110–9.
  23. 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.
  24. 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.
  25. Fonseca I. Emagrecimento e desnutrição na Polineuropatia Amiloidótica Familiar de tipo português. *Sinapse.* 2006;6(Suppl.1):121–4.
  26. Andrade M. Introdução às alterações vésico-esfincterianas na polineuropatia amiloidótica familiar. *Sinapse.* 2006;6(Suppl.1):103–9.
  27. 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.
  28. 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.
  29. Coelho T, Maia LF, Martins A, Waddington M. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology.* 2012;79:785–92.
  30. 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.
  31. 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.
32. 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.
  33. Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, Wijayatunga P, Stangou A, Pena JR, et al. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis: after 20 years still the best therapeutic alternative? *Transplantation.* 2015;99(9):1847–54.
  34. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol.* 2011;10(12):1086–97.
  35. 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.
  36. Said G, Planté-Bordeneuve V. TTR-familial amyloid polyneuropathy--neurological aspects. *Amyloid.* 2012;19(Suppl. 1):25–7.
  37. 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.
  38. 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.
  39. Lobato L. Classificação das Amiloidoses. *Sinapse.* 2006;6(Suppl.1):68–73.
  40. Adams D, Samuel D, Slama M. Traitement des neuropathies amyloides héréditaires. *Press Med.* 2012;41(9):793–806.
  41. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (CEPARM) [Internet]. Available from: <http://www.ceparm.com/>
  42. Suhr O. Impact of liver transplantation on familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) patients’ symptoms and complications. *Amyloid.* 2003;10(Suppl. 1):77–83.
  43. 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.
  44. Cruz MW, Benson MD. A review of tafamidis for the treatment of transthyretin-related amyloidosis. *Neurol Ther.* 2015;4(2):61–79.
  45. Laboratórios Pfizer Ltda. Vyndaquel (tafamidis meglumina) [Bula]. São Paulo; 2016. p. 12.
  46. 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.
  47. STARD Statement. STARD checklist for the reporting of studies of diagnostic accuracy . 2003.



## ANEXO 1- DESCRIÇÃO METODOLÓGICA

### 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. (46) 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 construção 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

```
((("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 "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 ("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 "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 ("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, 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 (("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

((("Amyloidosis, Familiar" OR "Amiloidosis Familiar" OR "Amiloidose Familiar") OR ("Amyloid Neuropathies, Familiar" 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 título.**

##### ▪ 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, TRANSPLANTE HEPÁTICO, BIÓPSIA E TESTE GENÉTICO

Amyloidosis, Familiar

**Resultado: 3 títulos.**

#### COCHRANE



- **TAFAMIDIS**

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**

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

- **TAFAMIDIS, 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.

### ***Avaliação crítica e qualidade da evidência***

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (46), os estudos incluídos na revisão de tafamidis e transplante hepático foram analisados de acordo com cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. Em seguida foram ponderados outros aspectos que pudessem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho, segundo as recomendações do GRADE.

Para os estudos referentes aos testes diagnósticos utilizou-se o *checklist* do *Standards for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy* (STARD), composto de 25 critérios. (47)

## **SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS**

### **Tafamidis**

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, 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 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:

- Metanálises, 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.