



Brasília, DF | Outubro de 2024

Relatório de Recomendação

PROTOCOLOS & DIRETRIZES

Relatório preliminar

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Amiloidoses hereditárias associadas à transtirretina

2024 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.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Marco Legal

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

As diretrizes clínicas devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração desses documentos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para

contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – 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, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencente à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

Apresentação

A proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) é uma demanda que cumpre o Decreto nº 7.508 de 28 de junho de 2011 e as orientações previstas no artigo 26, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O processo de atualização considerou a necessidade de ampliação de escopo e incluir também a cardiomiopatia amiloidótica familiar. Sendo assim, o título e o escopo do presente PCDT mudaram para Amiloidoses hereditárias associadas à transtirretina (TTR). Adicionalmente, tafamidis 61 mg foi incorporado para tratamento da cardiomiopatia por TTR, conforme Portaria SECTICS/MS nº 26/2024.

Esta versão do PCDT aborda os dois quadros clínicos das amiloidoses hereditárias associadas à TTR, a polineuropatia amiloidótica familiar (PAF-TTR) e a cardiomiopatia amiloidótica familiar (CAF-TTR) e visa a estabelecer os critérios diagnósticos, além do tratamento e o monitoramento dos pacientes com esta doença.

Deliberação inicial

Os membros do Comitê de PCDT presentes na 134ª Reunião da Conitec, realizada em 04 de outubro de 2024, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DE AMILOIDOSES HEREDITÁRIAS ASSOCIADAS À TRANSTIRRETINA (TTR)

1. INTRODUÇÃO

As amiloidoses sistêmicas são um grupo de doenças que se caracterizam pelo depósito de substância amiloide nos tecidos¹. 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^{4,5}. Quando a TTR sofre desestabilização de sua estrutura tetramérica, por mutação nas formas hereditárias ou por outro mecanismo na forma senil (essa ligada ao depósito tecidual de TTR nativa), há a consequente dissociação em monômeros e deposição tecidual sob a forma de agregados de filamentos amiloides. Essas são as amiloidoses associadas à TTR^{5,6}.

Variantes gênicas ligadas à amiloidose do gene da TTR têm herança autossômica dominante⁴. Conforme a variante apresentada, o paciente pode desenvolver apresentações clínicas distintas, que surgem em idades diferentes, o que permite uma boa correlação genótipo-fenótipo para a maioria das mutações já descritas. A variante mais prevalente é a p.Val30Met, caracterizada por manifestações que se iniciam, geralmente, aos 30 anos de idade, com polineuropatia marcante. Já a segunda variante mais prevalente é a p.Ser77Tyr⁷⁻¹³.

Dentro do espectro de possibilidades de combinações de lesões sistêmicas, a variante p.Val122Ile caracteriza um início de manifestações mais tardio, em torno de 50 anos, com cardiopatia predominante¹²⁻¹⁴. Entre estes dois extremos, diversas variantes gênicas e diferentes fenótipos combinados são encontrados¹³. Reconhecer a ancestralidade do paciente é relevante, pois pode fornecer uma pista para a variante patogênica específica. A p.Val30Met é mais frequentemente originária de Portugal ou da Suécia, enquanto a p.Val122Ile é originária da África Ocidental^{13,15,16}.

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 associada à disautonomia, levanta a suspeita clínica de

6

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

uma amiloidose por TTR, em especial em indivíduos com história familiar autossômica dominante¹⁷.

Um estudo epidemiológico realizado no norte de Portugal encontrou prevalência de 1/1.000 e uma frequência de portador da variante de 1/538 habitantes. Esta área de Portugal é considerada endêmica da PAF-TTR, onde a idade de início média é de 33 anos¹⁸. Por outro lado, idade avançada de início, depois dos 55 anos de idade, foi observada em outros países, como a Suécia¹⁹. Além de Portugal, Japão e Suécia também possuem áreas endêmicas de PAF^{4,17}.

No Brasil, observou-se um aumento no número de casos de amiloidoses hereditárias associadas à TTR (AH-TTR) registrados desde a criação do Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (CEPARM) no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), em 1984, na Universidade Federal do Rio de Janeiro. De acordo com esses dados, 102 pacientes com PAF-TTR, entre 1991 e 2011, foram avaliados no CEPARM, dos quais 77% eram provenientes do Rio de Janeiro⁹.

Adicionalmente, dados referentes à população brasileira inscrita no *Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey* (THAOS) indicaram que, dos 160 pacientes incluídos na análise, 91,9% apresentavam a variante patogênica p.Val30Met e a mediana da idade do início dos sintomas foi de 32,5 anos¹³. Dados similares foram observados na casuística da Universidade de São Paulo (USP)²⁰ que caracterizou 44 pacientes brasileiros com PAF-TTR, sendo 26 não-relacionados com variante patogênica p. Val30Met e 24, submetidos ao transplante hepático²¹. A mediana de idade destes pacientes, no início dos sintomas, foi de 32 anos, sendo significativamente maior no sexo feminino (33 *versus* 27 anos)²⁰.

Um estudo brasileiro de 2018²², que avaliou amostras da população com variantes patogênicas em TTR, observou que a variante p.Val30Met foi identificada em 90,6% das amostras avaliadas, enquanto sete pacientes (4,7%) apresentavam variantes patogênicas não-TTR (p.Aps38Tyr, p.Ile107Val, p.Val71Ala e p.Val122Ile) e, outros sete (4,7%) eram portadores de variantes não patogênicas (p.Gly6Ser e p.Thr119Thr). Esse estudo retratou o cenário de grande heterogeneidade genética na população brasileira com AH-TTR.

Os tecidos e órgãos mais acometidos com o depósito de substância amiloide são os nervos periféricos, coração, trato gastrointestinal, rins, sistema nervoso central e os olhos⁴. A lesão é do tipo perda de axônios nos nervos periféricos, principalmente naqueles não mielinizados ou com pouca mielina e, portanto, de pequeno calibre. Isso explicaria o quadro clínico, que progride de uma polineuropatia de fibras finas, acometimento precoce da percepção térmica e da percepção da dor, além de disautonomia, até uma polineuropatia sensitivo-motora completa, com fraqueza, atrofia e perda da capacidade deambulatória, com evolução para óbito em 10 anos, em média^{4,10,15,23}. A doença inicia, geralmente, com dor e parestesias nos pés, associadas à dor distal em membros inferiores e perda sensorio-térmica, seguida de perda tátil leve e hipo/arreflexia de tornozelo. Geralmente, os pacientes começam com sintomas motores após uma história de

hipoestesia por 2 anos. Após 4 a 5 anos de evolução, os sintomas sensoriais começam nas mãos^{6,15,24}.

A cardiopatia também é marcante, havendo alterações precoces na condução cardíaca, causando bloqueios de condução e arritmias, necessidade de implantação de marca-passo e, mais tardiamente, cardiopatia e disfunção por infiltração miocárdica de amiloide^{16,23,24}. Dentre as alterações do ritmo cardíaco, a fibrilação atrial é mais prevalente em pacientes com CAF-TTR, assim como os bloqueios atrioventriculares¹⁶. Nos casos de fenótipo neurológico, a progressão da neuropatia leva à incapacidade sensitivo-motora, embora a mortalidade seja mais relacionada ao comprometimento cardíaco^{16,25}.

A função renal é afetada tardiamente e a principal manifestação é a síndrome nefrótica com microalbuminúria precoce^{4,23}. O envolvimento renal com falência renal progressiva pode ser observado em até um terço dos pacientes descendentes de portugueses que tiveram início precoce da sua doença²⁶. Entretanto, disfunção renal grave raramente ocorre em indivíduos com a forma tardia da AH-TTR⁴.

Os sintomas digestivos constituem um dos aspectos mais relevantes e precoces da clínica da AH-TTR, por sua frequência, intensidade e influência negativa no bem-estar dos pacientes. Alterações importantes na motilidade gastrointestinal são a principal justificativa para essas manifestações, sendo expressão da disautonomia neurovegetativa. Podem ocorrer diarreia, constipação, náuseas, vômitos e sensação de plenitude com esvaziamento gástrico tardio^{4,13,23,24,27}.

Com relação às manifestações oculares, observam-se quadros de anisocoria, resposta lenta à luz ou ausência de resposta pupilar²⁸ e a queixa de olho seco por infiltração amiloide das glândulas lacrimais, levando à ceratoconjuntivite é frequente^{23,28}. Podem ocorrer depósitos de amiloide, com opacidades do cristalino e do vítreo, geralmente precoces, além de glaucoma e angiopatia ocular amiloide^{4,28}. Destacam-se também as perturbações sexuais e esfinterianas, com incontinência dos esfíncteres urinário e fecal e disfunção erétil. O emagrecimento é uma característica importante, habitualmente precoce e constante. Pode estar ligado às manifestações gastrointestinais, má-absorção ou perdas proteicas renais e digestivas, constituindo uma das manifestações de pior prognóstico da doença^{4,29,30}.

Um estudo retrospectivo de 2014³¹ indicou um comprometimento clínico do sistema nervoso central (SNC) em pacientes com AH-TTR, apesar da realização do transplante hepático, sob a forma de angiopatia amiloide cerebral, 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, hemorragias cerebrais e declínio cognitivo foram citados^{4,15,31}. Pacientes com AH-TTR com variantes não-Val30Met também podem apresentar um fenótipo raro de amiloidose oculoleptomeningea e, no início do curso da doença, sintomas proeminentes oculares e do SNC. Quatorze variantes foram descritas com esse

fenótipo³². Recentemente, um paciente com a variante p.Tyr69His no gene *TTR* foi relatado no Brasil^{15,33}.

Não há tratamento curativo para as AH-TTR e a conduta envolve acompanhamento por equipe multidisciplinar e inclui intervenções como fisioterapia, cirurgias, como o transplante hepático e terapia medicamentosa^{4,34}.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. Este PCDT visa a definir critérios de diagnóstico, acompanhamento e tratamento de pacientes com AH-TTR.

2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). O GRADE classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto). Uma descrição mais detalhada da metodologia utilizada para a atualização deste Protocolo está disponível no Apêndice 1. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no Apêndice 2.

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

- E85.1 Amiloidose heredofamiliar neuropática.

4. DIAGNÓSTICO

4.1. Diagnóstico Clínico

4.1.1. Polineuropatia amiloidótica familiar por TTR (PAF-TTR)

A ocorrência de polineuropatia sensitivo-motora progressiva periférica e pelo menos um dos sintomas a seguir é sugestiva de PAF-TTR¹⁵:

9

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

- histórico familiar de neuropatia;
- disfunção autonômica precoce: disfunção erétil ou hipotensão postural, por exemplo;
 - envolvimento cardíaco: cardiomiopatia, hipertrofia, bloqueio atrioventricular e arritmia;
 - alterações gastrointestinais: diarreia, constipação com episódios de alternância e perda de peso inexplicada;
 - síndrome do túnel do carpo bilateral, especialmente se outros membros da família também a apresentarem;
 - anormalidades renais (albuminúria ou azotemia leve, por exemplo); ou
 - opacidade do vítreo.

Rápida progressão da doença e falha à resposta ao tratamento com imunomoduladores são sinais adicionais¹⁵. Recomenda-se, também, a avaliação dos escores neurológicos funcionais por meio do *polyneuropathy disability score* (PND) e avaliação sensitivo-motora pelo *neuropathy impairment score* (NIS)³⁹.

A confirmação do diagnóstico é a presença de variante patogênica no gene *TTR* acompanhada de sintomatologia compatível^{15,39-41}.

4.1.2. Cardiomiopatia amiloidótica familiar por TTR (CAF-TTR)

A ocorrência de manifestações de insuficiência cardíaca, combinada com os sintomas a seguir, é sugestiva de CAF-TTR¹⁶:

- insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada (ICFEp), particularmente em homens idosos (acima de 65 anos);
- Bloqueio atrioventricular (AV) inexplicado com implante prévio de marca-passo;
- Miocardiopatia hipertrófica iniciada tardiamente (após 60 anos) com padrão assimétrico;
 - Síndrome do túnel do carpo bilateral, estenose do canal vertebral, ruptura do tendão do bíceps;
 - Polineuropatia sensorial-motora não explicada, como parestesia, dor neuropática, fraqueza;
 - Disfunção autonômica, com hipotensão postural, diarreia pós-prandial alternando com constipação, disfunção erétil;
 - Opacidade vítrea e alterações pupilares;

- História familiar de polineuropatia ou miocardiopatia.

A confirmação do diagnóstico é a presença de variante patogênica no gene *TTR* acompanhada de sintomatologia compatível^{16,39-41}.

4.2. Diagnóstico laboratorial

Para constatação do depósito amiloide, recomenda-se a realização da biópsia do órgão afetado, especialmente de glândula salivar ou tecido adiposo (pele e partes moles), por serem menos invasivas ou biópsia de nervo ou reto (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 recomendável para determinar o início da doença¹⁵.

4.3. Diagnóstico genético

O diagnóstico da variante patogênica que confirma a AH-TTR é feito por meio de testes de DNA, como o sequenciamento completo do gene *TTR* com identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases, que devem ser utilizados no diagnóstico de pacientes pré-sintomáticos e sintomáticos^{4,15}.

O diagnóstico genético tem um papel de destaque, devendo ser usado para detecção de portadores assintomáticos, com adequado aconselhamento genético e para confirmação de casos suspeitos, com ou sem história familiar¹⁵.

4.4. Exames complementares

Devem ser realizados exames complementares, como a eletromiografia com estudos de condução nervosa^{15,40}. A avaliação cardíaca deve incluir eletrocardiograma, ecocardiografia transtorácica, dosagem de troponina e, em

11

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

alguns casos, ressonância magnética de coração, cintilografia cardíaca com pirofosfato (ou outro marcador específico para a TTR) e monitoramento pelo sistema Holter³⁹, além do monitoramento da proteinúria e função renal (ureia, creatinina, ácido úrico, taxa de filtração glomerular, proteína em urina de 24 horas)^{15,40}.

4.5. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial é feito com outras polineuropatias que afetem, predominantemente, fibras de pequeno calibre em nervos periféricos, tais como, hanseníase e diabetes, que são as mais importantes. De fato, qualquer neuropatia de caráter axonal crônico pode ser confundida com a PAF-TTR, principalmente quando não há história familiar evidente ou quando o início é tardio^{4,6,24,25}.

Uma das fontes de diagnóstico incorreto mais comum para a PAF-TTR são as polineuropatias desmielinizantes inflamatórias crônicas (PDIC)^{4,15}. Apesar das PDIC 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 às observadas para PDIC, devido ao dano axonal na condução mais rápida ou à desmielinização secundária. Além disso, níveis da proteína TTR no líquido cefalorraquidiano podem estar elevadas em pacientes com PAF-TTR, embora de forma menos acentuada na PDIC. Em muitos casos, uma biópsia negativa contribui para o diagnóstico errado. Uma forma importante de considerar PAF-TTR como diagnóstico em um paciente inicialmente classificado como PDIC é a falta de resposta aos tratamentos imunomoduladores e/ou imunossupressores.¹⁵

Por fim, torna-se fundamental diferenciar a forma hereditária daquela ligada ao depósito de imunoglobulina de cadeia leve e doença hematológica, cujo tratamento é muito diferente^{2,4,15}. O diagnóstico errôneo pode acontecer devido à ocorrência de gamopatia monoclonal em pacientes idosos ou imunomarcção falsa de depósitos amiloides¹⁵.

4.6. Classificação clínica

Após o diagnóstico, o estágio da neuropatia e a extensão sistêmica da doença devem ser determinados, de forma a guiar o curso de tratamento¹⁵. Os estágios de gravidade da PAF-TTR são determinados pela incapacidade de deambulação do paciente e o grau de assistência necessário. São utilizadas duas classificações: uma clássica em três estágios, proposta por Coutinho et al.⁴² e o escore de incapacidade da neuropatia periférica modificado (mPND da sigla em inglês *modified peripheral neuropathy disability score*)²⁴ (**Quadro 1**).

Quadro 1 - Estágio da doença de acordo com a gravidade dos sintomas.

Estágios de Coutinho	Estágios mPND
Estágio I (estágio inicial): neuropatia sensorial e motora limitada aos membros inferiores. Comprometimento motor leve. Deambulação sem auxílio.	Estágio I: distúrbios sensoriais, mas capacidade de locomoção preservada (sem comprometimento motor).
	Estágio II: dificuldade para andar, mas não há necessidade de auxílio para marcha.
Estágio II (estágio intermediário): é necessário auxílio para marcha. A neuropatia progride para membros superiores e tronco. Amiotrofia em membros superiores e inferiores. Comprometimento motor moderado.	Estágio IIIa: é necessária uma bengala ou muleta para caminhar.
	Estágio IIIb: são necessárias duas bengalas, duas muletas ou um andador para caminhar.
Estágio III (estágio avançado): estágio terminal, acamado ou em cadeira de rodas. Neuropatia sensorial, motora e autonômica grave em todos os membros.	Estágio IV: paciente confinado a uma cadeira de rodas ou cama.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos nesse PCDT pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos de idade, com diagnóstico confirmado de amiloidose associada à TTR, independentemente das suas manifestações clínicas e do estágio da doença.

Adicionalmente, para uso de tafamidis meglumina 20 mg, os pacientes devem apresentar polineuropatia sintomática em estágio inicial (estágio I) e não terem sido submetidos à transplante hepático;

Adicionalmente, para uso de tafamidis 61 mg, os pacientes devem apresentar cardiomiopatia associada à TTR, classe NYHA II ou III e idade acima de 60 anos.

Serão elegíveis para o transplante os pacientes com doador identificado; em condições clínicas para o transplante; e em idade compatível com o transplante hepático, conforme o vigente Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que apresentem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação a medicamento neste Protocolo deverão ser excluídos ao uso do respectivo medicamento preconizado.

Em relação ao uso de tafamidis, adicionalmente, serão excluídas gestantes e lactantes.

Pacientes em uso de tafamidis meglumina estão excluídos do uso de tafamidis. Do mesmo modo, pacientes em uso de tafamidis estão excluídos do uso de tafamidis meglumina.

7. CASOS ESPECIAIS

Os pacientes que já se encontrarem em tratamento com tafamidis 61 mg quando da publicação deste PCDT deverão ser reavaliados quanto aos critérios de inclusão e exclusão neste Protocolo.

8. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O tratamento das AH-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^{4,15,16}. O atendimento dos pacientes com AH-TTR envolve equipe multidisciplinar^{15,16} e o tratamento com o medicamento tafamidis, conforme critérios de inclusão, e o transplante hepático.

É crucial que a equipe multiprofissional acompanhe continuamente o paciente, monitorando a evolução da doença, fornecendo orientação à família, realizando os encaminhamentos aos especialistas, conforme necessário e coordenando o atendimento integral ao paciente.

Além disso, é importante que pacientes e familiares sejam orientados acerca da doença e suas possíveis complicações e riscos, também com auxílio de um relatório escrito. Os pacientes também devem ser informados de que, em caso de emergência, o médico assistente deve ser comunicado e receber cópia do relatório médico com informações sobre a condição crônica do paciente.

8.1. Tratamento não medicamentoso

Como se trata de uma doença crônica, multissistêmica e progressiva, os pacientes com AH-TTR e suas famílias requerem, geralmente, apoio psicológico e social a partir do diagnóstico da doença^{15,16}.

O aconselhamento genético deve ser oferecido a todas as famílias e aos pacientes, visando a fornecer informações sobre *status* genético, diagnóstico pré-natal e chance de recorrência. As AH-TTR são de padrão autossômico dominante, sendo assim, a chance de um indivíduo heterozigoto afetado por AH-TTR ter um filho, independente do sexo, com a condição é de 50%⁴. Um teste preditivo, ou seja, aquele realizado em familiar assintomático de um portador da condição genética, pode ser feito em indivíduos adultos, mediante adequado processo de aconselhamento genético⁴. É importante que uma equipe multidisciplinar acompanhe o paciente, sugerindo-se a inclusão, além da equipe médica de multiespecialidades, nutricionistas, psicólogos, fisioterapeutas e enfermeiros¹⁵.

O transplante hepático 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^{6,21}.

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^{15,46,47}.

O depósito de TTR pode seguir após o transplante hepático, com progressão das manifestações cardíacas⁴⁸. Assim, uma outra possibilidade pode ser o transplante combinado fígado-coração, com aparente melhor prognóstico do que o transplante isolado de apenas um desses órgãos⁴⁹. No entanto, considerando a pouca disponibilidade de órgãos e os riscos associados ao procedimento, o uso de medicamentos que bloqueiem a síntese hepática de TTR é a estratégia mais utilizada¹⁶.

A indicação, realização e acompanhamento pós-transplante hepático devem seguir o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente⁵⁰.

8.2. Tratamento medicamentoso

O uso de tafamidis meglumina 20 mg é recomendado para o tratamento da AH-TTR em pacientes adultos com PAF-TTR sintomática em estágio inicial (estágio I) e não submetidos à transplante hepático³⁴, uma vez que apresentou perfil satisfatório de segurança, eficácia na estabilização da TTR e na redução da progressão da doença⁵¹⁻⁵³. Para essa população, seu uso também está associado à manutenção e até melhora do estado nutricional⁵⁴.

Em pacientes com AH-TTR, com variantes patogênicas que não a p.Val30Met ou p.Val122Ile, o medicamento foi bem tolerado e eficaz na estabilização da TTR, com melhora do índice de massa corporal (IMC) modificado e da qualidade de vida dos pacientes⁵⁵. Os pacientes em uso do medicamento

devem ser acompanhados em centros de referência e, caso se mostrem não respondedores, deverão ser encaminhados ao transplante hepático, se aplicável.

O tafamidis 61 mg é recomendado para o tratamento de pacientes com CAF-TTR, classe NYHA II ou III e idade acima de 60 anos, pois atua como estabilizador da TTR e retarda o depósito cardíaco. Seu uso resultou em redução na mortalidade e na taxa de hospitalizações relacionadas às questões cardiovasculares⁴⁰.

Os medicamentos inotersena e patisirana foram avaliados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), conforme relatórios técnicos números 799 (Portaria SECTICS/MS nº24/2023)⁵⁶ e 800 (Portaria SECTICS/MS nº58/2023)⁵⁷, com recomendação final de não incorporação. Portanto, o uso destes medicamentos não é preconizado neste PCDT.

8.2.1. Medicamento

- Tafamidis meglumina: cápsulas de 20 mg;
- Tafamidis: cápsulas de 61 mg.

8.2.2. Esquema de administração

Tafamidis meglumina:

Para tratamento de pacientes com PAF, tafamidis meglumina 20 mg por via oral (VO), uma vez ao dia, ingerida com ou sem alimentos. Não são necessários ajustes de dose para pacientes idosos (acima de 65 anos), nem para pacientes com comprometimento renal ou comprometimento hepático leve ou moderado⁴⁴. O medicamento não deve ser prescrito para a população pediátrica, uma vez que PAF- TTR não é uma doença presente nesta população⁴⁴, nem para gestantes e lactantes⁴³;

Tafamidis:

Para tratamento de pacientes com CAF, tafamidis 61 mg por VO, uma vez ao dia.

Nota: Por serem medicamentos diferentes, é importante ressaltar que tafamidis e tafamidis meglumina não são intercambiáveis por mg.

8.2.3. Eventos adversos

Os eventos adversos em geral são leves e bem tolerados. Os mais comuns são diarreia, dor abdominal, infecção urinária e infecção vaginal^{43,44}. Tafamidis contém sorbitol, portanto, pacientes com problemas hereditários de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento⁴⁴.

8.2.4. Critérios de interrupção

O tempo de tratamento com tafamidis deve ser monitorado para avaliação da necessidade de outra terapia, incluindo a realização de transplante hepático⁴⁴. Gestantes devem descontinuar o tratamento, podendo retomar após a gestação e período de lactação⁴⁴. Como o medicamento não foi avaliado em pacientes com insuficiência hepática grave, é recomendada precaução no seu uso por essa população⁴⁴.

Os critérios de interrupção do tratamento devem ser apresentados de forma clara ao paciente quando o medicamento estiver sendo considerado e antes de iniciar seu uso. Durante o acompanhamento clínico do paciente em tratamento medicamentoso, os parâmetros de resposta terapêutica (incluindo as avaliações clínicas e laboratoriais conforme Quadro 2 deste PCDT) deverão ser avaliados periodicamente e discutidos com o paciente. No caso de interrupção por falha de adesão, recomenda-se que o paciente seja incentivado à adesão e, caso haja comprometimento explícito de seguimento das recomendações médicas, o paciente poderá retornar ao tratamento.

8.2.5. Tratamento em populações específicas

Os dados disponíveis em humanos são ainda limitados para avaliar o uso em mulheres grávidas. Na dose de 20 mg/dia ou 80mg/dia, não foram identificados quaisquer riscos associados ao medicamento para defeitos congênitos graves, aborto espontâneo ou resultados maternos ou fetais adversos. Entretanto, com base em estudos em animais, este medicamento pode causar danos fetais (com doses nove vezes maior do que a dose máxima recomendada em humanos). Não há estudos controlados conduzidos em gestações humanas⁴³.

Não há dados específicos sobre o uso em humanos durante a lactação. O medicamento é excretado no leite em estudos com animais. A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em pacientes pediátricos⁴³.

Não houve efeitos de tafamidis na fertilidade, no desempenho reprodutivo ou no comportamento de acasalamento em ratos em qualquer dose⁴⁴. Sendo assim, o uso de tafamidis não é recomendado durante a gestação e a lactação⁴⁴.

9. MONITORAMENTO

Após o início do tratamento, recomenda-se avaliação clínica e laboratorial em até três meses. O paciente deve ser acompanhado por equipe multiprofissional, preferencialmente incluindo nutrólogo e fisioterapeuta, neurologista, cardiologista, nefrologista, além de coleta de dados de IMC e anamnese completa semestrais. Ainda, o paciente deve ser avaliado anualmente por oftalmologista para acompanhamento, com especial atenção à medida de pressão ocular e avaliação do vítreo.

O cuidado do paciente deve ocorrer em Centro de Referência (CR), sempre que possível, por ser um serviço com equipe multidisciplinar integrada de especialistas⁴⁵, assegurando o adequado diagnóstico e acompanhamento.

Exames laboratoriais para medir a função renal, cardíaca, hepática, eletrólitos, glicemia, eletroforese de proteínas, lipidograma, exame de urina (EAS - Elementos Anormais do Sedimento), creatinina 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. Já os pacientes que apresentarem progressão dos sinais ou sintomas devem ser avaliados para opções alternativas de tratamento, como o transplante hepático.

O médico assistente deve solicitar, periodicamente, informações sobre outros membros afetados da família ou avaliá-los. Também deve avaliar se o paciente e sua família têm uma boa compreensão da doença e dos riscos reprodutivos, fornecendo ou encaminhando para orientação e aconselhamento genético adicionais, sempre que aplicável.

O **Quadro 2** apresenta as avaliações para o acompanhamento de pacientes com AH-TTR, definindo períodos mínimos para aquelas avaliações que têm por objetivo detectar a eficácia e segurança da terapia medicamentosa. A periodicidade das demais avaliações deve ocorrer conforme critério do médico assistente. O seguimento de pacientes submetidos a transplante hepático deve seguir a conduta adotada pelo centro transplantador.

Quadro 2 - Avaliações para seguimento clínico dos pacientes com AH-TTR

Avaliações	Avaliação inicial	A cada 6 meses	A cada 12 meses
Análise genética específica	X		
História médica	X	X	
Aconselhamento genético	X		
Determinação da adesão ao acompanhamento/tratamento		X	
Avaliação nutricional (peso/altura/IMC)	X	X	
Avaliação de Sinais Vitais	X	X	
Aplicação de questionário de qualidade de vida validado	X		X
AVALIAÇÃO LABORATORIAL [função renal, hepática, íons, glicemia, eletroforese de proteínas, lipidograma, exame de urina (EAS, creatinina e proteína)]	X	X	
AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA			
- Exame neurológico clínico [incluir escalas como <i>polyneuropathy disability score</i> (PND) e avaliação sensitivo-motora pelo	X	X	

Avaliações	Avaliação inicial	A cada 6 meses	A cada 12 meses
<i>neuropathy impairment score (NIS)</i>			
- Eletroneuromiografia	X	X	
AVALIAÇÃO CARDIOLÓGICA			
- Eletrocardiograma	X	X	
- Ecocardiograma	X	X	
- Holter	X	X	
- Laboratório (troponina)	X	X	
AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA (pressão ocular e avaliação do vítreo)	X		X

* Para pacientes em tratamento específico. As demais avaliações devem ser realizadas em períodos determinados pelo médico assistente.

Legenda: IMC= Índice de Massa Corpórea; EAS (Elementos Anormais do Sedimento)

10. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste PCDT, a duração e a monitorização do tratamento bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso do medicamento.

O tratamento das AH-TTR deve ser feito por equipe em serviços especializados ou de referência em doenças raras, para fins de diagnóstico e de acompanhamento dos pacientes e de suas famílias e realização de testes pré-sintomáticos para familiares. Como o controle da doença exige experiência e familiaridade com manifestações clínicas associadas, convém que o médico responsável tenha experiência e seja treinado nessa atividade.

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, nutricionistas, psicólogos e psiquiatras.

Cabe destacar que, sempre que possível, o atendimento da pessoa com AH-TTR deve ocorrer por equipe multiprofissional, possibilitando o desenvolvimento de Projeto Terapêutico Singular (PTS) e a adoção de terapias de apoio, conforme sua necessidade funcional e as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde (SUS).

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

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação dos medicamentos 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), conforme as normativas vigentes.

A indicação de transplante deve observar o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente e as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

Os receptores submetidos a transplante originários dos próprios hospitais transplantadores, neles devem continuar sendo assistidos e acompanhados. Os demais receptores transplantados deverão, efetivada a alta do hospital transplantador, ser devidamente reencaminhados aos seus hospitais de origem, para a continuidade da assistência e acompanhamento. A comunicação entre os hospitais deve ser mantida de modo que o hospital solicitante conte, sempre que necessário, com a orientação do hospital transplantador e este, com as informações atualizadas sobre a evolução dos transplantados.

Em 2014, o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e aprovou as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com doenças raras no âmbito do SUS, por meio da Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014. A política tem abrangência transversal na Rede de Atenção à Saúde (RAS) e, como objetivo, reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias, além de melhorar a qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno, redução de incapacidade e cuidados paliativos. A linha de cuidado da atenção aos usuários com demanda para a realização das ações na Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras é estruturada pela Atenção Básica e Atenção Especializada, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde (RAS) e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS. A Atenção Básica é responsável pela coordenação do cuidado e por realizar a atenção contínua da população que está sob sua responsabilidade adstrita, além de ser a porta de entrada prioritária do usuário na RAS. Já a Atenção Especializada é responsável pelo conjunto de pontos de atenção com diferentes densidades tecnológicas para a realização de ações e serviços de urgência, ambulatorial especializado e hospitalar, apoiando e complementando os serviços da atenção básica.

Os hospitais universitários, federais e estaduais, em torno de 50 em todo o Brasil, e as associações beneficentes e voluntárias são o locus da atenção à saúde dos pacientes com doenças raras.

Porém, para reforçar o atendimento clínico e laboratorial, o Ministério da Saúde incentiva a criação de serviços da Atenção Especializada, assim classificados:

- Serviço de atenção especializada em doenças raras: presta serviço de saúde para uma ou mais doenças raras; e
- Serviço de referência em doenças raras: presta serviço de saúde para pacientes com doenças raras pertencentes a, no mínimo, dois eixos assistenciais (doenças raras de origem genética e de origem não genética).

No que diz respeito ao financiamento desses serviços, para além do ressarcimento pelos diversos atendimentos diagnósticos e terapêuticos clínicos e cirúrgicos e a assistência farmacêutica, o Ministério da Saúde instituiu incentivo financeiro de custeio mensal para os serviços de atenção especializada em doenças raras.

Assim, o atendimento de pacientes com doenças raras é feito, prioritariamente, na Atenção Primária, principal porta de entrada para o SUS e, se houver necessidade, o paciente será encaminhado para atendimento especializado em unidade de média ou alta complexidade. A linha de cuidados de pacientes com Doenças Raras é estruturada pela Atenção Básica e Atenção Especializada, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde.

Considerando que cerca de 80% das doenças raras são de origem genética, o aconselhamento genético (AG) é fundamental na atenção às famílias e pacientes com essas doenças. O AG é um processo de comunicação que lida com os problemas humanos associados à ocorrência ou ao risco de ocorrência de uma doença genética em uma família. Este processo envolve a participação de pessoas adequadamente capacitadas, com o objetivo de ajudar o indivíduo e a família a compreender os aspectos envolvidos, incluindo o diagnóstico, o curso provável da doença e os cuidados disponíveis.

11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

Recomenda-se informar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).

12. 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. Sekijima Y. Hereditary Transthyretin Amyloidosis. 2001 Nov 5 [Updated 2021 Jun 17]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.
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. Adams D, Koike H, Slama M, Coelho T. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nat Rev Neurol* 2019;15(07):387–404.
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. Parman Y, Adams D, Obici L, et al; European Network for TTR-FAP (ATTReuNET) Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol* 2016;29(Suppl 1, Suppl 1)S3–S13.
11. Schmidt HWC. M.; Botteman, M.F.; Carter, J.A.; Chopra, A.S.; Stewart, M.; Hopps, M.; Fallet, S.; Amass, L. Global prevalence estimates of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (ATTR-FAP): a systematic review and projections. *The 19th*

annual European Congress of International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Vienna, Austria 2016.

12. Benson MD, Dasgupta NR, Rao R. Diagnosis and Screening of Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR): Current Strategies and Guidelines. *Ther Clin Risk Manag* 2020; 16:749–758.

13. Cruz MW, Pinto MV, Pinto LF, et al. Baseline disease characteristics in Brazilian patients enrolled in Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). *Arq Neuropsiquiatr* 2019;77(02): 96–100.

14. 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.

15. Pinto MV, França MC Jr, Gonçalves MVM, Machado-Costa MC, Freitas MRG, Gondim FAA, Marrone CD, Martinez ARM, Moreira CL, Nascimento OJM, Covaleski APP, Oliveira ASB, Pupe CCB, Rodrigues MMJ, Rotta FT, Scola RH, Marques W Jr, Waddington-Cruz M. Brazilian consensus for diagnosis, management and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with peripheral neuropathy: second edition. *Arq Neuropsiquiatr.* 2023 Mar;81(3):308-321.

16. Simões MV, et al. Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca – 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 117(3):561-598.

17. Sekijima, Y., Ueda, M., Koike, H. et al. Correction to: Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm. *Orphanet J Rare Dis* 14, 111 (2019).

18. Sousa A, Coelho T, Barros J, Sequeiros J. Genetic epidemiology of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)-type I in Póvoa do Varzim and Vila do Conde (North of Portugal). *Am J Med Genet - Neuropsychiatr Genet.* 1995;60:512–21.

19. 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.

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, do Nascimento OJM, Barreira AA, Marques W Jr. The genetic heterogeneity of hereditary transthyretin amyloidosis in a sample of the Brazilian population. *J Peripher Nerv Syst*. 2018 Jun;23(2):134-137.
23. Conceição I. Clínica e história natural da polineuropatia amiloidótica familiar. *Sinapse*. 2006;6(Suppl.1):86–90.
24. 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.
25. Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA*. 2020;324(1):79-89.
26. Lobato L, Beirão I, Silva M, Fonseca I, Queiros J, Rocha G, Sarmiento AM, Sousa A, Sequeiros J. End-stage renal disease and dialysis in hereditary amyloidosis TTR V30M: presentation, survival and prognostic factors. *Amyloid*. 2004;11:27–37.
27. 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.
28. 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.
29. Fonseca I. Emagrecimento e desnutrição na Polineuropatia Amiloidótica Familiar de tipo português. *Sinapse*. 2006;6(Suppl.1):121–4.

30. Andrade M. Introdução às alterações vésico-esfincterianas na polineuropatia amiloidótica familiar. Sinapse. 2006;6(Suppl.1):103–9.

31. 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.

32. Sousa L, Coelho T, Taipa R. CNS Involvement in Hereditary Transthyretin Amyloidosis. Neurology 2021;97(24):1111–1119.

33. Quintanilha GS, Cruz MW, Silva MTT, Chimelli L. Oculoleptomeningeal Amyloidosis Due to Transthyretin p.Y89H (Y69H) Variant. J Neuropathol Exp Neurol 2020;79(10):1134–1136.

34. 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.

35. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: Tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classes NYHA II e III acima de 60 anos de idade. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. 58 p.

36. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 ou pacientes não respondedores a tafamidis meglumina. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. 83 p.

37. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: Patisirana no tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada a tafamidis. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. 81 p.

38. Cantone A, Sanguettoli F, Dal Passo B, Serenelli M, Rapezzi C. The treatment of amyloidosis is being refined. *Eur Heart J Suppl.* 2022;24(Suppl 1):l131-l138.

39. Ando Y, Adams D, Benson MD, Berk JL, Planté-Bordeneuve V, Coelho T, Conceição I, Ericzon BG, Obici L, Rapezzi C, Sekijima Y, Ueda M, Palladini G, Merlini G. Guidelines and new directions in the therapy and monitoring of ATTRv amyloidosis. *Amyloid.* 2022 Sep;29(3):143-155.

40. Writing Committee; Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, Dember LM, Frantz JG, Hershberger RE, Maurer MS, Nativi-Nicolau J, Sancharawala V, Sheikh FH. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Mar 21;81(11):1076-1126.

41. Carretero M, Sáez MS, Posadas-Martínez ML, Aguirre MA, Sorroche P, Negro A, Calandra CR, Salutto V, Lautre A, Conti E, León-Cejas L, Reisin R, Nucifora EM, Rugiero M. Guía de práctica clínica de tratamiento de la polineuropatía amiloidótica familiar [Practice guideline for the treatment of familial amyloid polyneuropathy]. *Medicina (B Aires).* 2022;82(2):262-274.

42. Coutinho P DA, Lima J L, Barbosa A R. Amsterdam: Excerpta Medica; 1980. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy: review of 483 cases; pp. 88–98.

43. Verma B, Patel P. Tafamidis. [Updated 2023 May 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574508/>

44. Pfizer U.S. Pharmaceuticals Group. Product Information. Vyndaqel (tafamidis). 2019.

45. BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Brasília, 2014.

46. Suhr O. Impact of liver transplantation on familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) patients' symptoms and complications. *Amyloid*. 2003;10(Suppl. 1):77-83.

47. 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.

48. Okamoto S, Zhao Y, Lindqvist P, Backman C, Ericzon BG, Wijayatunga P, Henein MY, Suhr OB. Development of cardiomyopathy after liver transplantation in Swedish hereditary transthyretin amyloidosis (ATTR) patients. *Amyloid*. 2011; Dec;18(4):200-5.

49. Sack FU, Kristen A, Goldschmidt H, Schnabel PA, Dengler T, Koch A, Karck M. Treatment options for severe cardiac amyloidosis: heart transplantation combined with chemotherapy and stem cell transplantation for patients with AL-amyloidosis and heart and liver transplantation for patients with ATTR-amyloidosis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Feb;33(2):257-62.

50. 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

51. 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.

52. Coelho T, Maia LF, Martins A, Waddington M. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79:785-92.

53. 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.

54. 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.

55. 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.

56. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação nº 799: Inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 ou pacientes não respondedores a tafamidis meglumina. Portaria [SECTICS/MS nº 24/2023 - Publicada em 11/05/2023](#). Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230511_relatorio_799_inotersena_paftr.pdf

57. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação nº 800: Patisirana no tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada ao tafamidis. Portaria [SECTICS/MS nº 58/2023 - Publicada em 20/10/2023](#). Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/copy_of_Relatorioderecomendacao800Patisirana_para_ATTRh_polineuropatia.pdf

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE TAFAMIDIS, TAFAMIDIS MEGGLUMINA

Eu, _____ (nome do (a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais eventos adversos relacionados ao uso de **tafamidis meglumina ou tafamidis**, indicada para o tratamento da **polineuropatia amiloidótica familiar por Transtirretina (PAF-TTR)** ou **cardiomiopatia amiloidótica familiar por Transtirretina (CAF-TTR)**, respectivamente.

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

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 eventos 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;
- Pacientes 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 ou tafamidis meglumina e durante um mês após o tratamento, devido à meia-vida prolongada;
- O tafamidis e o tafamidis meglumina não devem ser utilizados durante a amamentação, pois os dados farmacodinâmicos e toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de tafamidis e tafamidis meglumina no leite; assim não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos e lactentes;
- Os eventos adversos em geral são leves e bem tolerados, sendo que 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 se 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

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

() Tafamidis meglumina 20 mg () Tafamidis 61mg

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 no SUS se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

APÊNDICE 1 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Amiloidoses Hereditárias associadas à Transtirretina (AH-TTR), contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão), tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

O grupo desenvolvedor desta diretriz foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

Esta proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) tem como finalidade atualizar as recomendações do Ministério da Saúde (MS) para diagnóstico, tratamento, monitoramento e acompanhamento de pessoas com Amiloidose Hereditária relacionadas à transtirretina (AH-TTR) atendidos no Sistema Único de Saúde (SUS), e não somente àquelas portadoras do fenótipo de Polineuropatia amiloidótica familiar (PAF). A atualização contemplará mudanças nos cuidados e monitoramento dos pacientes nos últimos anos.

O processo de atualização deste PCDT foi conduzido de acordo com a Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde (2020) e incluiu buscas e avaliação da literatura científica disponível sobre pessoas com Amiloidose Hereditária relacionadas à transtirretina (AH-TTR). Os achados foram traduzidos em recomendações voltadas à assistência no SUS, formuladas por um painel de especialistas no tema e representantes de pacientes. Neste contexto, o PCDT constitui um instrumento que confere segurança e efetividade clínica de modo organizado e acessível, com base nas melhores evidências científicas disponíveis.

A partir da versão do PCDT publicada pela Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 22, de 02 de outubro de 2018, foram incluídos estudos, diretrizes e as avaliações da Conitec realizadas após essa data para a atualização das evidências

e das recomendações sobre o tema, bem como a atualização de dados epidemiológicos.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Esta informação será apresentada no Relatório Final após Consulta Pública e Deliberação Final da Conitec.

Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT de Amiloidoses hereditárias associadas à transtirretina foi apresentada na 119ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 17 de setembro de 2024. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES). O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec e a proposta foi aprovada para ser apresentada aos membros do Comitê de PCDT da Conitec em sua 134ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

3. Busca da evidência e recomendações

Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e o sítio eletrônico da Conitec para a identificação das tecnologias disponíveis no Brasil e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas para o tratamento das AH-TTR. Não foram encontradas tecnologias disponíveis já incorporadas para o tratamento das AH-TTR, além da tafamidis e transplante hepático.

Foi também realizada, em 08 de setembro de 2023, uma busca por diretrizes clínicas nacionais e internacionais e recomendações de especialistas a respeito da doença. Foram utilizados os termos "*Familial Amyloid Neuropathy*" OR "Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis" OR "Hereditary Amyloidosis, Transthyretin Related" AND "tafamidis meglumine" OR "treatment" e restringindo-se para estudos em humanos, nos idiomas português, espanhol e inglês, sem limite

de data. As seguintes bases de dados e websites institucionais que abrigam protocolos e diretrizes foram consultados:

- Diretrizes da Associação Médica Brasileira (AMB);
- Protocolos Clínicos e Diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde; e
- PubMed/MEDLINE.

O Quadro A descreve as estratégias utilizadas de acordo com a base de dados.

Quadro A. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados:

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
Medline (via Pubmed)	((“Familial Amyloid Neuropathy”[MeSH Terms]) OR (“Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis”) OR (“Hereditary Amyloidosis, Transthyretin Related”)) Filters: Clinical Trial, Guideline, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	67 artigos
Embase	'hereditary transthyretin amyloidosis' AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [clinical trial]/lim)	88 artigos
Cochrane library	Familial Amyloid Neuropathy in Title Abstract Keyword Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis in Title Abstract Keyword Hereditary Amyloidosis, Transthyretin Related in Title Abstract Keyword	1 Cochrane Reviews 0 Cochrane Reviews 0 Cochrane Reviews

Foram localizados 156 artigos nas três bases de dados. Excluindo as 16 duplicatas, 10 artigos foram selecionados para leitura na íntegra e apenas quatro^{13,15,40,41} foram incluídas neste relatório. Outros artigos de conhecimento dos

autores foram utilizados. A Figura A apresenta a estratégia e os resultados das buscas realizadas.

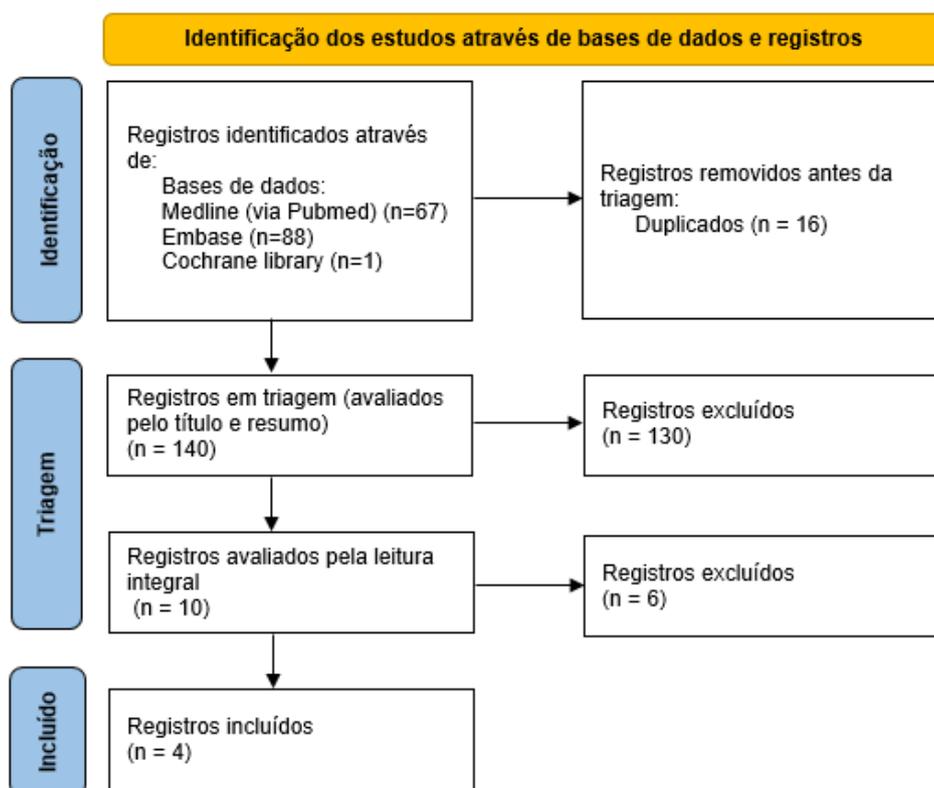


Figura A. Fluxograma de seleção dos estudos.

Para as recomendações sobre o tratamento, diagnóstico e monitoramento, foram adotadas as recomendações do PCDT de Polineuropatia Amiloidótica Familiar publicado pela Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 16 de 24 de maio de 2018. Também foram utilizadas as evidências identificadas pelas buscas, para atualização dos textos, assim como as bulas dos medicamentos incorporados ao SUS para o tratamento das AH-TTR. Diretrizes internacionais, recomendações e consensos de especialistas e avaliações de outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde também foram utilizados para atualizar as recomendações

QUESTÃO 1: Qual a eficácia e a segurança do tafamidis no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina, selvagem ou hereditária, classes funcionais NYHA II e III, em pessoas acima de 60 anos de idade, quando comparado ao placebo, melhor cuidado de suporte ou transplante?

Recomendação: Adotou-se a deliberação da Conitec, em recomendar a incorporação no SUS do tafamidis 61 mg no tratamento de pacientes com cardiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classe NYHA II e III acima de 60 anos de idade, conforme Relatório de Recomendação nº 899/2024, disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/tafamidis-61-mg-no-tratamento-de-pacientes-com-cardiopatia-amiloide-associada-a-transtirretina-selvagem-ou-hereditaria-classe-nyha-ii-e-iii-acima-de-60-anos-de-idade>

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

P- População: Pacientes acima de 60 anos de idade com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (hereditária ou selvagem), classe NYHA II e III

I – Intervenção: Tafamidis

C – Comparação: Placebo, melhor cuidado de suporte ou transplante

O - Desfechos Primários:

- Hospitalização por causas cardiovasculares
- Mortalidade por todas as causas
- Qualidade de vida

Secundários:

- Teste de caminhada de seis minutos
- Eventos adversos não graves ou totais
- Eventos adversos graves

Desenho de Estudo: Ensaio clínico randomizado

Métodos e resultados da busca:

Para responder essa pergunta, foi utilizada a síntese de evidências apresentada no Relatório de Recomendação nº 899/2024 da Conitec. Não foi realizada uma busca adicional na literatura, uma vez que a busca presente no referido Relatório foi considerada recente.

APÊNDICE 2 - HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
Relatório nº xx	<p>Atualização do conteúdo do PCDT.</p> <p>Ampliação do escopo para cardiomiopatia amiloidótica familiar.</p> <p>Alteração do título.</p> <p>Inclusão de todos os estágios da doença na população-alvo.</p> <p>Incorporação de tecnologias no SUS.</p>	<p>Tafamidis 61 mg no tratamento de pacientes com cardiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classe NYHA II e II acima de 60 anos de idade [Relatório de Recomendação nº 899/2024; Portaria SECTICS/MS nº 26, de 19 de junho de 2024].</p>	<p>Patisirana no tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada ao tafamidis. [Relatório de Recomendação nº 800/2023; Portaria SECTICS/MS Nº 58, de 18 de outubro de 2023].</p> <p>Inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos não atendidos pela terapia com estabilizadores da proteína TTR no SUS. [Relatório de Recomendação nº 799/2023; Portaria SECTICS/MS nº 24, de 10 de maio de 2023]</p>
Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 22, de 2 de outubro de	<p>Primeira versão do PCDT da Polineuropatia Amiloidótica Familiar</p>		-

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
2018 [Relatório de Recomendação nº 371/2018]			

Relatório preliminar



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136

