



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)

Escola de Medicina e Cirurgia (EMC)

MYLLA DE LIMA BRAGA

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM AMILOIDOSE HEREDITÁRIA
RELACIONADA À TRANSTIRRETINA (ATTR_v) APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO**

RIO DE JANEIRO

2024



MYLLA DE LIMA BRAGA

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM AMILOIDOSE
HEREDITÁRIA RELACIONADA À TRANSTIRRETINA (ATTR_v) APÓS
TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO.

Orientador(a): Cibele Franz Fonseca

Co-orientador(a): Marcia Lyrio Sindorf

RIO DE JANEIRO

2024

MYLLA DE LIMA BRAGA

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM AMILOIDOSE
HEREDITÁRIA RELACIONADA À TRANSTIRRETINA (ATTR ν) APÓS
TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO e aprovado pela banca examinadora.

Rio de Janeiro, XX de XXX de 2024.

Banca examinadora:

Prof^a. Dr^a. Cibele Franz Fonseca

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof^a. Dr^a. Marcia Lyrio Sindorf

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof. Dr. XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

RESUMO

A amiloidose hereditária por transtirretina (ATTRv) é uma doença autossômica dominante, decorrente de uma variante no gene da transtirretina (TTR), com acometimento sistêmico progressivo devido a depósitos amilóides no organismo. O fígado é o responsável pela produção de mais de 90% dessa proteína e o transplante hepático (TH) foi considerado terapia padrão ouro por muitos anos para pacientes com essa condição. Entretanto, mesmo após o tratamento por meio desse tipo de transplante, muitos pacientes continuam apresentando sintomatologia decorrente da deposição amilóide. Nos últimos 7 anos, o tratamento por meio do TH não é mais a primeira opção de tratamento utilizado devido ao surgimento de medicações (aprovadas pela ANVISA) capazes de retardar a progressão da ATTRv. **Resultados:** 5 pacientes foram incluídos no estudo, sendo que 100% deles apresentaram alterações decorrentes de lesões em sistema nervoso autonômico, sensitivo-motor, gastrointestinal e/ou cardiovascular após o transplante hepático. Os sintomas mais presentes foram: "dor, parestia, alteração sensorial e/ou térmica"; "alteração do equilíbrio"; "palpitações" e "disfunção esfíncteriana", estando presente em 100% da amostra após o transplante de fígado. O aparelho cardiovascular apresentou maior aumento percentual (550%) em relação à quantidade de sintomas após o TH comparada à situação prévia, de 2 para 13. Houve um aumento global de 136,62% (de 26 para 61) da sintomatologia dos pacientes após o TH em comparação à situação anterior ao transplante. A gravidade dos sintomas em relação à incapacidade de deambulação e o grau de assistência necessário apresentou uma progressão em 4 (80%) pacientes.

Palavras-chave: Amiloidose hereditária transtirretina. Transplante de fígado. Progressão da doença.

ABSTRACT

Hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv) is an autosomal dominant disease, resulting from a variant in the transthyretin gene (TTR), with progressive systemic involvement due to amyloid deposits in the body. The liver is responsible for producing more than 90% of this protein and liver transplantation (LT) was considered the gold standard therapy for many years for patients with this condition. However, even after treatment with this type of transplant, many patients continue to experience symptoms resulting from amyloid deposition. In the last 7 years, treatment through LT is no longer the first treatment option used due to the emergence of medications (approved by ANVISA) capable of delaying the progression of ATTRv. **Results:** 5 patients were included in the study, 100% of whom presented changes resulting from injuries to the autonomic, sensory-motor, gastrointestinal and/or cardiovascular nervous systems after liver transplantation. The most common symptoms were: "pain, paresis, sensory and/or thermal changes"; "change in balance"; "palpitations" and "sphincter dysfunction", being present in 100% of the sample after liver transplantation. The cardiovascular system showed a greater percentage increase (550%) in relation to the number of symptoms after LT compared to the previous situation, from 2 to 13. There was an overall increase of 136.62% (from 26 to 61) in patients' symptoms after the LT compared to the situation before the transplant. The severity of symptoms in relation to the inability to walk and the degree of assistance required showed a progression in 4 (80%) patients.

Key-words: Amyloidosis, Familial. Liver Transplantation. Signs and Symptoms. Disease Progression.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras:

Figura 1 - Quantificação dos sintomas subdivido por sistemas antes e após o transplante hepático

Figura 2 - Sintomas neurológicos nos pacientes com ATTRv antes e após o transplante hepático

Figura 3 - Sintomas cardiovasculares nos pacientes com ATTRv antes e após o transplante hepático

Figura 4 - Sintomas gastrointestinais nos pacientes com ATTRv antes e após o transplante hepático

Figura 5 - Sintomas oftálmicos e esfinterianos nos pacientes com ATTRv antes e após o transplante hepático

Quadros:

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

Quadro 2 - Identificação dos pacientes com amiloidose hereditária por transtirretina submetidos ao transplante hepático

Quadro 3 - Quadro clínico dos pacientes antes e após o transplante hepático

Quadro 4 - Estágio da doença de acordo com a gravidade dos sintomas antes e após o transplante hepático

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Sintomatologia após o transplante de fígado por Amiloidose hereditária por transtirretina (ATTRv)

Tabela 2 - Características clínicas dos portadores de ATTRv após o transplante hepático

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACV - Aparelho cardiovascular

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ASO - Oligonucleotídeo antisense

ATTRv - Amiloidose hereditária relacionada à transtirretina

AIT - Ataque isquêmico transitório

AVC - Acidente vascular cerebral

EI - Estágio I da doença de acordo com a gravidade dos sintomas

EII - Estágio II da doença de acordo com a gravidade dos sintomas

EIII - Estágio III da doença de acordo com a gravidade dos sintomas

IMCm - Índice de massa corporal modificado

MMII - Membros inferiores

MS - Ministério da Saúde

PCDT - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

PND - Polyneuropathy Disability Score

RNA - Ácido ribonucleico

RNAi - Ácido ribonucleico de interferência

RNAm - Ácido ribonucleico mensageiro

RNase H1 - Ribonuclease H1

RNAi - Pequeno ácido ribonucleico de interferência

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TGI - Trato gastrointestinal

TH - Transplante hepático

TTR - Transtirretina

SUMÁRIO

RESUMO	4
ABSTRACT	5
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	6
LISTA DE TABELAS	7
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	8
1 INTRODUÇÃO	10
1.1 QUADRO CLÍNICO DECORRENTE DA ATTRv	11
1.1.1 ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS DECORRENTES DA ATTRv	12
1.1.2 ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES DECORRENTES DA ATTRv	12
1.1.3 ALTERAÇÕES GASTROINTESTINAIS DECORRENTES DA ATTRv	12
1.1.4 ALTERAÇÕES OCULARES DECORRENTES DA ATTRv	13
1.2 DIAGNÓSTICO	13
1.2.1. ESTRATIFICAÇÃO	13
1.3 TRATAMENTO DA ATTRv	14
1.3.1 TRANSPLANTE HEPÁTICO NA ATTRv	15
1.3.2 TAFAMIDIS	16
1.3.3 INOTERSENA	17
1.3.4 PATISIRANA	17
1.3.5 VULTRISIRANA	18
2 OBJETIVO	19
3 JUSTIFICATIVA	20
4 METODOLOGIA	21
5 RESULTADOS	22
6 DISCUSSÃO	30
7 CONCLUSÃO	33
8 REFERÊNCIAS	34
ANEXO A	38
ANEXO B	39

1 INTRODUÇÃO

A amiloidose é definida como um grupo heterogêneo de condições decorrentes do acúmulo extracelular e multissistêmico de depósitos amilóides. (1) A amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRv), também conhecida por polineuropatia amiloidótica familiar (PAF), faz parte desse grupo e é caracterizada por ser uma doença autossômica dominante, de caráter hereditário, com acometimento sistêmico e progressivo, resultante da mutação do gene da transtirretina (TTR). (1,2) A ATTRv é a forma mais comum de amiloidose hereditária e sua progressão apresenta risco de vida, uma vez que a deposição das fibrilas amilóides exprime uma função tóxica no organismo. (3)

Epidemiologicamente, a ATTRv é uma doença identificada pela primeira vez em Portugal, mas hoje, apesar de ser uma condição rara, é encontrada em todos os continentes. (4) Já são conhecidas 130 mutações no gene TTR capazes de causar a doença, mas a variação mais prevalente é a Val30Met (quando há a substituição da valina por metionina na posição 30) encontrada principalmente na Europa e América Latina. (1,2) Ademais, a doença pode ser classificada como de início precoce (< 50 anos) e tardio (> 50 anos) de acordo com a idade do início dos sintomas, sendo que os efeitos citotóxicos da doença são mais comuns entre a segunda e a nonagésima década de vida. (1,5)

A transtirretina é uma proteína sérica tetramérica, solúvel e sua funcionalidade baseia-se no transporte da tiroxina e da proteína de ligação ao retinol (complexo da vitamina A). A TTR é proveniente principalmente da produção hepática (98%) e em menor escala de outros locais, como o plexo coróide, o epitélio pigmentar da retina e as células α das ilhotas de Langerhans. (1,2) A mutação genética que ocorre na ATTRv produz uma proteína TTR desestabilizada - com maior propensão a dissociar seu tetrâmero nativo para monômero - que leva, conseqüentemente, a uma agregação e deposição de fibras amilóides insolúveis pelo organismo. (1,3)

Os depósitos amiloides, por meio de dano tecidual causados por falha na circulação, compressão direta e obstrução, podem levar a efeitos citotóxicos em diversas estruturas orgânicas, como fígado, nervos periféricos, pele, trato gastrointestinal, rins e o miocárdio. (1,3,5) Dessa forma, essa doença é caracterizada muitas vezes por levar a uma polineuropatia sensorial, motora e autonômica progressiva, podendo surgir de forma familiar ou esporádica. (1,3) Além disso, os depósitos amiloides formam-se antes do surgimento dos sintomas propriamente ditos e, devido à resistência do catabolismo dessas substâncias, há um progressivo acúmulo tecidual de amilóide. (1,6)

O espectro clínico da ATTRv é muito variável, relacionando-se com o tipo de mutação genética, com a localização e severidade dos depósitos amilóides. (1) Assim, o atraso no diagnóstico da ATTRv é comum frente à heterogeneidade fenotípica, início tardio dos sintomas, falta de história familiar e sensibilidade diagnóstica variável da biópsia dos tecidos coletados, levando a um pior prognóstico da doença. (4) Ademais, devido ao caráter progressivo, essa condição geralmente é fatal em aproximadamente 10,8 anos após o início da sintomatologia. (2)

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) dispõe como principais alternativas o transplante hepático (TH) e o Tafamidis (aprovado pela ANVISA em 2016). Esse medicamento é um estabilizador da TTR e é o pioneiro em evidenciar redução da progressão da doença, principalmente em estágios precoces. (1) Já o TH foi a primeira terapia desenvolvida para a ATTRv, em 1990, mas apresenta limitações, uma vez que não é capaz de reverter os danos já causados aos órgãos dos pacientes com ATTRv, a escassez de doadores, efeitos adversos da terapia imunossupressora a longo prazo pós TH, além do custo desse procedimento. (1,3) Ademais, é possível que haja progressão da doença mesmo após o transplante, uma vez que, em alguns casos, a TTR do tipo selvagem produzida pelo fígado transplantado ainda é capaz de se depositar no organismo, dando continuidade ao curso da doença (3), assim como os depósitos amilóides permanecem no coração e em outros órgãos servindo de depósitos pré-existentes que atuam como um molde no qual a TTR selvagem continua a se estabelecer. (7, 8, 9)

1.1 QUADRO CLÍNICO DECORRENTE DA ATTRv

O acúmulo multissistêmico da substância amilóide na ATTRv leva a um acometimento de múltiplos órgãos como miocárdio, trato gastrointestinal (TGI), rins e olhos (retina, entre outros locais), além de causar uma neuropatia sensorio-motora progressiva com disfunção autonômica que impacta diretamente na autonomia e qualidade de vida dos pacientes. (2,10, 11)

Os sintomas iniciais surgem geralmente durante a terceira década de vida e podem ser caracterizados por dor, parestesia, perda sensorial e térmica das extremidades dos membros inferiores, que são seguidos por leve perda de sensibilidade tátil, hipo ou arreflexia do tornozelo, além de sintomas gastrointestinais como diarreia e constipação, perda de peso, hipotensão ortostática, xerostomia e xeroftalmia, disfunção esfíncteriana, além da sensação de

impotência. (1, 2, 12). Ademais, uma maior gravidade pode estar relacionada a alguns sintomas gerais como perda de peso imotivada, fadiga, úlceras plantares, falência autonômica e cardiomiopatia. (1)

1.1.1 ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS DECORRENTES DA ATTRv

As alterações neurológicas são caracterizadas por afetar os nervos periféricos, atingindo inicialmente fibras finas e autonômicas, levando a alteração da percepção térmica e dolorosa, com acometimento inicial geralmente de extremidade dos membros inferiores (MMII) que, posteriormente, progridem para membros superiores. Essa condição pode evoluir com uma neuropatia periférica sensório-motora, responsável por causar uma disfunção da força, atrofia e, conseqüentemente, alteração da capacidade de deambular. (1,5,10)

Ademais, outra manifestação possível ocorre devido a deposição das fibrilas amiloides no punho, gerando a síndrome do túnel do carpo. E ainda existe a possibilidade de haver acometimento do sistema nervoso central (SNC), resultando em cefaleias e demência progressiva. (1,5,10) Sendo que, principalmente em pacientes com transplante hepático, episódios de acidente vascular cerebral (AVC), ataques isquêmicos transitórios (AIT) e convulsões epilêpticas, são possíveis complicações devido à angiopatia cerebral amilóide.(5)

1.1.2 ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES DECORRENTES DA ATTRv

No aparelho cardiovascular pode haver alterações na condução cardíaca, causando bloqueios de condução atrioventricular e/ou sinoatrial e arritmias, sendo, muitas vezes, necessário o uso de marcapasso. (5,10) Ademais, é comum o aumento da espessura das paredes ventriculares e, devido ao acúmulo de depósitos amiloides no miocárdio, é possível a presença de cardiomiopatia restritiva e insuficiência cardíaca. (5)

1.1.3 ALTERAÇÕES GASTROINTESTINAIS DECORRENTES DA ATTRv

O quadro inicial da ATTRv pode estar relacionado à sintomatologia autonômica gastrointestinal, levando a gastroparesia, saciedade precoce e lentidão da digestão. (10, 12)

Sintomas como diarreia, constipação, alternância da diarreia e constipação, náuseas e vômitos também são achados precoces dessa condição e interferem diretamente na qualidade de vida dos pacientes. Ademais, a perda de peso imotivada e deficiências nutricionais impactam na sobrevida dos doentes. (12)

1.1.4 ALTERAÇÕES OCULARES DECORRENTES DA ATTRv

A deposição de fibrilas amiloides das estruturas oculares podem levar a xeroftalmia, causando ceratoconjuntivite, opacidades vítreas e do cristalino. Além disso, anisocoria e glaucoma também é um achado que pode estar presente nessa condição. (1, 10, 13)

1.2 DIAGNÓSTICO

A suspeição da ATTRv inicia-se com um quadro de polineuropatia sensório-motora simétrica progressiva associada a história familiar de neuropatia, envolvimento cardíaco, gastrointestinal, disfunção autonômica, perda de peso imotivada, síndrome do túnel do carpo bilateral, insuficiência renal e opacidades vítreas. (4,10) Com isso, o diagnóstico é feito através do quadro clínico, identificação de depósitos amilóides por biópsia e identificação de mutações do gene TTR que causam a doença. (3) Ademais, é possível que haja o diagnóstico pré-natal por meio da amniocentese entre a 14^a e 16^a semanas de gestação. (10)

O atraso no diagnóstico da ATTRv é comum frente à heterogeneidade fenotípica, início tardio dos sintomas, falta de história familiar e sensibilidade diagnóstica variável da biópsia dos tecidos coletados. Com isso, pioram o prognóstico da doença por atrasar o manejo clínico e tratamento adequado. (4,13)

1.2.1. ESTRATIFICAÇÃO

A ATTRv pode ser estratificada em diferentes estágios que demonstram o nível de acometimento da doença através da incapacidade de deambulação do paciente e o grau de assistência necessário. (10, 13) Essa estratificação ajuda o profissional de saúde a avaliar o prognóstico e guiar a melhor forma de tratamento. (10, 14)

Essa estratificação foi exposta pelo Ministério da Saúde (MS), em 2018, através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Polineuropatia Amiloidótica Familiar, no qual foi utilizada a classificação do Conselho Europeu que se baseou no Estadiamento de Coutinho e no Escore PND (Polyneuropathy Disability Score) representada no Quadro 1. (10)

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

Estadiamento	Sintomas	PND
Estágio 0	Assintomático	-
Estágio I	Leve e ambulatorial. Neuropatia sensorial limitada aos MMII.	I. Distúrbios sensitivos nas extremidades e capacidade de deambular preservada.
		II. Dificuldade de deambular, mas sem necessidade de bengala.
Estágio II	Moderado e ambulatorial, mas requer assistência. Deterioração neuropática adicional.	IIIa. Necessário uma bengala ou uma muleta para deambular.
		IIIb. Necessário duas bengalas ou duas muletas para deambular.
Estágio III	Grave. Acamado ou em uso de cadeira de rodas, com fraqueza generalizada.	IV. Paciente acamado ou em uso de cadeira de rodas.

Fonte: Adaptado de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar, 2018. (10)

1.3 TRATAMENTO DA ATTRv

O tratamento da ATTRv deve ser multidisciplinar e multiespecialidade, individualizado e direcionado de acordo com o estágio de gravidade da doença. (13) No Brasil, há duas possibilidades de tratamento para retardar a progressão da deposição de amilóides: transplante hepático ou o uso oral de Tafamidis Meglumina. O MS indica o Tafamidis como forma de tratamento em pacientes no estágio inicial da doença (Estágio I) e que não tenham realizado TH prévio, sendo que indivíduos que não respondem bem a essa forma de terapia geralmente são encaminhados para o TH. (10, 14, 15) O uso dessa medicação para pacientes no Estágio II e III não apresenta benefícios definidos. (14-16) Além disso, o TH é indicado apenas para um grupo restrito de pacientes. (16, 17) Dessa forma, muitos dos indivíduos acometidos não são contemplados por essas opções terapêuticas que

reduzem o ritmo de progressão da doença, ficando, então, limitados ao uso de sintomáticos para a neuropatia periférica sensoriomotora e para os demais órgãos acometidos. (10, 13, 15)

Atualmente, no SUS, após a alternativa farmacológica, o transplante hepático não é mais recomendado como primeira linha do tratamento. (13, 15) Isso é devido ao fato de que o TH diminui a progressão da doença momentaneamente, logo após o transplante, mas não impede a continuação da deposição de amiloides a longo prazo, fazendo com que os pacientes previamente transplantados voltem a apresentar sintomatologias devido a continuação da doença. (5, 16) Ademais, por falta de ensaios clínicos sobre a utilização dos fármacos estabilizadores de TTR em pacientes previamente transplantados, não há terapias desenvolvidas para debelar o curso dessa condição nessa população. (5, 18)

Além do tafamidis, registrado pela ANVISA em 2016, há outros fármacos para o tratamento da ATTRv, mas que não são disponibilizados pelo SUS. Entre essas medicações, têm-se o inotersena, patisirana e vutrisirana, registrados pela ANVISA nos anos de 2019, 2020 e 2022, respectivamente. (19 - 22) Estes fármacos reduzem os níveis citotóxicos da proteína TTR por meio do silenciamento do gene TTR que ocorre devido ao RNA de interferência (RNAi) ou por meio de oligonucleotídeos antisense (ASO). (23)

Dessa forma, o desenvolvimento de terapias modificadoras, incluindo silenciadores, tornaram o transplante hepático uma estratégia obsoleta para tratar a ATTRv. (24) Com isso, o surgimento de novos fármacos para o tratamento da doença resultou em uma queda do número de trasplantes hepáticos catalogados no registro global desde 2010. (25)

1.3.1 TRANSPLANTE HEPÁTICO NA ATTRv

O transplante hepático foi instaurado em 1990 como forma de tratamento da ATTRv (5,13). Como a maior fonte da TTR é o fígado, o transplante hepático nos pacientes com ATTRv tem como lógica a substituição do maior produtor da TTR mutante, o que levaria a uma eliminação de aproximadamente 90% da TTR mutada na circulação sanguínea e, conseqüentemente, seria capaz de prolongar em aproximadamente 20 anos a sobrevida dos pacientes e causar melhora na neuropatia sensorial e motora. (1, 4, 15) Dessa maneira, apesar de ser um procedimento invasivo, com significativa morbidade e uma taxa de mortalidade de 7 a 25% em 1 ano, o TH já foi considerado a terapia padrão ouro para ATTRv. (1, 4)

Outrossim, como o TH não é uma tratamento curativo para lesões prévias, o melhor prognóstico associado a essa forma terapêutica está relacionado a pacientes em estágios

iniciais da doença, curta duração da doença no momento do TH, bom status nutricional, início precoce (em pacientes com menos de 50 anos de idade) e com a variação Val30Met. (1, 2, 10, 16, 17, 25) Sendo que um bom status nutricional no momento da cirurgia está diretamente associado à maior sobrevida do paciente após o TH, e pode ser avaliado através do Índice de Massa Corporal modificado (IMCm). (26) Logo, pacientes no Estágio I da doença são os melhores candidatos para o TH. (10)

Entretanto, o transplante hepático apresenta limitações, uma vez que não é capaz de reverter os danos já causados aos órgãos dos pacientes com ATTRv, há escassez de doadores, efeitos adversos da terapia imunossupressora a longo prazo pós TH, alto risco de mortalidade durante e após a cirurgia, além do alto custo desse procedimento. (1, 3, 15, 16) Ademais, é possível que haja progressão de doenças oculares, cardíacas e amiloidose leptomeníngea mesmo após o transplante, uma vez que, em alguns casos, a TTR do tipo selvagem produzida pelo fígado transplantado ainda pode ser capaz de se depositar no organismo, além de que o plexo coróide e o epitélio da retina também continuam essa produção da TTR mutada. (3, 13, 27, 28) Dessa forma, os pacientes direcionados ao TH devem ser bem selecionados, evitando quadros de pacientes com desnutrição, doença de longa duração e mutações TTR não Val30Met. (1, 2, 10)

Além disso, o TH pode ser associado ao transplante de coração em pacientes com envolvimento cardíaco mais significativo, que pode ocorrer em pacientes com maior relação E/A mitral, menor fração de ejeção e aumento da espessura septal interventricular. (29) Assim como o transplante renal, em situações de insuficiência renal importante. (10, 29)

1.3.2 TAFAMIDIS

O Tafamidis é uma das opções farmacológicas para o tratamento da ATTRv, aprovado pela ANVISA em 2016 e instituído em 2017 no SUS como única droga disponível para o manejo dessa condição. (17, 30, 19) Entretanto, seu uso é indicado apenas para pacientes adultos, em Estágio I da doença e não submetidos a transplante hepático prévio, sendo que não há estudos que suportem o uso desse medicamento em pacientes nos Estágios II e III. (10, 13, 14, 17)

Esse medicamento atua como estabilizador da TTR e retarda a progressão da doença, já que impede a dissociação da proteína mutada em monômeros que levaria a deposição tecidual de fibrilas amilóides, causando, conseqüentemente, efeitos citotóxicos no organismo.

(10, 13, 15, 17) A estabilização ocorre tanto na TTR variante quanto na TTR do tipo selvagem. (24) Com isso, seu uso impacta diretamente em uma melhor qualidade de vida nos pacientes com ATTRv. (10)

O tratamento deve ser avaliado por 12 meses e em caso de boa resposta, com estabilização da doença, deve ser continuado. (10) Entretanto, pacientes que não apresentaram resposta satisfatória devem ser encaminhados para outras formas terapêuticas. Sendo que, no Brasil, a única alternativa disponível pelo SUS é o transplante hepático que é indicado apenas para pacientes no Estágio I da doença. (10, 15) Ademais, por não existir estudos disponíveis sobre a eficácia e segurança do uso do tafamidis em pacientes transplantados, não é possível o uso concomitante dessas duas formas de tratamento. (5, 10, 18)

1.3.3 INOTERSENA

O inortesena é uma medicação registrada pela ANVISA em 2019 e pode ser prescrita e administrada por via subcutânea aos pacientes com ATTRv que não são atendidos pela terapia atualmente disponível pelo SUS. (16, 20) Dessa forma, sua utilização é indicada para pacientes em estágio I não respondedores ao uso de Tafamidis, além de ser uma terapia medicamentosa indicada para pacientes em estágio II da doença. (16, 31)

O inortesena é um oligonucleotídeo antisense (ASO) orientado por TTR, que induz a degradação do RNAm (RNA mensageiro) de TTR ao formar uma sequência específica de substrato para a RNase H1, com o objetivo de interromper a produção ou tradução da proteína TTR. (32) Com isso, a degradação do RNAm TTR impede a síntese de TTR pelo fígado, levando, conseqüentemente, à redução sérica da TTR mutada e do tipo selvagem. Dessa forma, há um retardo na progressão da ATTRv, uma vez que há a diminuição da deposição de fibrilas amiloides no organismo. (16, 31, 32)

1.3.4 PATISIRANA

A patisirana é um silenciador gênico que atua por meio de um pequeno ácido ribonucleico de interferência (RNA_{si}), e seu mecanismo é baseado na degradação do RNAm da TTR, levando a inibição da síntese hepática da proteína TTR. (15, 28, 33). Dessa forma,

há uma limitação na geração e consequente deposição de fibrilas amiloides, capaz de interromper ou reverter a progressão da polineuropatia em pacientes com ATTRv. (15)

A patisirana, assim como o inotersena, é considerada medicação de primeira linha para o tratamento da ATTRv segundo a diretriz canadense. A prescrição deste fármaco é indicada para pacientes com ATTRv com polineuropatia em estágio I, estágio II ou que apresentam resposta inadequada ao uso de tafamidis. (12, 24) Entretanto, não há estudos sobre o uso de patisirana em pacientes com TH prévio. (11) A administração da medicação é por via intravenosa e, assim como o inotersena, é necessária suplementação de vitamina A. (24)

1.3.5 VULTRISIRANA

O vutrisirana foi registrado recentemente pela ANVISA (2022) e é um pequeno ácido ribonucleico de interferência (RNAsi) quimicamente modificado, capaz de levar a uma degradação catalítica do RNAm da TTR no fígado. (22, 28, 33, 34) Com isso, seu uso leva a redução séria da TTR mutante e selvagem e, por conseguinte, diminui a deposição de fibrilas amiloides no organismo. (34, 35) Além disso, apesar de não haver estudos quanto à administração desse fármaco em pacientes com TH prévio, o perfil de segurança da medicação foi consistente em qualquer estágio da doença. (34)

2 OBJETIVO

Caracterizar o quadro clínico relacionado a amiloidose hereditária relacionada à transtirretina em pacientes previamente tratados por meio de transplante hepático.

3 JUSTIFICATIVA

A ATTRv é uma doença genética que, apesar de ser considerada rara, é encontrada em todos os continentes e apresenta caráter progressivo, com acometimento multissistêmico, causando uma gama de sintomatologias, como cardíacas e nervosas, que pode levar ao óbito se não tratadas. Algumas terapias foram utilizadas para prolongar e aumentar a qualidade de vida dos portadores dessa condição, como o transplante hepático. Todavia, no Brasil, mesmo após o transplante, muitos pacientes continuam apresentando progressão dos sintomas causados pela doença e, por já serem considerados tratados por meio do TH e os fármacos desenvolvidos para essa patologia não terem sido estudados em pacientes transplantados, não podem usufruir dos medicamentos direcionados para essa condição que estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). Com isso, o trabalho apresenta relevância ao reconhecer a necessidade de seguimento clínico regular para avaliações periódicas sobre a possibilidade de novos tratamentos capazes de retardar a progressão da doença.

4 METODOLOGIA

Estudo transversal analítico que será realizado através da coleta de dados por meio de um questionário (ANEXO A) acerca da sintomatologia dos pacientes com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRv) antes do transplante hepático (TH) e no pós tardio (relativo à sintomatologia no momento da coleta de dados). Os dados são referentes a dois momentos a fim de servir como base comparativa para análise da persistência e/ou surgimento de novos sintomas após o TH e, com isso, facilitar o entendimento da progressão individual da doença. Dessa forma, por necessitar de informações do passado, apresenta o viés de memória como um fator limitante. Além disso, por a ATTRv ser uma doença rara, o estudo apresenta como limitação uma amostragem pequena.

A aplicação do questionário foi feita por meio de ligações telefônicas, através dos números de contato presentes no prontuário dos pacientes que acompanham no Ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG). Foi explicitado a todos participantes o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO B). Essa coleta foi realizada no período de julho de 2023 a outubro de 2023, após aprovação pelo Conselho de Ética e Pesquisa (CEP).

No questionário serão analisadas as seguintes informações: idade; sexo; data de início dos sintomas; data do diagnóstico; forma como foi diagnosticado; presença ou não do teste genético e conhecimento da mutação; histórico familiar da doença; data do transplante hepático; sintomas prévios e posteriores ao transplante hepático (neurológico, cardiovascular, gastrointestinal, oftálmico, esfínteriano e outros); medicações gerais em uso; e observações. Caso o paciente não soubesse responder alguma pergunta, o prontuário foi consultado.

Os intervalos de tempo usados no trabalho, como “período entre início dos sintomas e a data do transplante” e “período de progressão da doença” foram arredondados para anos. As tabelas, quadros e figuras utilizadas no estudo foram desenvolvidas utilizando as ferramentas disponibilizadas no Google. Além disso, os pacientes foram identificados de A à E, a fim de demonstrar a individualidade de cada curso da doença.

Crítérios de Inclusão: pacientes portadores de amiloidose hereditária relacionada à transtirretina que foram submetidos ao transplante hepático.

Crítérios de Exclusão: pacientes com sorologias positivas para hepatites virais.

5 RESULTADOS

Dos 71 pacientes com amiloidose hereditária por transtirretina (ATTRv) em acompanhamento no ambulatório de gastroenterologia do HUGG, apenas 6 haviam sido previamente submetidos ao transplante hepático, sendo que desses, 1 faleceu antes do início do estudo, ocasionando em uma amostra total de 5 pacientes. O Quadro 2 agrupa os dados coletados por meio do questionário presente no “Anexo A” referentes à identificação de cada paciente, história familiar, tipo de mutação da ATTRv, além de caracterizar o período entre início dos sintomas, diagnóstico e transplante hepático. O período de progressão da doença é relativo ao tempo do início dos sintomas até o momento da coleta de dados.

O perfil dos participantes 5 (100%) pacientes foi de 3 (60%) do sexo feminino e 2 (40%) do sexo masculino, com a faixa etária variando de 45 a 67 anos, com média de idade de 56 anos, sendo o início dos sintomas variando entre 26 a 42 anos (média de 33,4 anos), a data do diagnóstico entre 27 e 44 anos (média de 34 anos) e do transplante entre 36 e 45 anos (com média de 39 anos). O período entre o início dos sintomas e a data do transplante foi de 1 a 4 anos para 4 pacientes da amostra, com exceção do Paciente B em que houve um intervalo de 18 anos. O período de progressão da doença varia entre 11 a 38 anos, apresentando média de 22,6 anos. Todos os 4 pacientes com testagem genética apresentam a mutação Val30Met, exceto o paciente B que não possui o teste genético para especificação da mutação. Ademais, todos pacientes apresentam história familiar para a ATTRv (Quadro 2).

Quadro 2 - Identificação dos pacientes com amiloidose hereditária por transtirretina submetidos ao transplante hepático

	Paciente A	Paciente B	Paciente C	Paciente D	Paciente E
Sexo	Feminino	Feminino	Feminino	Masculino	Masculino
Idade	53a	64a	67a	45a	51a
Início dos sintomas	2012 (42a)	1986 (26a)	1993 (37a)	2012 (34a)	2001 (28a)
Data do diagnóstico	2014 (44a)	1987 (27a)	1993 (37a)	2012 (34a)	2001 (28a)
Data do transplante hepático	2015 (45a)	2004 (44a)	1997 (41a)	2014 (36a)	2001 (29a)
Período entre início dos sintomas e a data do transplante	3a	18a	4a	2a	1a
Período de progressão da doença	11a	38a	30a	11a	23a
Mutação	Val30Met	-	Val30Met	Val30Met	Val30Met
História Familiar	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente

Fonte: autora.

Os dados relativos ao quadro clínico dos pacientes no período prévio ao TH e no pós tardio (referentes à sintomatologia no momento da coleta de dados), estão expostos no Quadro 3:

Quadro 3 - Quadro clínico dos pacientes antes e após o transplante hepático

SINTOMAS		Paciente A		Paciente B		Paciente C		Paciente D		Paciente E	
		Antes	Após								
NEURÓLOGO	Dor, parestia, parestesia, alteração sensorial e/ou térmica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Alteração do equilíbrio		X		X		X	X	X	X	X
	Dificuldade em deambular		X		X		X				X
	Vertigem e/ou síncope		X				X		X		X
ACV	Palpitações		X		X		X		X	X	X
	Fadiga		X		X		X				X
	Dor precordial		X		X		X	X	X		
TGI	Diarreia		X		X					X	X
	Constipação	X			X			X	X		
	Alternância de constipação e diarreia				X	X	X				
	Perda de peso imotivada					X	X	X	X	X	X
	Vômitos e/ou náuseas		X		X	X			X		
	Sintomas dispépticos	X	X		X	X		X	X		X
	Saciedade precoce		X		X				X		X
OUTROS	Opacidade vítrea e/ou xerofthalmia		X	X	X	X	X		X		
	Disfunção esfíncteriana		X	X	X	X	X	X	X	X	X

Fonte: autora.

Analisando o Quadro 3, é possível observar cada paciente individualmente de forma a comparar os sintomas preexistentes e os que surgiram com a progressão da doença após o transplante hepático. O aumento foi global, com acréscimo individual da quantidade de sintomas de todos os pacientes, sendo que antes e após o TH, respectivamente, os valores foram de: 3 sintomas que se tornaram 13 (paciente A); 3 se tornaram 14 (paciente B); 7 se tornaram 11 (paciente C); 7 se tornaram 12 (paciente D); e 6 se tornaram 11 (paciente E). Dessa forma, houve um aumento da sintomatologia em aproximadamente: 333,33% no paciente A; 366,67% no paciente B; 57,14% no paciente C; 71,43% no paciente; e 83,33% no paciente E (Tabela 1).

Tabela 1 - Sintomatologia após o transplante de fígado por Amiloidose hereditária por transtirretina (ATTRv)

Pacientes	Antes	Após	% de acréscimo
A	3	13	333,33%
B	3	14	366,67%
C	7	11	57,14%
D	7	12	71,43%
E	6	11	83,30%
Total	26	61	136,62%

Fonte: autora.

O comprometimento da doença de acordo com a gravidade dos sintomas é observado no Quadro 4, que apresenta conceitos relacionados ao Quadro 1. Ao analisar os dados, pode-se perceber que, antes do transplante, dos 5 pacientes, 4 (80%) eram PND I e 1 (20%) era PND II, sendo todos (5) pertencentes ao estágio I. Após o TH, os 4 que eram PND I, tornaram-se: 1 PND II; 1 PND IIIa; 1 PND IV; e um permaneceu PND I. Com isso, 2 desses 4 permaneceram no estágio I, 1 foi reclassificado ao estágio II e 1 ao estágio III. Já o paciente que antes do transplante de fígado era PND II, tornou-se PND IIIa após o procedimento, avançando o estágio I e sendo classificado no estágio II de gravidade. Na totalidade, antes do transplante haviam 5 pacientes em estágio I e, após o TH, 2 permaneceram no estágio I, 2 passaram para o estágio II e 1 para o estágio III. (Quadro 4).

Quadro 4 - Estágio da doença de acordo com a gravidade dos sintomas antes e após o transplante hepático

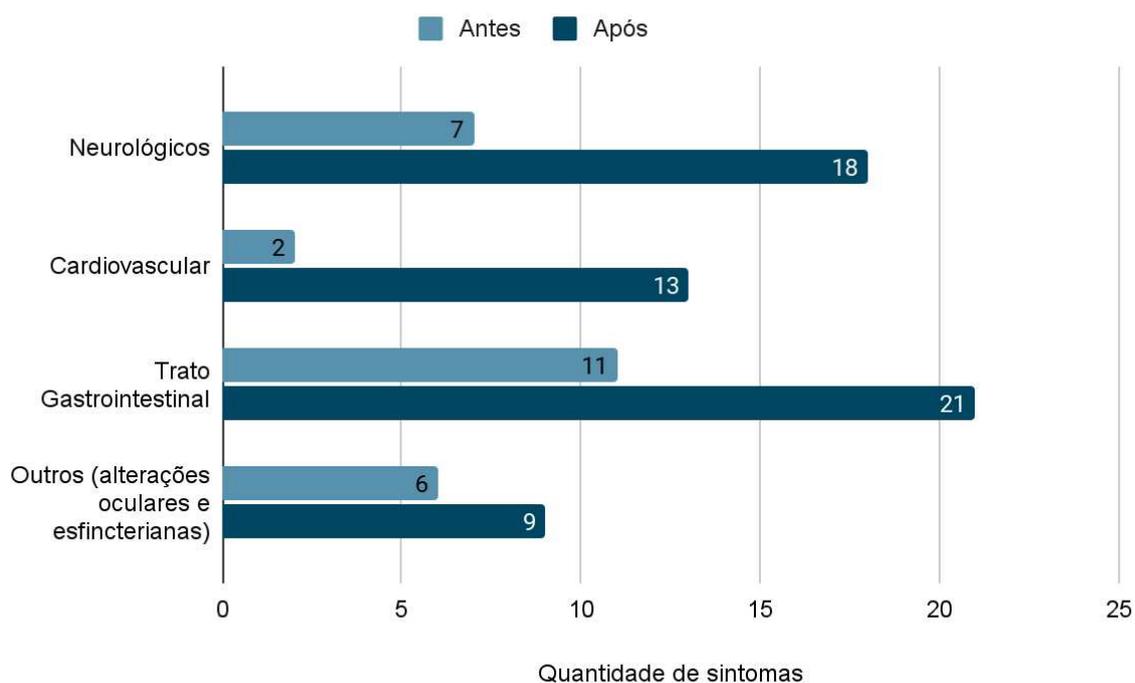
ESTÁGIOS	ESCORE PND	Paciente A		Paciente B		Paciente C		Paciente D		Paciente E	
		Antes	Após								
Estágio I	PND I	X		X		X		X	X		
	PND II		X							X	
Estágio II	PND IIIa				X						X
	PND IIIb										
Estágio III	PND IV						X				

Fonte: autora.

Como forma de debelar o quadro clínico, os pacientes usam sintomáticos, como inibidor de bomba de prótons, colírios, analgésicos, antieméticos, antiflatulentos, entre outros. Já como medicação imunossupressora devido ao transplante hepático, os pacientes usam inibidores da calcineurina.

O aumento coletivo da quantidade de sintomas em todos os sistemas orgânicos estudados, indica progressão da doença em toda amostra e pode ser observado na Figura 1. Dessa forma, exibindo uma visão geral da amostra, percebe-se um aumento de: aproximadamente 157,14% (de 7 para 18) de sintomas neurológicos; 550% (de 2 para 13) do aparelho cardiovascular; aproximadamente 90,91% (11 para 21) do trato gastrointestinal; e 50% (6 para 9) de sintomas oftálmicos e esfinterianos (Figura 1).

Figura 1 - Quantificação dos sintomas subdividido por sistemas antes e após o transplante hepático

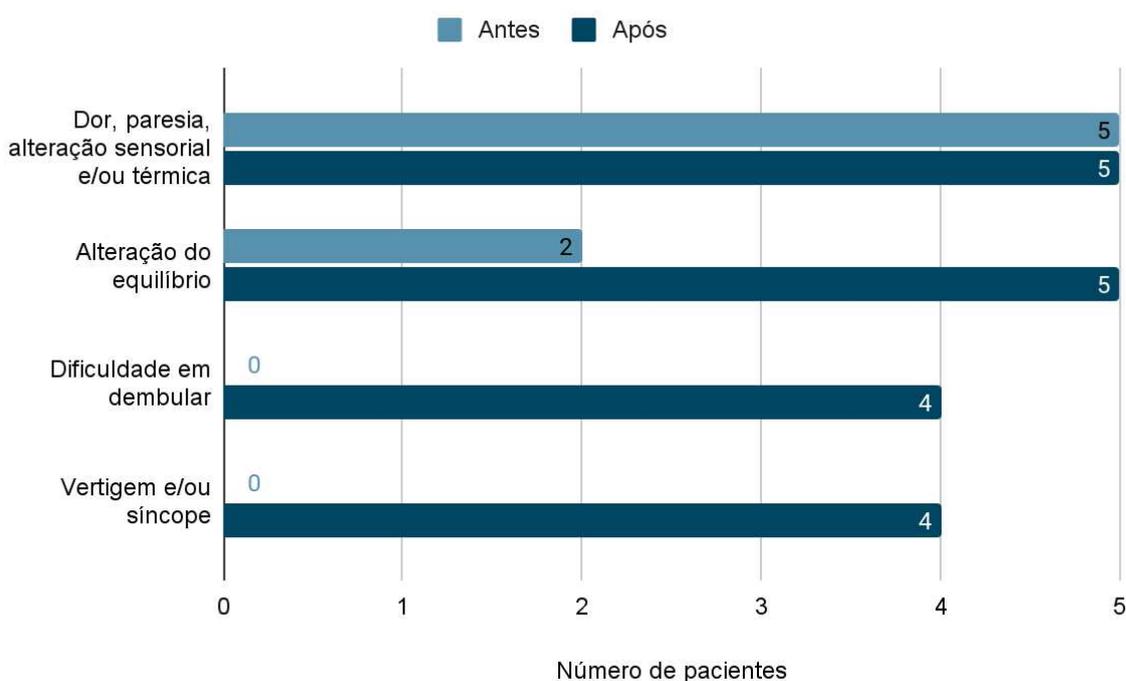


Fonte: autora

As características clínicas dos pacientes com amiloidose antes e após o transplante, categorizadas por sistemas, sendo eles neurológico, cardiovascular, gastrointestinal e outros, estão presentes nas Figuras 2, 3, 4 e 5, respectivamente.

Entre as alterações neurológicas (Figura 2), observa-se que "dor, parestesia, alteração sensorial e/ou térmica" foi a única alteração presente em todos os pacientes previamente ao TH e que permaneceu após o procedimento. Já com a progressão da doença, a "alteração do equilíbrio" acometeu mais pessoas após o transplante, com um aumento de 150% (foi de 2 para 5 pacientes acometidos). Em relação a "dificuldade em deambular" e a "vertigem e/ou síncope", ambas apresentaram um aumento de 400% (de 0 a 4) em relação ao número de pacientes acometidos após o transplante.

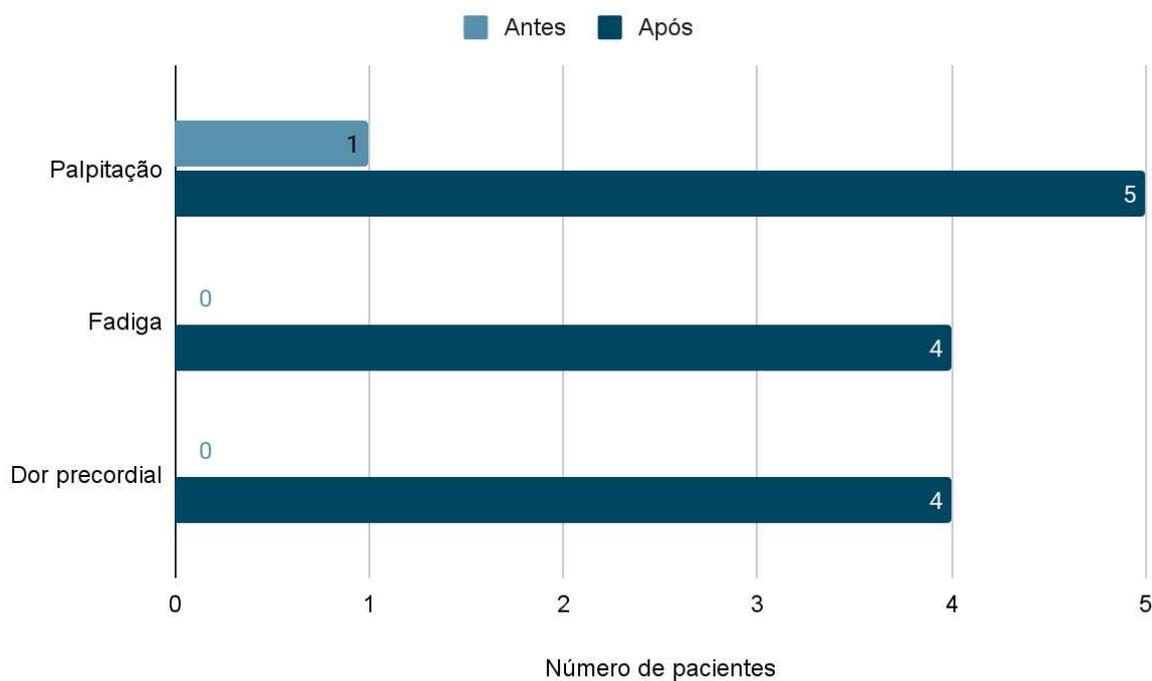
Figura 2 - Sintomas neurológicos nos pacientes com ATTRv antes e após o transplante hepático



Fonte: autora.

Na Figura 3, nota-se um aumento de 400% (de 1 para 5) em pacientes acometidos com "palpitação", levando a um acometimento de toda amostra (5) após o procedimento. Ademais, observa-se também aumento de 400% (de 0 para 4) em relação a "fadiga" e "dor precordial". Além disso, 40% da amostra (pacientes B e C) faz uso de marcapasso.

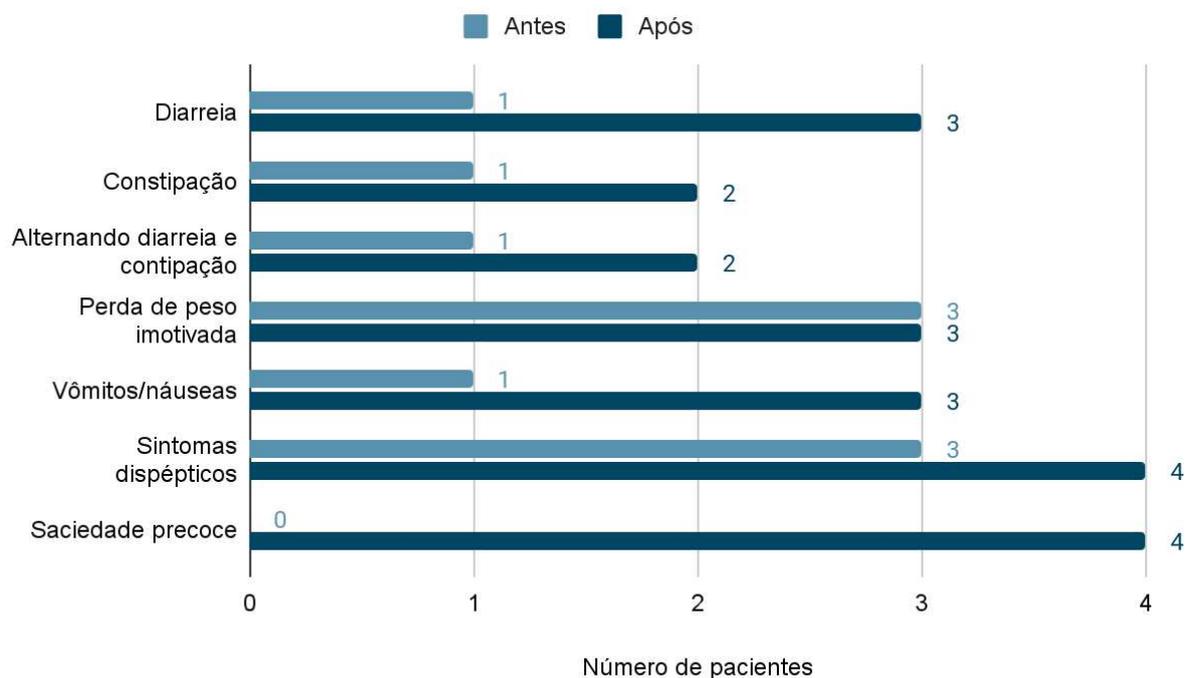
Figura 3 - Sintomas cardiovasculares nos pacientes com ATTRv antes e após o transplante hepático



Fonte: autora.

Analisando as manifestações do TGI (Figura 4), "diarreia" e "vômitos/náuseas" foram sintomatologias que apresentaram aumento no número de pacientes acometidos após o transplante de fígado em 200% (de 1 para 3 pacientes); "constipação" e "alternando diarreia e constipação" aumentaram em 100% (de 1 para 2); "sintomas dispépticos" aumentaram aproximadamente 33,33% (de 3 para 4); "saciedade precoce" apresentou acréscimo de 400% (de 0 para 4); enquanto a "perda de peso imotivada" permaneceu como antes do TH (3 pacientes).

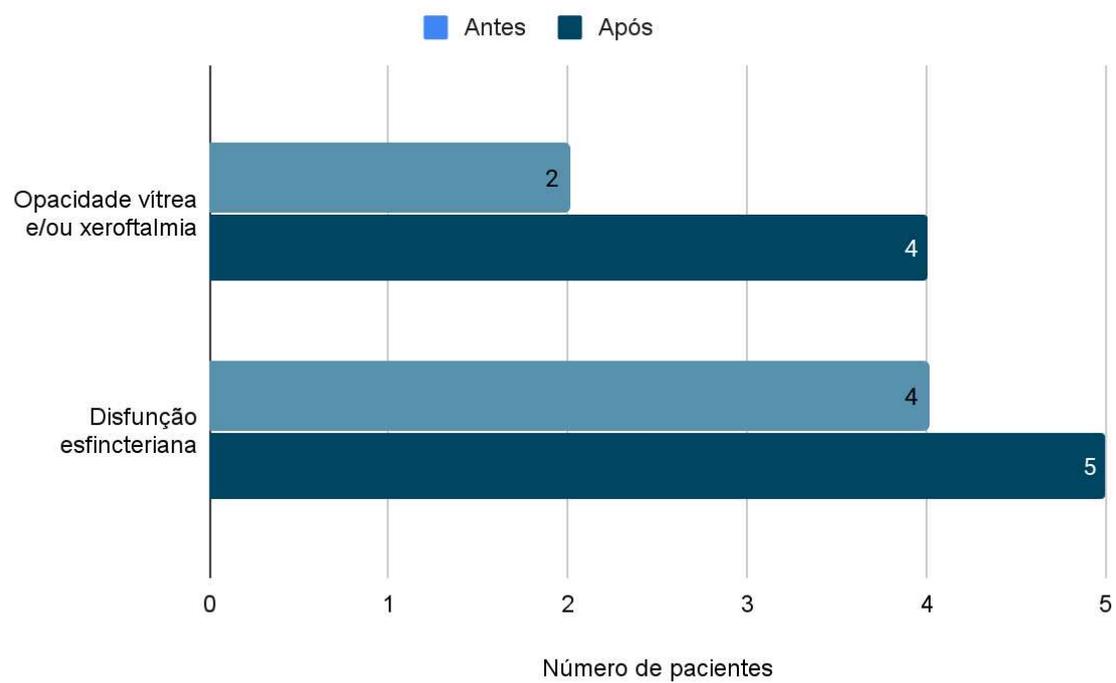
Figura 4 - Sintomas gastrointestinais nos pacientes com ATTRv antes e após o transplante hepático



Fonte: autora.

Em relação às alterações oftálmicas, a "opacidade vítrea e/ou xerofalmlia" apresentou aumento de 100%, sendo que antes do TH haviam 2 pacientes acometidos com a sintomatologia e 4 pacientes após. Já a "disfunção esfíncteriana", acometeu 100% (5) da amostra após o transplante de fígado, sendo que antes do procedimento apenas 4 pessoas eram acometidas, demonstrando um aumento de 25% no surgimento de alterações esfíncterianas. A quantificação desses sintomas podem ser observadas na Figura 5.

Figura 5 - Sintomas oftálmicos e esfínterianos nos pacientes com ATTRv antes e após o transplante hepático



Fonte: autora.

6 DISCUSSÃO

Devido ao fato de ser uma doença rara, a amostra do estudo foi pequena, composta por cinco pacientes. Do total da amostra, 100% (5) apresentaram a ATTRv de início precoce, uma vez que os sintomas de todos surgiram antes dos 50 anos de idade. (1,5) Ademais, concordante à epidemiologia, a maioria (4 pacientes) da amostra com testagem genética apresenta a mutação Val30Met que além de ser a variação mais comum, apresenta melhor prognóstico com o TH. (1, 2, 10)

Além disso, apesar de não ser uma regra, a totalidade da amostra apresenta história familiar positiva para a doença, fator que é um possível facilitador para o diagnóstico precoce. (4) Dessa forma, o período entre o início dos sintomas e a data do diagnóstico de toda amostragem variou de um período curto de 1 a 2 anos. Ademais, todos os pacientes iniciaram os sintomas entre 26 e 42 anos de idade, estando dentro da faixa etária do início dos efeitos citotóxicos da deposição das fibrilas amiloides, que ocorre com maior prevalência entre 20 e 90 anos. (1, 5)

O tempo de duração da doença no momento do transplante de fígado também é um fator relevante para um melhor prognóstico da doença e melhores resultados do transplante como forma de tratamento. (1, 2, 10) Com isso, analisando o período transcorrido entre o início dos sintomas e o TH (Quadro 2), é possível perceber que 80% (4 pacientes) da amostra realizaram o transplante em um intervalo de 1 a 4 anos após o início da sintomatologia. Já o paciente B, mesmo com o diagnóstico precoce (após 1 ano do início dos sintomas), apresentou 18 anos de progressão da doença para realização do TH.

A perda de peso imotivada antes do transplante, presente em 3 (C, D e E) dos 5 pacientes, pode ser vista como uma consequência do mau status nutricional que está associado a um pior prognóstico da doença relacionada ao transplante hepático. (1, 2, 10)

Como o melhor prognóstico da doença relacionado ao transplante de fígado é relativo ao uso dessa abordagem terapêutica em pacientes em estágios iniciais da condição, com curta duração da doença no momento do TH, início precoce da ATTRv, mutação Val30Met e bom status nutricional, nota-se que apenas o paciente A apresenta todos os requisitos. (1, 2, 10, 16, 17, 25) Isso pode ser visto uma vez que B não apresenta teste genético e demorou um período de 18 anos do início dos sintomas para a realização do TH. Além disso, os pacientes C, D e E apresentaram perda de peso imotivada antes do transplante, que pode predizer mau status nutricional.

Entretanto, toda a amostra fez o transplante hepático estando no Estágio I da doença. Sendo assim, são os melhores candidatos para o TH, apresentando melhor prognóstico a essa forma terapêutica. (10) Contudo, nota-se que todos os transplantes hepáticos foram realizados antes de 2017, ano em que o TH deixou de ser a única opção para o tratamento disponibilizado pelo SUS e foi instaurado o Tafamidis como melhor forma terapêutica para estágios iniciais da ATTRv. (17, 30)

Mesmo com o TH, ainda há a progressão da ATTRv devido não apenas à produção extra-hepática da proteína “mutada”, como também pelo fato da TTR selvagem produzida pelo fígado transplantado ainda ser capaz de depositar e causar efeitos citotóxicos, levando, conseqüentemente, ao avanço da doença. (1, 2, 3, 13) Dessa forma, no estudo foi possível observar um aumento geral médio de 136,62% em relação ao surgimento de sintomas no pós-operatório tardio (com uma média de 22,6 anos de progressão da doença), comparado aos sintomas prévios ao procedimento.

O aumento coletivo da quantidade de sintomas foi constatado em todos os sistemas orgânicos estudados. O sistema cardiovascular também pode ser acometido, apresentando alterações de condução, podendo levar ao uso de marcapasso. (5, 10) Na pesquisa, o ACV apresentou maior percentual de acometimento após o transplante, com aumento de 550% no surgimento dos sintomas, sendo a “palpitação” um sintoma comum a todos os pacientes após o procedimento e “fadiga” e “dor precordial” presentes em 80% da amostra. Além disso, foi necessário a utilização de marcapasso em 40% (2) da amostra após o transplante de fígado.

As alterações neurológicas da ATTRv geralmente inicia com acometimento de fibras finas e autonômicas que progridem para uma neuropatia periférica sensoriomotora que leva a uma disfunção de força e alteração na capacidade de deambular. (1, 5, 10) No estudo, é possível observar alterações sensoriais, como "dor, parestia, alteração sensorial e/ou térmica", foram as únicas alterações presentes em todos os pacientes previamente ao TH e que permaneceram após o procedimento. A “alteração do equilíbrio” foi outro sintoma que acomete 100% da amostra após o TH.

Alterações gastrointestinais podem ser uma das primeiras sintomatologias dos pacientes com ATTRv e interferem diretamente na qualidade de vida dos doentes, sendo que a perda de peso imotivada é um dos fatores que inferem maior gravidade da doença. (10, 12) Analisando as manifestações do TGI, “sintomas dispépticos” e “saciedade precoce” foram os sintomas mais prevalentes, acometendo 80% (4) da amostra. A “perda de peso imotivada”, que é indicativo de pior prognóstico, foi observada nos mesmos 3 pacientes que apresentavam essa alteração prévia ao transplante. (1, 12)

A "disfunção esfíncteriana", juntamente com "dor, paresia, alteração sensorial e/ou térmica", "alteração do equilíbrio" e "palpitações", foram os únicos sintomas que acometeram 100% (5 pacientes) da amostra após o TH.

Dessa forma, as características clínicas dos pacientes com ATTRv após o TH podem ser representadas através dos sintomas que os acometem a amostra expostos na Tabela 2:

Tabela 2 - Porcentagem das características clínicas dos pacientes com ATTRv após o transplante hepático

Porcentagem	Sintomas
100% (5)	"dor, paresia, alteração sensorial e/ou térmica"; "alteração do equilíbrio"; "palpitações"; "disfunção esfíncteriana"
80% (4)	"dificuldade em deambular"; "vertigem e/ou síncope"; "fadiga"; "dor precordial"; "sintomas dispépticos"; "saciedade precoce"; "opacidade vítrea e/ou xerofthalmia"
60% (3)	"diarreia"; "perda de peso imotivada"; "vômitos/náuseas"
40% (2)	"constipação"; "alternando diarreia e constipação"

Fonte: autora

A estratificação da doença, de acordo com a gravidade dos sintomas (Quadro 1), pode ser usada como uma ferramenta para o profissional de saúde avaliar o prognóstico da doença e melhor direcionar o tratamento da ATTRv. (10, 13, 14) Com isso, todos os pacientes estudados apresentaram progressão da gravidade dos sintomas em relação à incapacidade de deambulação e o grau de assistência necessário, exceto um paciente que antes e após o TH permaneceu no PND I/estágio I. Dessa forma, houve uma avanço da progressão e, conseqüentemente, piora no prognóstico da doença da maioria dos pacientes (80%).

7 CONCLUSÃO

A estratificação da doença revelou que, embora todos os pacientes tenham realizado o TH no Estágio I, houve uma transição para estágios mais avançados após o procedimento. Isso sugere que o TH, embora eficaz em estágios iniciais, não impede a progressão da ATTRv ao longo do tempo. No estudo foi possível observar um aumento global de 136,62% da sintomatologia dos pacientes após o TH em comparação à situação prévia.

8 REFERÊNCIAS

- (1) Monteiro BR, Fonseca-Neto OCL da. POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR: UMA REVISÃO DE LITERATURA. *bjt* [Internet]. 22º de dezembro de 2021 [citado 5 de agosto de 2022];24(4): 19-27. Disponível em: <https://bjt.emnuvens.com.br/revista/article/view/430>
- (2) Sharma P, Perri RE, Sirven JE, *et al.* Outcome of Liver Transplantation for Familial Amyloidotic Polyneuropathy. *Liver Transplantation* [Internet]. 2003 Dec [cited 2022 Aug 2];Vol 9(No 12):1273-1280. DOI 10.1016/j.lts.2003.09.016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14625827/>.
- (3) Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2015 Sep [cited 2022 Aug 2]; DOI 10.1136/jnnp-2014-308724. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25604431/>.
- (4) Plante-Bordeneuve V. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy: an update. *Journal of Neurology* [Internet]. 2018 Apr [cited 2022 Aug 10];265(4):976-983. DOI 10.1007/s00415-017-8708-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29249054/>
- (5) Pinto MV, França Jr MC, Gonçalves MVM, Machado-Costa MC, Freitas MRG de, Gondim F de AA, *et al.*. Brazilian consensus for diagnosis, management and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with peripheral neuropathy: second edition. *Arq Neuro-Psiquiatr* [Internet]. 2023Mar;81(3):308–21. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1764412>
- (6) Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, *et al.* Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med.* 2021;289(3):268-292. doi:10.1111/joim.13169. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32929754/>
- (7) Yazaki M, Mitsuhashi S, Tokuda T, *et al.* Progressive wild-type transthyretin deposition after liver transplantation preferentially occurs onto myocardium in FAP patients. *Am J Transplant.* 2007;7(1):235-242. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01585.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17061984/>
- (8) Liepnieks JJ, Zhang LQ, Benson MD. Progression of transthyretin amyloid neuropathy after liver transplantation. *Neurology.* 2010;75(4):324-327. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ea15d4. Disponível em: <https://n.neurology.org/content/75/4/324.short>.

- (9) Saelices L, Chung K, Lee JH, et al. Amyloid seeding of transthyretin by ex vivo cardiac fibrils and its inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(29):E6741-E6750. doi:10.1073/pnas.1805131115. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29954863/>
- (10) Conitec. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Diagnóstico e Tratamento das Amiloidoses Hereditárias associadas à Transtirretina. Relatório de Recomendação [Internet]. 2018 abril [cited 2023 Aug 5]; Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2018/relatorio_pcdt_paf_cp20_2018.pdf
- (11) ONPATTRO® (Patisirana sódica) [Bula]. Brasil; Alnylam Pharmaceuticals; Fev 2020. Disponível em: https://www.alnylam.com.br/sites/default/files/pdfs/ONPATTRO_Bula_profissional_saude_a_pprovada.pdf
- (12) Monteiro, B. R.; Fonseca-Neto, O. C. L. da. Polineuropatia Amiloidótica Familiar: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Transplantation, [S. l.]*, v. 24, n. 4, p. 19–27, 2021. DOI: 10.53855/bjt.v24i4.430. Disponível em: <https://bjt.emnuvens.com.br/revista/article/view/430>.
- (13) 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. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26734952/>
- (14) Pereira ACPR, Fernandes RA, Paula ECA, Freitas ALM, Nunes DB, Marangon AER, et al. Condutas clínicas e barreiras no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina (PAF-TTR) no Brasil. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* [Internet]. 2021 Aug 03 [cited 2023 Feb 22]:128-135. DOI 10.21115/JBES.v13.n2.p128-35. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1291966>
- (15) Rosa RA, Sayegh R, Cavallier P, Oliveira N. Patisirana (Onpattro®) no tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada a tafamidis. Dossiê de avaliação de tecnologia em saúde [Internet]. 2022 Aug [cited 2023 May 17]:1-155. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/dossie/2022/20221221_dossie_da_empresa_cp97.pdf
- (16) Falavigna M, Migliavaca CB, Stein C. Parecer técnico científico: TEGSEDI® (inotersena nonadecassódica) no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos não atendidos pela terapia com estabilizadores da proteína TTR no SUS. (Estágio 1 não respondedores ao tratamento com

estabilizadores da proteína TTR e Estágio 2). PTC Farmacêutica do Brasil LTDA [Internet]. 2022 Feb 21 [cited 2023 Jul 12]. Disponível em: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Dossie/2022/dossie_Tegsedo_CP_49.pdf

(17) Conitec. 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. Relatório de Recomendação [Internet]. 2022 Dez [cited 2023 Jul 19]; Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/05/1434369/20221222_relatorio_tecnico_tafamidis_795_2022.pdf

(18) Laboratórios Pfizer Ltda. Vyndaqel (tafamidis meglumina) [Bula]. São Paulo; 2016. Disponível em: https://www.pfizer.com.br/files/Vyndaqel_Profissional_de_Saude_25.pdf

(19) Consultas ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA: Consulta / Medicamentos. tafamidis, 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351560099201530/?substancia=25609>. Acesso em: 29 nov 2023.

(20) Consultas ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA: Consulta / Medicamentos. inotersena, 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351859893201881/?substancia=26502>. Acesso em: 29 nov 2023.

(21) Consultas ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA: Consulta / Medicamentos. patisirana, 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351586390201961/?substancia=30502>. Acesso em: 29 nov 2023.

(22) Consultas ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA: Consulta / Medicamentos. vutrisirana, 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351409350202111/?substancia=33441>. Acesso em: 29 nov 2023.

(23) Adams D, Tournev IL, Taylor MS, *et al*. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*. 2023 Mar; 30(1):1-9. doi: 10.1080/13506129.2022.2091985. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35875890/>.

(24) Russo M, Gentile L, Toscano A, Aguenouz M, Vita G, Mazzeo A. Advances in Treatment of ATTRv Amyloidosis: State of the Art and Future Prospects. *Brain Sci*.

2020;10(12):952. Published 2020 Dec 9. doi:10.3390/brainsci10120952. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3425/10/12/952>.

(25) Ericzon B-G, Wilczek HE, Larsson M, *et al.* Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative?. Transplantation [Internet]. 2015 Sep [cited 2022 Aug 10];99(9) DOI 10.1097/TP.0000000000000574. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26308415/>.

(26) Brandman D, Lin H, McManus A, *et al.* Evaluating Prognostic Factors for Liver Transplantation Among United States Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis Using National Registry Data. *Prog Transplant*. 2019;29(3):213-219. doi:10.1177/1526924819853832. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31167608/>. Acesso em: 16 set 2023.

(27) Marques HP, Barros I, Li J, Murad SD, di Benedetto F. Current update in domino liver transplantation. *Int J Surg*. 2020;82S:163-168. doi:10.1016/j.ijssu.2020.03.017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32244002/>.

(28) Dohrn MF, Ihne S, Hegenbart U, *et al.* Targeting transthyretin - Mechanism-based treatment approaches and future perspectives in hereditary amyloidosis. *J Neurochem*. 2021;156(6):802-818. doi:10.1111/jnc.15233. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33155274/>.

(29) Banerjee D, Roeker LE, Grogan M, *et al.* Outcomes of Patients With Familial Transthyretin Amyloidosis After Liver Transplantation. *Prog Transplant*. 2017;27(3):246-250. doi:10.1177/1526924817715463. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29187090/#:~:text=The%205%2Dyear%20overall%20survival,liver%20transplant%20only%20>

(30) Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : Rename 2020 [recurso eletrônico]. 2019 [cited 2023 Jul 19]; Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf

(31) Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Tegsedi - bula [Internet]. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2021 [capturado em 30 mar. 2022]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=157700002>.

(32) Dyck PJB, Kincaid JC, Wiesman JF, *et al.* mNIS+7 and lower limb function in inotersen treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Muscle Nerve*.

2020;62(4):502-508. doi:10.1002/mus.27022. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7540053/>

(33) Conitec. Inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 ou pacientes não respondedores a tafamidis meglumina. Relatório de Recomendação [Internet]. 2022. Disponível em:
https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221118_relatorio_tecnico_inoterse na.pdf

(34) Consultas ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA: Consulta / Bulário Eletrônico. vutrisirana, 2023. Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=193610004>. Acesso em: 29 nov 2023.

(35) Alnylam Pharmaceuticals. Vutrisiran An Investigational RNAi Therapeutic for ATTR Amyloidosis. v4, [S. l.], p. 1-2, 2021. Disponível em:
<https://www.alnylam.com/sites/default/files/pdfs/Vutrisiran-Fact-Sheet.pdf>.

ANEXO A

Nome:.....Pront:.....
 Idade:..... Sexo: () fem () masc Data do transplante hepático:.....
 Data do início dos sintomas:..... Data do diagnóstico:.....
 Como fez o diagnóstico:.....
 Teste genético: ()Sim ()Não | Se sim, qual mutação:.....
 Histórico familiar da doença: ()Sim ()Não

Quadro clínico **ANTES** do transplante hepático:

- | | |
|--|---|
| <p>1. () Neurológico</p> <p>1.1. () Dor, parestia, parestesia, alteração sensorial e/ou térmica das extremidades</p> <p>1.2. () Alteração do equilíbrio</p> <p>1.3. () Dificuldade em deambular. PND()
()EI ()EII ()EIII</p> <p>1.4. () Vertigem e/ou síncope</p> <p>1.5. () Outros:.....</p> <p>2. () Cardiovascular</p> <p>2.1. () Palpitações</p> <p>2.2. () Fadiga</p> <p>2.3. () Dor precordial</p> | <p>2.4. () Outros:.....</p> <p>3. () Trato gastrointestinal</p> <p>3.1. () Diarreia</p> <p>3.2. () Constipação</p> <p>3.3. () Alternando constipação e diarreia</p> <p>3.4. () Perda de peso imotivada</p> <p>3.5. () Vômito/náusea</p> <p>3.6. () Sintomas dispépticos</p> <p>3.7. () Saciedade precoce</p> <p>3.8. () Outros:.....</p> <p>4. () Outros:</p> <p>4.1. () Opacidade Vítrea e/ou xerofthalmia</p> <p>4.2. () Disfunção esfíncteriana</p> |
|--|---|

Quadro clínico **APÓS** o transplante hepático:

- | | |
|---|--|
| <p>1. () Neurológico</p> <p>1.1. () Dor, parestia, parestesia, alteração sensorial e/ou térmica das extremidades</p> <p>1.2. () Alteração do equilíbrio</p> <p>1.3. () Dificuldade em deambular. PND()
()EI ()EII ()EIII</p> <p>1.4. () Vertigem e/ou síncope</p> <p>1.5. () Outros:.....</p> <p>2. () Cardiovascular</p> <p>2.1. () Palpitações</p> <p>2.2. () Fadiga</p> <p>2.3. () Dor precordial</p> <p>2.4. () Outros:.....</p> | <p>3. () Trato gastrointestinal</p> <p>3.1. () Diarreia</p> <p>3.2. () Constipação</p> <p>3.3. () Alternando constipação e diarreia</p> <p>3.4. () Perda de peso imotivada</p> <p>3.5. () Vômito/náusea</p> <p>3.6. () Sintomas dispépticos</p> <p>3.7. () Saciedade precoce</p> <p>3.8. () Outros:.....</p> <p>4. () Outros:</p> <p>4.1. () Opacidade Vítrea e/ou xerofthalmia</p> <p>4.2. () Disfunção esfíncteriana</p> |
|---|--|

Medicações gerais em uso:.....
 Observações:.....



ANEXO B
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM AMILOIDOSE
HEREDITÁRIA RELACIONADA À TRANSTIRRETINA (ATTRv) APÓS
TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Bom dia/ Boa tarde,

Eu sou Mylla de Lima Braga, estudante de medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro e matrícula 20182130086, e estou ligando para você para convidá-lo(a) a responder algumas perguntas do meu Trabalho de Conclusão de Curso para minha formatura como médica. Caso você disponha de tempo agora e tenha interesse em participar, vou ler e gravar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) que é o convite oficial para participação da pesquisa “Características clínicas dos pacientes com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRv) após transplante hepático”. Caso concorde com os termos propostos, relate verbalmente ao final que aceita e em seguida diga seu nome completo e o número do seu documento de identidade ou CPF.

Prezado(a),

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa: “Características clínicas dos pacientes com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRv) após transplante hepático”. O objetivo deste projeto é caracterizar os sintomas apresentados por pacientes com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina após transplante hepático que estão em seguimento no ambulatório de gastroenterologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG). Ao participar deste estudo você não terá benefícios financeiros, mas contribuirá para a coleta de informações que serão de extrema importância para ampliação de conhecimento do grupo de pesquisa e terceiros, o que pode contribuir para o direcionamento de estratégias em saúde e colaborar para que novas formas terapêuticas sejam delineadas a fim de suplantar o quadro clínico dos pacientes com ATTRv após transplante hepático.

Você tem direito de não participar deste estudo e à retirada do consentimento a qualquer momento, sem sofrer qualquer prejuízo se optar por não responder a quaisquer

perguntas ou mesmo sair da pesquisa. Este estudo garante que sua identidade seja mantida em sigilo e pode causar certo cansaço mental por responder ao questionário, não apresentando demais ameaças como dano físico, psíquico, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual. As perguntas contidas no questionário tem o único objetivo de abastecer o tema de informações relevantes que auxiliem no melhor entendimento geral da ATTRv. Este estudo contém perguntas individuais que podem ser desconfortáveis para alguns, e por isso reitera-se o direito a não responder quaisquer perguntas que se encaixem nessa situação, a sua recusa não lhe trará qualquer prejuízo médico ou financeiro.

Se você decidir integrar ao estudo, você responderá um questionário individual por meio de uma chamada telefônica que terá duração de aproximadamente 15 minutos do qual serão utilizados os dados colhidos como parte do objeto de estudo. Os números de contato foram obtidos no ambulatório de gastroenterologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle e a ligação será gravada como forma de comprovação do consentimento em participar da entrevista e dos termos propostos, além da criação de um banco de dados através das informações coletadas. Esses áudios ficarão sob a responsabilidade e sigilo da orientadora Prof^ª Dr^ª Cibele Franz Fonseca por um período de dois anos.

Esta pesquisa está sendo realizada com os pacientes do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle e possui vínculo com a Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro através da disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso. A pesquisadora é a aluna Mylla de Lima Braga, sob orientação da Prof^ª Dr^ª Cibele Franz Fonseca. A pesquisadora está disponível para responder a quaisquer dúvidas que por acaso você venha a ter. Caso necessário contacte Mylla de Lima Braga no telefone (31) 97506-6049, ou o Comitê de Ética e Pesquisa, CEP-HUGG no telefone 2264-5177 ou e-mail cephugg@gmail.com. O Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle fica localizado na Rua Mariz e Barros, nº 755, Tijuca, Rio de Janeiro, CEP 20.270-004, entrada pela ortopedia, 4º andar.

Após estes esclarecimentos e estando de acordo em participar deste estudo, solicito que assine, de forma livre e esclarecida, esse termo para firmar o aceite em responder às perguntas.

Nome completo do paciente

Assinatura do paciente

Assinatura do pesquisador

Local e data: _____, ____/____/_____

