

MINISTÉRIO DA SAÚDE

AMILOÍDOSES ASSOCIADAS
À TRANSTIRRETINA

PORTEIRA CONJUNTA SAES/SECTICS/MS
Nº 12, de 24 de JULHO DE 2025



INTRODUÇÃO

As amiloidoses sistêmicas são doenças caracterizadas pelo depósito tecidual de fibrilas de amilóide, resultante da proteotoxicidade de proteínas precursoras aberrantes, o que leva à disfunção de múltiplos órgãos.

As amiloidoses sistêmicas constituem um grupo de doenças caracterizadas pelo depósito de substância amilóide nos tecidos, levando à disfunção de diversos órgãos. Os mais acometidos são os nervos periféricos, o coração, o trato gastrointestinal, os rins, o sistema nervoso central (SNC) e os olhos. Nos nervos periféricos, a lesão é do tipo perda axonal, acometendo principalmente fibras não mielinizadas ou pouco mielinizadas e, portanto, de pequeno calibre. Entre elas destacam-se as amiloidoses associadas à transtirretina (TTR), uma proteína sintetizada majoritariamente no fígado e responsável pelo transporte de tiroxina e retinol, cuja desestabilização estrutural promove a dissociação em monômeros e o depósito tecidual de agregados amiloides.

As amiloidoses associadas à mutação da proteína transtirretina (TTR) são denominadas **Amiloidose por Transtirretina (ATTR)**:

- ATTR do tipo selvagem: é uma condição não hereditária, de prevalência desconhecida, encontrada principalmente em homens, após os 70 anos.
- ATTR hereditária (familiar): têm herança autossômica dominante e surge em idades diferentes. A variante mais prevalente é a p.Val30Met (mais freq. originária de Portugal ou da Suécia), caracterizada por manifestações que se iniciam, geralmente, aos 30 anos, com polineuropatia marcante. Já a segunda variante mais prevalente é a p.Ser77Tyr. A variante p.Val122Ile (originária da África Ocidental) caracteriza um início de manifestações mais tardio, em torno de 50 anos, com cardiopatia predominante.

Dois quadros clínicos principais das ATTR: a polineuropatia amilóide associada à transtirretina (ATTR-PN) e a cardiomiopatia amilóide associada à transtirretina (ATTR-CM).

A ATTR-CM pode ser classificada de acordo com o genótipo: ATTRh, causada por uma das mutações hereditárias conhecidas (autossômicas dominantes) no gene TTR, ou selvagem (também conhecida como ATTR-CM sistêmica senil), quando o paciente não apresenta mutações envolvidas com o desenvolvimento da doença.

No Brasil, observou-se um aumento de casos de ATTRh; os dados são provenientes de amostras pequenas de pacientes (848 indivíduos em três estudos). A variante p.Val30Met foi a mais frequente, com heterogeneidade dos fenótipos na população brasileira com ATTRh.

Sinais e sintomas: início geralmente com dor e parestesias nos pés, associadas à dor distal em membros inferiores e perda sensório-térmica, seguida de perda tático leve e hipo/arreflexia de tornozelo. Os sintomas motores costumam iniciar após aproximadamente dois anos de hipoestesia. Após quatro a cinco anos de evolução, os sintomas sensoriais passam a acometer as mãos. A cardiopatia é marcante, com maior prevalência de fibrilação atrial na ATTR-CM, assim como bloqueios atrioventriculares. A função renal é afetada tarde, tendo como principal manifestação a síndrome nefrótica.

Os sintomas digestivos constituem um dos aspectos mais relevantes e precoces da ATTR, relacionados à disautonomia neurovegetativa, podendo ocorrer diarreia, constipação, náuseas, vômitos, sensação de plenitude com esvaziamento gástrico tardio e emagrecimento. As manifestações oculares incluem anisocoria, queixa de olho seco e ceratoconjuntivite; podem ocorrer depósitos de amilóide com opacidades do cristalino e do vítreo, geralmente precoces, além de glaucoma e angiopatia ocular amilóide. Também são descritas perturbações sexuais e esfínterianas. No SNC, podem ocorrer sinais e sintomas focais do tipo *stroke-like*, enxaqueca-like, crises epiléticas focais, hemorragias cerebrais e declínio cognitivo.

Não há tratamento curativo para as ATTR, e a conduta envolve acompanhamento por equipe multidisciplinar, incluindo intervenções como fisioterapia, cirurgias, transplante hepático e terapia medicamentosa.

A identificação da doença em estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para atendimento especializado conferem à APS papel essencial para melhores resultados terapêuticos e prognósticos.

CID 10

- E85.0 Amiloidose heredofamiliar não-neuropática
- E85.1 Amiloidose heredofamiliar neuropática
- E85.8 Outras amiloidoses

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 amiloidótica hereditária (familiar) sintomática (CID-10 E85.1) em estágio inicial (estágio I de Coutinho) e não terem sido submetidos à transplante hepático.

Adicionalmente, para uso de tafamidis 61 mg, os pacientes devem apresentar cardiomiopatia associada à TTR (selvagem ou hereditária), 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.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que apresentem intolerância, hipersensibilidade ou contra-indicação 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.

O uso concomitante de tafamidis 20 mg e tafamidis 61 mg não é preconizado por este Protocolo. Assim, pacientes em uso de tafamidis meglumina 20 mg estão excluídos do uso de tafamidis 61 mg. Do mesmo modo, pacientes em uso de tafamidis 61 mg estão excluídos do uso de tafamidis meglumina 20 mg.

Entretanto, pacientes com amilodoise familiar (hereditária) associada à transtirretina com comprometimento misto (neurológico e cardíaco) que já estejam em uso de tafamidis meglumina 20 mg podem migrar para o uso de tafamidis 61 mg, caso seja a escolha terapêutica da equipe médica assistente e respeitando os demais critérios de inclusão.

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Polineuropatia amiloide associada à transtirretina (ATTR-PN)

A ocorrência de polineuropatia sensitivo-motora periférica progressiva associada a pelo menos um dos sintomas a seguir é sugestiva de ATTR-PN:

1. Histórico familiar de neuropatia;
2. Disfunção autonômica precoce, como disfunção erétil ou hipotensão postural;
3. Envolvimento cardíaco, incluindo cardiomiopatia, hipertrofia, bloqueio atrioventricular (BAV) e arritmias;
4. Alterações gastrointestinais, como diarreia, constipação com episódios de alternância e perda de peso inexplicada;
5. Síndrome do túnel do carpo bilateral, especialmente quando presente em outros membros da família;
6. Anormalidades renais, como albuminúria ou azotemia leve;
7. Opacidade do vítreo.

Rápida progressão da doença e falha à resposta ao tratamento com imunomoduladores constituem sinais adicionais. A avaliação pode ser realizada por meio dos escores *Polyneuropathy Disability Score* (PND) e *Neuropathy Impairment Score* (NIS).

A confirmação diagnóstica inclui:

- **ATTR do tipo selvagem:** sinais e sintomas clínicos associados a exames complementares;
- **ATTR hereditária (familiar):** presença de variante patogênica no gene TTR associada a quadro clínico compatível.

Cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (ATTR-CM)

A presença de manifestações de insuficiência cardíaca associada a pelo menos um dos critérios abaixo sugere ATTR-CM:

1. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), especialmente em homens com mais de 65 anos;
2. Bloqueio atrioventricular inexplicado com implante prévio de marcapasso;
3. Miocardiopatia hipertrófica de início tardio (após os 60 anos), com padrão assimétrico;
4. Estenose aórtica em pacientes idosos com baixo fluxo e baixo gradiente;
5. Síndrome do túnel do carpo bilateral, estenose do canal vertebral ou ruptura do tendão do bíceps;
6. Polineuropatia sensitivo-motora não explicada, como parestesias, dor neuropática ou fraqueza;
7. Disfunção autonômica, incluindo hipotensão postural, diarreia pós-prandial alternando com constipação e disfunção erétil;
8. Opacidade vitrea e alterações pupilares;
9. História familiar de polineuropatia ou miocardiopatia.

A confirmação diagnóstica da forma selvagem baseia-se nos sinais clínicos e exames complementares. Na forma hereditária, ocorre pela identificação de variante patogênica no gene TTR associada a sintomas compatíveis.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

ATTR-PN: Biópsia do órgão afetado, preferencialmente de glândula salivar ou tecido adiposo (pele e partes moles). Resultados negativos não excluem amiloidose; a biópsia é recomendada para definição diagnóstica inicial.

ATTR-CM: O diagnóstico pode incluir marcadores de insuficiência cardíaca, como o peptídeo natriurético cerebral (BNP) ou NT-proBNP, além da dosagem de troponina. Também são recomendados o monitoramento da proteinúria e da função renal, incluindo ureia, creatinina, ácido úrico, taxa de filtração glomerular e proteinúria de 24 horas.

DIAGNÓSTICO GENÉTICO

Nos casos de ATTR-PN ou ATTR-CM hereditária, recomenda-se a realização de testes genéticos, como o sequenciamento completo do gene TTR, com identificação de mutações por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases, que devem ser utilizados no diagnóstico de pacientes pré-sintomáticos e sintomáticos.

Observação: o diagnóstico genético tem papel central na ATTR hereditária, sendo utilizado para a detecção de portadores assintomáticos, com adequado aconselhamento genético, e para a confirmação diagnóstica de casos suspeitos, com ou sem história familiar.

EXAMES COMPLEMENTARES

ATTR-PN: Eletromiografia com estudos de condução nervosa.

ATTR-CM: Eletrocardiograma, ecocardiografia transtorácica, dosagem de troponina e, em alguns casos, ressonância magnética cardíaca, cintilografia cardíaca com pirofosfato ou outro marcador específico para TTR, além de monitorização por Holter.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

ATTR-PN: Deve ser diferenciada de outras polineuropatias que acometem fibras de pequeno calibre, como hanseníase e diabetes. Um dos erros diagnósticos mais frequentes ocorre com as polineuropatias desmielinizantes inflamatórias crônicas (PDIC), devendo-se suspeitar de ATTR-PN quando não há resposta aos tratamentos imunomoduladores ou imunossupressores.

ATTR hereditária: Deve ser diferenciada da amiloidose por cadeias leves de imunoglobulina (AL), associada a doenças hematológicas, cujo tratamento é distinto. O diagnóstico equivocado pode ocorrer em pacientes idosos com gamopatia monoclonal ou por imunomarcação falsa dos depósitos amiloides. Recomenda-se a realização de eletroforese com imunofixação sérica e urinária, além da dosagem da relação das cadeias leves livres (kappa/lambda). Em caso de positividade, deve-se proceder à biópsia tecidual.

ATTR-CM: Diferenciar da amiloidose AL e de outras cardiomiopatias, como as cardiomiopatias hipertróficas sarcoméricas, Doença de Fabry e Doença de Pompe.

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

ATTR-PN: A classificação clínica permite determinar o estágio e a extensão sistêmica da doença, orientando o tratamento. Os estágios de gravidade são definidos pela incapacidade de deambulação e pelo grau de assistência necessário, utilizando-se duas classificações: a clássica em três estágios e o escore de incapacidade da neuropatia periférica modificado (*modified Peripheral Neuropathy Disability Score* – mPND). Veja o **Quadro I** abaixo.

ATTR-CM: Utiliza-se a classificação da *New York Heart Association* (NYHA), que auxilia na definição terapêutica e na avaliação da resposta ao tratamento. Veja o **Quadro II** abaixo.

Quadro I - Estágio da ATTR-PN 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.

Quadro II - Classificação funcional da New York Heart Association (NYHA).

Classe NYHA	Descrição
I	Sem limitações para realização de atividade física. Atividades habituais não causam dispneia, cansaço, palpitações.
II	Discreta limitação para realização de atividade física. Atividades habituais causam dispneia, cansaço, palpitações.
III	Importante limitação para realização de atividade física. Atividades de intensidades inferiores causam dispneia, cansaço, palpitações.
IV	Limitações para realização de qualquer atividade física. Sintomas de insuficiência cardíaca podem ocorrer em repouso.

TRATAMENTO

Medidas para o controle da progressão da doença e terapia direcionada aos sintomas e aos órgãos afetados.

TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

- Apoio psicológico e social;
- Na ATTR na forma hereditária (familiar), o aconselhamento genético deve ser oferecido a todas as famílias e aos pacientes, incluindo esclarecimentos sobre status genético, diagnóstico pré-natal e risco de recorrência;
- Transplante hepático ou combinado figado-coração, com o objetivo de prevenir depósitos amiloides adicionais. O procedimento deve ser realizado em estágio inicial da doença, seguindo as indicações, critérios de realização e acompanhamento estabelecidos pelo Regulamento Técnico vigente do Sistema Nacional de Transplantes (SNT).

TRATAMENTO (continuação)

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Para a ATTR-PN hereditária, recomenda-se o uso de **tafamidis meglumina 20 mg** em pacientes adultos sintomáticos, em estágio inicial e não submetidos a transplante hepático, devido à sua eficácia na estabilização da TTR, na redução da progressão da doença e na manutenção do estado nutricional. Pacientes não respondedores devem ser avaliados para transplante hepático.

Para a ATTR-CM, indica-se **tafamidis 61 mg** em pacientes com forma selvagem ou hereditária, classe funcional NYHA II ou III e idade acima de 60 anos, com evidência de redução da mortalidade e das hospitalizações cardiovasculares.

O tafamidis meglumina (20 mg) e o tafamidis (61 mg) possuem esquemas posológicos distintos, administrados por via oral, uma vez ao dia, e não são intercambiáveis em termos de dosagem.

EFEITOS ADVERSOS

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

É importante o acompanhamento contínuo do Cuidado Farmacêutico para garantir a adesão, a segurança e a efetividade da terapia, por meio de orientação, educação em saúde e monitoramento de eventos adversos.

CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento com tafamidis deve ser monitorado periodicamente para avaliar a necessidade de terapias alternativas, incluindo o transplante hepático. O uso deve ser interrompido durante a gestação, com retomada após o período de lactação, e realizado com cautela em pacientes com insuficiência hepática grave. Os critérios de interrupção devem ser previamente esclarecidos ao paciente, e a resposta terapêutica deve ser avaliada regularmente. Em casos de interrupção por baixa adesão, recomenda-se reforçar o acompanhamento e incentivar o retorno ao tratamento quando houver comprometimento com as orientações médicas.

MONITORIZAÇÃO

Após o início do tratamento, recomenda-se avaliação clínica e laboratorial em até três meses. O acompanhamento deve ser realizado por equipe multidisciplinar, preferencialmente incluindo nutrólogo, farmacêutico, neurologista, cardiologista e nefrologista, além de coleta semestral de dados de índice de massa corporal (IMC) e anamnese completa. A avaliação anual por oftalmologista é indicada, com especial atenção à medida da pressão ocular e à avaliação do vítreo. O cuidado deve ocorrer, sempre que possível, em Centro de Referência, por se tratar de serviço com equipe multidisciplinar integrada de especialistas, assegurando diagnóstico e acompanhamento adequados. Exames laboratoriais para avaliação das funções renal, cardíaca e hepática, além de eletrólitos, glicemia, eletroforese de proteínas, lipídograma, exame de urina (EAS, creatinina e proteína), eletrocardiograma, Holter, ecocardiograma, aferição da pressão arterial e marcadores bioquímicos, como troponina, devem ser realizados a cada

seis meses. Uma frequência maior de avaliações deve ser considerada em pacientes com progressão da doença ou outras preocupações clínicas. Após 12 meses de tratamento, nos casos de doença estável, recomenda-se a continuidade do uso de tafamidis. Na presença de progressão dos sinais ou sintomas, devem ser avaliadas opções alternativas de tratamento, como o transplante hepático. O médico assistente deve solicitar periodicamente informações sobre outros membros da família afetados ou avaliá-los, além de verificar se o paciente e seus familiares compreendem adequadamente a doença e os riscos reprodutivos, fornecendo ou encaminhando para aconselhamento genético adicional, quando aplicável. 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 AG adicionais, sempre que aplicável.

Consultar o **Quadro 3** do item **7 Monitoramento** do PCDT Amiloidoses Associadas à Transtirretina PT Nº 12, de 24 de JULHO DE 2025 para mais informações

REGULAÇÃO E CONTROLE

Os pacientes devem ser encaminhados a um especialista como o alergologista. O tratamento da ATTR deve seguir os critérios de inclusão e exclusão do PCDT, com monitorização contínua da duração do tratamento, das doses prescritas e da adequação do uso dos medicamentos. O cuidado deve ser realizado preferencialmente em serviços especializados ou de referência em doenças raras, por equipes multidisciplinares, com profissionais capacitados para diagnóstico, acompanhamento clínico e realização de testes pré-sintomáticos em familiares.

Esses serviços devem dispor de especialistas de diferentes áreas, permitindo o desenvolvimento de um Projeto Terapêutico Singular (PTS) e a oferta de terapias de apoio, conforme as necessidades funcionais do paciente, em consonância com as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS. O medicamento preconizado deve estar conforme a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), e estados e municípios devem manter atualizados os registros de estoque, distribuição e dispensação, informando-os ao Ministério da Saúde (MS) por meio da Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica (BNAFAR).

A indicação de transplante deve seguir o Regulamento Técnico do SNT. O acompanhamento pós-transplante deve ser mantido pelo hospital transplantador ou, após a alta, pelo hospital de origem, com comunicação contínua entre as instituições.

No âmbito das políticas públicas, destaca-se a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR), instituída pelo MS em 2014, que integra a Rede de Atenção à Saúde (RAS) e visa reduzir mortalidade, morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida. A linha de cuidado é coordenada pela APS, porta de entrada do SUS, com apoio da Atenção Especializada à Saúde (AES) para ações de média e alta complexidade.

Considerando que grande parte das doenças raras é de origem genética, o Aconselhamento Genético é fundamental, auxiliando pacientes e famílias na compreensão do diagnóstico, da evolução da doença, dos riscos reprodutivos e das opções de cuidado disponíveis.

As informações inseridas neste material tem a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta SAES/SECTI/MS nº 12, de 24 de julho de 2025 e pode ser acessada em <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/AmiloidosesAssociadasaTranstirretina.pdf>