

Amiloidose relacionada à transtirretina (TTR) (ATTR) Val30Met TTR-FAP polineuropatia amilodótica familiar ou paramiloidose

Dr. Andrés R. Pérez Riera

A TTR é uma doença devastadora que afeta vários órgãos, incluindo o coração e os nervos periféricos, e que tem um desfecho fatal se não tratada em uma média de 10 anos. Tafamidis, ou 2-(3,5-dicloro-fenil)-benzoxazole-6-carboxico, liga-se seletivamente a TTR com cooperatividade negativa e estabiliza cineticamente TTR nativo de tipo selvagem e TTR mutante. Tafamidis tem, portanto, o potencial de deter a cascata amiloidogênica iniciada pela dissociação do tetrâmero de TTR, desdobramento de monômero e agregação.

O primeiro estudo tafamidis, Fx-005, avaliou o efeito de 18 meses de tratamento com tafamidis (20 mg uma vez ao dia) na progressão da doença, bem como a avaliação da sua segurança em pacientes com TTR-FAP Val30Met. O objetivo secundário deste estudo foi estudar a estabilização farmacodinâmica da TTR mutante. O Tafamidis mostrou-se eficaz na redução da progressão da neuropatia e na manutenção do estado nutricional e da qualidade de vida do paciente em precoce (estágio 1) (capaz de andar sem suporte) Val30Met TTR-FAP.

Além disso, a estabilização da TTR foi alcançada em mais de 90% dos pacientes. Um estudo de extensão, Fx-006, foi realizado para determinar a segurança a longo prazo e tolerabilidade de tafamidis e para avaliar a eficácia da droga em retardar a progressão da doença. Não foram observados problemas significativos de segurança ou tolerabilidade. Em conjunto, os resultados de ambos os ensaios indicaram que os efeitos benéficos do tafamidis foram mantidos durante um período de 30 meses e que o início precoce do tratamento é desejável. Os resultados são esperados de um estudo aberto e ampliado, mas os dados que já foram apresentados mostram que o uso prolongado de tafamidis em pacientes com Val30Met está associado à redução da progressão na polineuropatia. O Tafamidis foi inicialmente aprovado para uso comercial na Europa em 2011 e desde então tem sido aprovado para uso no Japão, México e Argentina, onde é usado como uma opção de tratamento de primeira linha para pacientes com TTR-FAP em estágio inicial.

Os pacientes devem ser cuidadosamente acompanhados nos centros de referência para determinar a resposta individual ao tratamento. Em casos de descontinuação, o transplante de fígado e o recrutamento em ensaios clínicos de novos medicamentos destinados principalmente à supressão da produção de TTR são opções.

No Brasil a droga - de elevado custo - está sendo empregada para pacientes que sofrem de **polineuropatia amilodótica familiar** (ou paramiloidose), mais conhecida pela sigla PAF (em inglês **transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP)**). No Brasil os

pacientes tem acesso no Sistema Único de Saúde (SUS) ao tafamidis meglumina, o qual é o único medicamento aprovado para combater essa doença rara.

A amiloidose hereditária relacionada à transtirretina V30M (hATTR V30M) é uma neuropatia axonal sensorio-motora progressiva. O tratamento com tafamidis atrasa a progressão neurológica da PAF dos genótipos Val30Met e não Val30Met (**Eur J Neurol. 2018 Mar;25(3):464-468**).

A Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde publicou a portaria de incorporação que estabelece esse tratamento no Diário Oficial da União. Disponível à população desde julho de 2018. O tratamento com tafamidis atrasa a progressão neurológica em pacientes com mutações Val30Met e não Val30Met.

A condição, que geralmente se manifesta a partir dos 20 anos, ocorre quando uma mutação faz com que a proteína transtirretina (TTR) seja produzida de forma instável e se aglomere em vários tecidos do corpo.

A TTR transporta hormônios e outras moléculas que regulam diversas funções do organismo e é produzida principalmente pelo fígado.

Em decorrência dessa mutação, os pacientes sofrem dores crônicas, formigamento e perda de sensibilidade em braços e pernas, cansaço muscular, visão borrada, diarreia e outros problemas que podem se intensificar à medida que a doença evolui.

Aprovado pela Anvisa em 2016, o tafamidismeglumina (Vyndaqel®) se destinará ao tratamento dos pacientes em estágio inicial da doença. Cápsulas com 20 mg em embalagens contendo 30 cápsulas. O medicamento, que custa cerca de \$ 29 mil reais ao mês (6 mil dólares americanos!!!!), chega ao SUS para suprir a falta de opções terapêuticas para a doença — em casos avançados, a única alternativa é o transplante hepático—

A droga estabiliza a proteína TTR e, apesar de não fazer com que os sintomas adquiridos regredam, desacelera a progressão natural da doença. Após a avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no SUS, o medicamento foi recomendado para pacientes em fase inicial e que não tenham realizado transplante de fígado. Os estudos científicos indicam que são os pacientes com esse perfil que mais se beneficiam do tratamento com tafamidis.

“A incorporação desse remédio é fundamental para os pacientes, pois ele faz com que a doença avance o mais lentamente possível”, destacou Márcia Waddington Cruz, diretora do Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Melo (CEPARM), no Rio de Janeiro, e uma das maiores especialistas do país na doença. Ela explica que o tafamidis é uma alternativa terapêutica segura, sem os problemas que o transplante de fígado acarreta. “A taxa de mortalidade por transplante ainda é considerada alta e, além disso, não há órgãos para todos os pacientes”, diz.

Para Fábio Figueiredo de Almeida, paciente e presidente da Associação Brasileira de Paramiloidose (ABPAR), a chegada desse tratamento ao SUS representa um marco.

“Além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes, essa incorporação abre portas para que outros medicamentos que já estão sendo testados em outros países possam ser registrados no Brasil”, afirma.

O presidente da Associação Brasileira de Paramiloidose (ABPAR), que foi diagnosticado com PAF em 2012, acrescenta que se trata também de uma vitória para médicos que cuidam há anos de pacientes com essa doença. “Antes, eles cuidavam de um paciente com uma sentença de morte nas mãos, porque não havia nenhum tratamento”, diz.

Clicando aqui o [relatório técnico da CONITEC](#) com informações detalhadas sobre a recomendação de incorporação do tafamidis.