



**UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA**

Evolução das abordagens farmacológicas no tratamento da Paramiloidose Amiloidótica Familiar

[Evolution of Pharmacological Approaches in the Treatment of Familial Amyloidotic Polyneuropathy]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Ana Patrícia Pinto Martins

Orientadores:

Doutora Carla Sousa e Silva

Doutora Carla Guimarães Moutinho

Julho 2025

Evolução das abordagens farmacológicas no tratamento da Paramiloidose Amiloidótica Familiar

[Evolution of Pharmacological Approaches in the Treatment of Familial Amyloidotic
Polyneuropathy]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Ana Patrícia Pinto Martins

Orientadores:

Doutora Carla Sousa e Silva

Doutora Carla Guimarães Moutinho

Julho 2025

Dedico esta dissertação aos meus pais e à minha irmã, cujo exemplo de dedicação, compromisso e apoio incondicional foi essencial para a concretização desta etapa do meu percurso académico. Aos meus pais, expresso a mais profunda gratidão pela orientação constante, pela confiança nas minhas capacidades e pelos inúmeros sacrifícios realizados ao longo dos anos, que tornaram possível a realização deste objetivo. À minha irmã, agradeço pela companhia, compreensão e incentivo sempre presentes em todas as fases desta jornada. Esta conquista reflete, de forma significativa, o impacto de cada um de vós, a quem estarei eternamente grata.

Agradecimentos

A concretização deste trabalho representa o culminar de uma etapa desafiante e enriquecedora, que não teria sido possível sem o contributo e apoio de diversas pessoas, a quem manifesto a minha sincera gratidão.

Em primeiro lugar, expresso o meu profundo reconhecimento à Professora Doutora Carla Sousa e Silva, orientadora deste projeto, pela orientação rigorosa, disponibilidade e incentivo constantes. O seu conhecimento e dedicação foram essenciais para o desenvolvimento deste trabalho e para o meu crescimento académico e científico. À Professora Doutora Carla Guimarães Moutinho, agradeço igualmente pelo acompanhamento prestado, cujo apoio e partilha de conhecimento foram determinantes ao longo deste percurso.

Dirijo um especial agradecimento aos docentes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade Fernando Pessoa, cuja dedicação e excelência na transmissão do saber contribuíram significativamente para a minha formação académica e profissional.

Aos colegas e amigos, que partilharam comigo esta jornada, deixo um agradecimento sincero pela amizade, pelo apoio e pela troca de ideias enriquecedoras, que tornaram esta caminhada mais motivadora e inspiradora.

Por fim, mas com a maior gratidão, agradeço aos meus pais e irmã, António Martins, Ana Pinto e Luísa Martins, pelo apoio incondicional, pelo incentivo constante e pelos valores transmitidos, que foram fundamentais para que eu pudesse alcançar este objetivo. O seu carinho e suporte foram o alicerce de todo o meu percurso académico.

A todos os que, de alguma forma, contribuíram para esta etapa, o meu sincero, obrigada!

Resumo

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) é uma patologia neurodegenerativa hereditária, causada pela deposição sistêmica de fibrilas amiloides constituídas por transtirretina (TTR) em múltiplos tecidos. Esta condição resulta, na maioria dos casos, de mutações pontuais no gene da TTR, que comprometem a estabilidade da sua estrutura tetramérica, promovendo a dissociação em monômeros instáveis e facilitando a agregação amiloide. As manifestações clínicas surgem habitualmente entre a terceira e a quarta décadas de vida, tornando imprescindível a compreensão aprofundada dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos. Nos últimos anos, têm sido desenvolvidas terapêuticas inovadoras com impacto significativo no curso clínico da PAF. Os estabilizadores da TTR, como o Tafamidis, representam uma abordagem farmacológica eficaz, ao promoverem a estabilização da estrutura tetramérica da proteína, prevenindo a sua dissociação. O Tafamidis foi o primeiro fármaco aprovado para o tratamento da PAF e demonstrou eficácia na redução da progressão da neuropatia e na melhoria da qualidade de vida dos doentes. Paralelamente, surgiram terapias que visam reduzir a produção da TTR hepática, através de mecanismos de silenciamento génico. Entre estas destacam-se os fármacos baseados em RNA de interferência (RNAi), como o Patisiran e o Vutrisiran, que atuam promovendo a degradação do RNA mensageiro (RNAm) da TTR no fígado, diminuindo significativamente os níveis circulantes da proteína mutada. O Patisiran demonstrou, em ensaios clínicos, melhorias neurológicas mensuráveis. O Vutrisiran, de administração subcutânea e posologia menos frequente, surge como uma alternativa mais conveniente, mantendo níveis de eficácia semelhantes. Outra abordagem relevante é representada pelos oligonucleótidos antisense, como o Inotersen, que também atuam ao nível do RNAm da TTR, inibindo a sua tradução. Apesar da necessidade de monitorização rigorosa devido ao risco de efeitos adversos hematológicos e renais, o Inotersen mostrou resultados positivos na estabilização da doença. O transplante hepático, anteriormente considerado o tratamento de referência, tem vindo a ser progressivamente substituído por estas terapias menos invasivas e mais amplamente acessíveis. Embora eficaz na eliminação da produção hepática de TTR mutada, o transplante apresenta limitações, como a seleção restrita de candidatos e os riscos inerentes ao procedimento cirúrgico. Apesar de tradicionalmente pouco explorada, a saliva tem-se revelado um fluido biológico de interesse na investigação da PAF, devido à presença de depósitos de TTR nas glândulas salivares de doentes afetados. Alterações no proteoma salivar poderão refletir processos patológicos subjacentes. Embora preliminares, estes dados sugerem que a análise salivar poderá constituir uma ferramenta complementar na investigação de biomarcadores não invasivos, contribuindo para o diagnóstico precoce e estratificação de doentes. Em suma, os avanços recentes nas terapias direcionadas à TTR representam um marco na abordagem da PAF, possibilitando intervenções mais eficazes e adaptadas às necessidades individuais dos doentes. A sua integração com ferramentas de diagnóstico inovadoras poderá potenciar uma medicina mais personalizada e centrada no doente.

Palavras-chave:

Paramiloidose Amiloidótica Familiar; Amiloide; Transtirretina; Tratamento farmacológico.

Abstract

Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP) is a hereditary neurodegenerative disorder caused by the systemic deposition of amyloid fibrils composed of transthyretin (TTR) in multiple tissues. In most cases, this condition results from point mutations in the TTR gene, which compromise the stability of its tetrameric structure, promoting dissociation into unstable monomers and facilitating amyloid aggregation. Clinical manifestations typically arise between the third and fourth decades of life, making a comprehensive understanding of the underlying pathophysiological mechanisms essential. In recent years, innovative therapeutic strategies have been developed with significant impact on the clinical course of FAP. TTR stabilizers, such as Tafamidis, represent an effective pharmacological approach by promoting the stabilization of the protein's tetrameric structure and preventing its dissociation. Tafamidis was the first drug approved for the treatment of FAP and has demonstrated efficacy in slowing disease progression and improving patients' quality of life. In parallel, therapies aimed at reducing hepatic TTR production through gene-silencing mechanisms have emerged. Among these, RNA interference (RNAi)-based drugs such as Patisiran and Vutrisiran act by promoting the degradation of TTR messenger RNA (mRNA) in the liver, significantly decreasing circulating levels of the mutated protein. Patisiran has shown measurable neurological improvements in clinical trials. Vutrisiran, administered subcutaneously and with a less frequent dosing schedule, offers a more convenient alternative while maintaining similar efficacy. Another relevant therapeutic approach involves antisense oligonucleotides such as Inotersen, which also target TTR mRNA, inhibiting its translation. Despite requiring careful monitoring due to potential hematological and renal adverse effects, Inotersen has shown positive outcomes in disease stabilization. Liver transplantation, previously considered the standard treatment, has been progressively replaced by these less invasive and more widely accessible therapies. Although effective in eliminating hepatic production of mutated TTR, transplantation poses limitations such as restricted candidate eligibility and risks associated with surgery and immunosuppression. Although traditionally underexplored, saliva has emerged as a biological fluid of interest in FAP research due to the presence of TTR deposits in the salivary glands of affected patients. Changes in the salivary proteome may reflect underlying pathological processes. While preliminary, these findings suggest that salivary analysis may serve as a complementary tool in the investigation of non-invasive biomarkers, contributing to early diagnosis and patient stratification. In summary, recent advances in TTR-targeted therapies represent a milestone in the management of FAP, enabling more effective and tailored interventions. Their integration with innovative diagnostic tools may enhance the development of a more personalized and patient-centered approach to treatment.

Keywords:

Familial Amyloidotic Polyneuropathy; Amyloid; Transthyretin; Pharmacological Treatment.

Índice Geral

Resumo	<i>xi</i>
Abstract	<i>xiii</i>
Índice de Figuras	<i>xvii</i>
Índice de Quadros	<i>xix</i>
Lista de Abreviaturas e Acrónimos	<i>xxi</i>
1. Introdução	1
1.1. Contexto Geral da Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF)	1
1.2. Importância do Estudo das Abordagens Farmacológicas	2
1.3. Objetivos e Estrutura da Dissertação	3
2. PAF – Contexto Histórico e Epidemiológico	5
2.1. Breve Contextualização Histórica	5
2.1.1. Contribuições de Corino de Andrade	5
2.1.2. A Paramiloidose em Portugal	6
2.2. Distribuição global da PAF	7
3. Bases Moleculares e Fisiopatologia da PAF	9
3.1. Estrutura e Função da Transtirretina (TTR)	9
3.2. Mutações da TTR e Tipos de PAF	9
3.3. Mecanismos Moleculares da Amiloidose	10
4. Manifestações Clínicas e Diagnóstico	11
4.1. Idade de Início e Fatores de Risco	11
4.2. Manifestações Clínicas	11
4.2.1. Perturbações Neurológicas e Motoras	13
4.2.2. Alterações Cardiovasculares.....	13
4.2.3. Alterações Gastrointestinais	13
4.2.4. Alterações Oculares	13
4.2.5. Alterações Sexuais	14
4.2.6. Alterações Renais	14
4.2.7. Alterações Tróficas	14
4.3. Métodos de Diagnóstico	15
4.3.1. Ferramentas Diagnósticas.....	15
5. Aconselhamento Genético e Prevenção	19
6. Tratamento Farmacológico e Reabilitação	21
6.1. Tratamento Sintomático	21
6.2. Transplante Hepático	23

6.3. Terapias Farmacológicas Atuais.....	25
6.3.1. Tafamidis.....	25
6.3.2. Inotersen.....	29
6.3.3. Patisiran	31
6.4. Terapias Emergentes	36
6.4.1. Vutrisiran.....	36
6.4.2. Eplontersen.....	39
6.5. Reabilitação e Cuidados Multidisciplinares	42
7. Novas Abordagens Terapêuticas em Estudo	45
7.1. Edição Genética	45
7.2. Terapêutica Imunomoduladora	45
8. Perspetivas Futuras e Desafios	47
9. Conclusão	49
10. Referências Bibliográficas	51

Índice de Figuras

Figura 1. <i>Distribuição mundial da PAF</i>	8
Figura 2. <i>Estrutura tetramérica da TTR</i>	9
Figura 3. <i>Mecanismo molecular da PAF - Representação esquemática</i>	10
Figura 4. <i>Manifestações clínicas da PAF</i>	12
Figura 5. <i>Representação da transmissão hereditária</i>	19
Figura 6. <i>Representação da TTR normal e depósitos amiloides</i>	23
Figura 7. <i>Estrutura molecular do Tafamidis</i>	26
Figura 8. <i>Mecanismo de ação do Tafamidis</i>	27
Figura 9. <i>Mecanismo de ação do Inotersen</i>	29
Figura 10. <i>Estrutura molecular do Inotersen</i>	30
Figura 11. <i>Esquema comparativo entre o mecanismo de doença na amiloidose mediada por TTR (esquerda) e o mecanismo de ação do Patisiran (direita)</i>	32
Figura 12. <i>Sequência e composição química do Patisiran</i>	33
Figura 13. <i>Resultados do estudo APOLLO com o questionário Norfolk QOL-DN, comparando o grupo tratado com Patisiran e o grupo placebo</i>	35
Figura 14. <i>Resultados do estudo APOLLO com o questionário Norfolk QOL-DN, comparando o grupo tratado com Vutrisiran e o grupo placebo</i>	38
Figura 15. <i>Estrutura molecular Eplontersen</i>	40

Índice de Quadros

Quadro 1. <i>Resumo das opções terapêuticas para o tratamento da PAF</i>	42
---	----

Lista de Abreviaturas e Acrónimos

ADT	Antidepressivos tricíclicos
ADL	Atividades da vida diária, do inglês <i>Activities of Daily Living</i>
ATTR	Amiloidose por transtirretina
AVD	Atividades da vida diária
CHC	Carcinoma hepatocelular
CM-ATTR	Cardiomiopatia amiloidótica por transtirretina
DGPI	Diagnóstico genético pré-implantação
ECG	Eletrocardiograma
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA, do inglês <i>Food and Drug Administration</i>
FIV	Fertilização in vitro
hATTR	Amiloidose hereditária por transtirretina, do inglês <i>Hereditary Transthyretin Amyloidosis</i>
ICBAS	Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
IRSN	Inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina
RNA _m	RNA mensageiro
PAF	Polineuropatia amiloidótica familiar
PAF-TTR	Polineuropatia amiloidótica familiar por transtirretina
PAH	Polineuropatia amiloidótica hereditária
RNA	Ácido ribonucleico, do inglês <i>Ribonucleic Acid</i>
RNAi	RNA de interferência
RNase H1	Ribonuclease H1
RISC	Complexo de silenciamento induzido por RNA, do inglês <i>RNA-induced silencing complex</i>
SPECT	Tomografia computadorizada por emissão de fóton único, do inglês <i>Single-photon emission computed tomography</i>
siRNA	RNA de interferência, do inglês <i>small interfering RNA</i>
TTR	Transtirretina

1. Introdução

1.1. Contexto Geral da Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF)

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) é uma doença neurodegenerativa hereditária rara, que pertence ao grupo das amiloidoses, caracterizando-se pelo depósito anômalo de proteínas amiloides nos nervos periféricos e em diversos órgãos, como o coração, o fígado e os rins. A PAF é causada por mutações no gene da transtirretina (TTR), que resultam na formação de proteínas anormais com tendência à agregação em fibrilas amiloides, levando à degeneração e disfunção dos tecidos afetados. Os depósitos de TTR amiloide nas fibras nervosas periféricas comprometem principalmente o sistema nervoso autônomo e motor, causando sintomas graves, como perda de sensibilidade, fraqueza muscular, arritmias e dificuldades cardíacas (Pinto et al., 2021).

Embora a PAF seja uma doença rara a nível global, apresenta uma prevalência particularmente elevada em algumas regiões de Portugal, nomeadamente na Póvoa de Varzim, onde a mutação genética específica da transtirretina, a variante Val30Met, é comum. Esta forma de PAF manifesta-se, maioritariamente, entre os 30 e os 40 anos de idade, caracterizando-se por um quadro clínico progressivo. Estima-se que a mutação Val30Met seja responsável por mais de 90% dos casos de PAF em Portugal (Saraiva, 2001). Fora do território português, a doença também tem sido identificada em populações específicas, como na Suécia, Japão e Brasil, onde ocorrem mutações semelhantes, embora com variações na expressão fenotípica da patologia (Roos & Wärmländer, 2024).

A transmissão da PAF segue um padrão autossómico dominante, ou seja, qualquer indivíduo com um dos pais afetados tem 50% de probabilidade de herdar a mutação genética responsável pela doença (Pinto et al., 2021). A manifestação da doença pode variar de acordo com a mutação genética específica, a idade de início e a severidade dos sintomas podem ser influenciadas por fatores genéticos e ambientais (Roos & Wärmländer, 2024).

Devido à natureza progressiva e debilitante da doença, o diagnóstico precoce e a implementação de tratamentos eficazes são cruciais. Tradicionalmente, o tratamento consiste no transplante hepático, mas com os avanços científicos e médicos, novas abordagens farmacológicas têm demonstrado eficácia na estabilização da TTR e na

redução de depósitos amiloides, retardando a progressão da doença (Carroll et al., 2022; Ueda & Ando, 2014).

Embora rara, a PAF tem um impacto significativo na saúde pública, sobretudo nas regiões mais afetadas, e exige uma abordagem multidisciplinar para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento contínuo dos pacientes. O desenvolvimento de terapêuticas farmacológicas representa um avanço considerável no combate à doença, oferecendo novas perspectivas clínicas e uma melhor qualidade de vida aos doentes afetados (Carroll et al., 2022).

1.2. Importância do Estudo das Abordagens Farmacológicas

O estudo das abordagens farmacológicas no tratamento da PAF é de extrema importância, não só devido à gravidade e progressão da doença, mas também pelo impacto significativo que esta exerce na qualidade de vida dos pacientes. Devido à natureza complexa da condição, a implementação de terapias eficazes torna-se crucial para controlar sintomas e melhorar o prognóstico dos doentes (Ueda & Ando, 2014).

Historicamente, as opções terapêuticas para a PAF eram limitadas, e o tratamento consistia principalmente em abordagens como o transplante hepático, com o objetivo de substituir o órgão responsável pela produção da transtirretina defeituosa. Contudo, este tratamento não é isento de riscos e complicações, além de não atuar diretamente sobre a formação de depósitos amiloides nos nervos periféricos, que constitui a principal causa da neuropatia. Assim, surgiu a necessidade de desenvolver terapias farmacológicas que intervissem na causa molecular subjacente à doença, permitindo um tratamento mais eficaz e menos invasivo (Carroll et al., 2022; Ueda & Ando, 2014).

Nos últimos anos, avanços científicos significativos possibilitaram o desenvolvimento de terapias farmacológicas inovadoras que têm como alvo as proteínas amiloides, mais especificamente a transtirretina. Medicamentos como o Tafamidis, o Inotersen e o Patisiran são exemplos de terapias que têm mostrado resultados promissores no tratamento da PAF. Estes fármacos têm como objetivo estabilizar a transtirretina ou reduzir a sua produção mutada, impedindo a agregação e formação de depósitos amiloides nos nervos periféricos (Carroll et al., 2022).

A introdução destes tratamentos representa um marco importante, pois não apenas retardam a progressão da doença, mas também contribuem para a melhoria dos sintomas, o que aumenta a qualidade de vida dos doentes e prolonga a sua sobrevivência.

Além disso, o estudo contínuo de novas abordagens farmacológicas é fundamental, dado que ainda existem várias lacunas no conhecimento sobre o comportamento da doença e a eficácia de diferentes tratamentos em diferentes contextos genéticos e clínicos. A pesquisa em terapias génicas, como o silenciamento do gene *TTR* ou a imunoterapia contra depósitos amiloides, representa um campo promissor. Tais estratégias visam não só tratar os sintomas, mas também oferecer uma solução terapêutica mais duradoura e potencialmente curativa para a PAF (Pinto et al., 2021; Roos & Wärmländer, 2024).

1.3. Objetivos e Estrutura da Dissertação

O objetivo principal desta dissertação é analisar as abordagens farmacológicas no tratamento da PAF, com ênfase nas terapias inovadoras que têm sido desenvolvidas nos últimos anos. A doença, devido à sua natureza progressiva e complexa, exige um estudo aprofundado das opções terapêuticas disponíveis, com especial atenção às estratégias que visam estabilizar ou modificar o curso da doença, como o uso de fármacos como Tafamidis, Inotersen e Patisiran. Além disso, será analisada a importância do diagnóstico precoce e da implementação de uma abordagem terapêutica personalizada.

A dissertação está organizada de forma a abordar de forma estruturada e abrangente os diversos aspetos relacionados com a PAF, desde o seu contexto histórico até às perspetivas futuras no domínio das terapias farmacológicas. A estrutura é composta por várias secções que seguem a lógica da análise e compreensão profunda da doença e suas abordagens terapêuticas.

Com esta perspetiva integrada, pretende-se fornecer uma visão abrangente das estratégias farmacológicas na PAF, destacando as soluções mais eficazes atualmente disponíveis e os desenvolvimentos promissores para o futuro.

1.4. Material e métodos

O presente trabalho consistiu numa revisão bibliográfica exaustiva sobre o tema Paramiloidose Amiloidótica Familiar, com o objetivo de apresentar de forma sucinta,

clara e objetiva a informação obtida através da análise de artigos de revisão e obras especializadas.

A pesquisa bibliográfica foi realizada principalmente nas bases de dados (através da interface PubMed) e Google Académico. Foi elaborada uma lista de termos relevantes, a partir da qual se construíram diversas combinações de palavras-chave, em português e inglês, de forma a maximizar a sensibilidade da pesquisa. As palavras-chave utilizadas incluíram: *Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF)*, *Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP)*; *Amiloidose, Amiloidosis*; *Transtirretina (TTR)*, *Transthyretin (TTR)*; *Tratamento, Treatment*.

Foram considerados todos os artigos relevantes, independentemente da sua tipologia. Para cada artigo selecionado, foram registados o título, os autores, o ano de publicação e o tipo de documento. Após a seleção inicial, procedeu-se à leitura dos resumos, excluindo-se os artigos cujo conteúdo não apresentava relação direta com o tema.

2. PAF – Contexto Histórico e Epidemiológico

A PAF, também conhecida como paramiloidose ou “doença dos pezinhos”, é uma doença rara, hereditária e progressiva, caracterizada pela acumulação de proteínas amiloides, em particular de TTR, nos nervos periféricos e em outros órgãos. Para compreender a relevância clínica e os desafios relacionados a esta condição, é essencial explorar o seu contexto histórico, as contribuições científicas que possibilitaram o entendimento da doença, bem como o impacto epidemiológico e a sua propagação ao longo do tempo (Andrade, 1952).

2.1. Breve Contextualização Histórica

A história da PAF está marcada por avanços significativos na compreensão das suas causas genéticas, dos mecanismos patológicos e das abordagens terapêuticas. O primeiro reconhecimento clínico da doença remonta ao início do século XX, mas foi a partir da segunda metade desse século que a investigação científica permitiu uma compreensão mais aprofundada da sua natureza e das suas implicações, tanto para os pacientes como para as sociedades afetadas (Pinto et al., 2021).

Os primeiros relatos de sintomas compatíveis com a PAF surgiram entre o final do século XIX e o início do século XX, quando médicos observaram padrões incomuns de neuropatia em determinadas populações, como as da região da Póvoa de Varzim, em Portugal. No entanto, a verdadeira caracterização da doença como uma forma específica de amiloidose hereditária começou a ser desenvolvida apenas nas décadas de 1950 e 1960 (Pinto et al., 2021).

2.1.1. Contribuições de Corino de Andrade

O médico português Corino de Andrade (1916-2013) desempenhou um papel fundamental na descoberta e no estudo da PAF. Corino de Andrade foi um dos pioneiros no reconhecimento da natureza hereditária da doença e da sua elevada prevalência na população portuguesa. Em 1952, publicou o seu primeiro estudo detalhado sobre a patologia, intitulado “Uma forma peculiar de Neuropatia Periférica – amiloidose generalizada, familiar, com especial envolvimento dos nervos periféricos” na revista

Brain, identificando a amiloidose familiar como uma entidade distinta, e estabelecendo a sua ligação com a neuropatia periférica (Andrade, 1952).

Além disso, Corino de Andrade foi crucial na descrição dos sintomas clínicos da doença, que incluem neuropatia sensório-motora, perda de sensibilidade, disfunções autonómicas e, em alguns casos, complicações cardíacas. Através das suas pesquisas e observações clínicas, destacou a importância do diagnóstico precoce e do acompanhamento médico rigoroso, elementos essenciais para um melhor prognóstico da doença.

Corino de Andrade também foi um defensor da importância da identificação genética da doença, apontando que mutações no gene da TTR eram responsáveis pela patogénese da PAF (Saraiva, 2001). Este achado, que se confirmou ao longo das décadas seguintes, estabeleceu as bases para as intervenções terapêuticas direcionadas ao silenciamento do gene *TTR* e ao uso de fármacos estabilizadores da TTR, como o Tafamidis (Carroll et al., 2022; Ueda & Ando, 2014). A sua contribuição para o estudo da doença e o avanço no conhecimento sobre a PAF continua a representar um marco relevante na medicina portuguesa e internacional.

2.1.2. A Paramiloidose em Portugal

Em Portugal, a PAF assume uma relevância particular, dado que o país apresenta uma das maiores prevalências de mutação Val30Met, responsável pela forma mais comum desta doença. Esta mutação no gene da TTR tem sido identificada principalmente em famílias da região da Póvoa de Varzim, Vila do Conde, Matosinhos e Porto, no norte do país, onde se registam taxas elevadas de prevalência da doença (Parman et al., 2016; Ueda & Ando, 2014).

A prevalência elevada desta mutação em determinadas regiões de Portugal levou a PAF a ser considerada uma doença endémica em algumas localidades. A identificação da mutação Val30Met e a associação a uma forma hereditária da doença foram fundamentais para o reconhecimento da PAF como uma condição genética. Esta descoberta possibilitou ainda o desenvolvimento de programas de rastreio genético e de aconselhamento familiar, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes e para a prevenção de novas manifestações da doença (Parman et al., 2016).

2.2. Distribuição global da PAF

A presença da PAF fora de Portugal tem sido marcada pela identificação de diversas formas genéticas da doença em diferentes regiões do mundo. Embora a mutação Val30Met seja a mais prevalente em Portugal, outras mutações, como Ile68Leu e Thr60Ala, têm sido descritas em países como Suécia, Japão e Brasil. A distribuição global da PAF destaca a importância da compreensão das variações genéticas e fenotípicas associadas às diferentes mutações da TTR (Carroll et al., 2022; Ueda & Ando, 2014).

Em países como a Suécia, onde a mutação Ile68Leu é mais comum, a doença tem sido caracterizada por uma forma mais agressiva, com início precoce dos sintomas e progressão rápida (Carroll et al., 2022; Ueda & Ando, 2014). Na Ásia, especialmente no Japão, outras mutações têm sido associadas a variantes menos frequentes, mas igualmente graves da doença. O padrão de distribuição geográfica e as diferentes formas clínicas de PAF observadas em várias partes do mundo demonstram que a doença não é limitada a um único território, mas tem uma presença mundial, embora com prevalências e expressões clínicas variáveis (Parman et al., 2016).

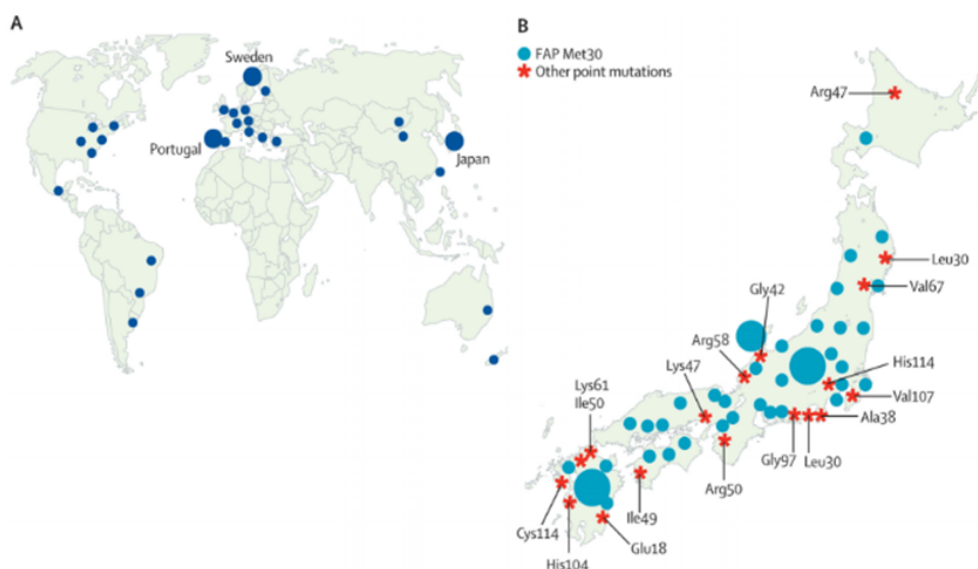
De realçar que os principais focos de prevalência da amiloidose hereditária por transtirretina (hATTR) incluem Suécia, Japão e Portugal, áreas historicamente associadas à mineração, o que sugere uma possível ligação entre a doença e a exposição a metais tóxicos. Nessas regiões costeiras, a contaminação pode ocorrer pelo consumo de peixes e água de poço. Acredita-se que metais influenciem a patogénese da hATTR de duas formas principais: interferindo diretamente na expressão e agregação da proteína ou promovendo mutações genéticas ao longo de gerações. Esta associação geoquímica requer investigações mais aprofundadas para confirmação e desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas (Roos & Wärmländer, 2024).

O aumento da consciencialização sobre a PAF, juntamente com os avanços nas técnicas de diagnóstico molecular, tem permitido a identificação de casos em áreas anteriormente desconhecidas (Parman et al., 2016). Embora a prevalência de PAF fora de Portugal seja mais baixa, a doença tem sido identificada em populações com ascendência portuguesa, o que reforça a ideia de que a transmissão genética desempenha um papel importante na distribuição desta patologia. Nos últimos anos, diversos estudos têm-se dedicado a mapear as mutações da TTR e a identificar novas variantes genéticas, o que pode levar à

implementação de estratégias de diagnóstico mais eficazes e à descoberta de terapias direcionadas (Parman et al., 2016).

Em resumo, a PAF apresenta uma distribuição geográfica heterogênea, com algumas regiões do mundo a registarem valores mais elevados de prevalência, em virtude de fatores genéticos específicos. A presença global da doença reflete tanto as variações na frequência das mutações genéticas como o aumento da capacidade de diagnóstico molecular, que têm permitido identificar casos em populações anteriormente não reconhecidas (Roos & Wärmländer, 2024). A figura 1 ilustra esta distribuição global, sendo que a dimensão dos círculos representados está relacionada com o número de pacientes em cada localização.

Figura 1.
Distribuição mundial da PAF



Nota. A imagem apresenta a distribuição global da mutação Val30Met (círculos azuis), destacando-se Portugal, Suécia e Japão. Mostra também a dispersão, no Japão, desta mutação e de outras variantes pontuais (estrelas vermelhas) pelas suas regiões. Retirado de (Roos & Wärmländer, 2024).

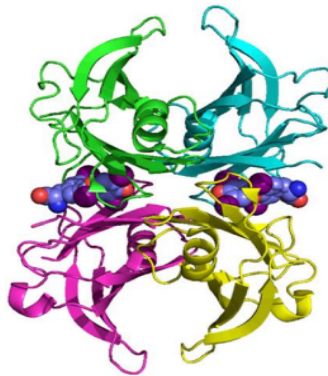
3. Bases Moleculares e Fisiopatologia da PAF

3.1. Estrutura e Função da Transtirretina (TTR)

A TTR é uma proteína de estrutura tetramérica, composta por quatro subunidades idênticas, cuja principal função é o transporte de retinol (vitamina A) e tiroxina (T4) na corrente sanguínea. Na figura 2 pode observar-se a organização tridimensional da TTR, evidenciando as suas quatro subunidades distintas e os locais de ligação aos ligandos, representados pelas esferas coloridas. A TTR é sintetizada predominantemente no fígado, embora também seja produzida, em menor escala, no sistema nervoso central e nas estruturas oculares. A sua função fundamental é a estabilização do transporte de vitaminas lipossolúveis e hormonas, essenciais para a homeostasia celular. A estabilidade estrutural da TTR, conferida pelas interações intermoleculares entre as suas subunidades, é determinante para o seu desempenho funcional (Carroll et al., 2022; Saraiva, 2001).

Figura 2.

Estrutura tetramérica da TTR



Nota. Representação tridimensional da TTR composta por quatro subunidades distintas, cada uma apresentada em cores diferentes, evidenciando a organização quaternária essencial para a estabilidade da proteína e prevenção da formação de agregados amiloides. Retirado de (Associação Brasileira de Amiloidose Hereditária Associada à Transtirretina, 2016).

3.2. Mutações da TTR e Tipos de PAF

As mutações no gene da TTR comprometem a estabilidade da proteína, favorecendo a dissociação do tetrâmero em monómeros, os quais se agregam em fibrilas amiloides insolúveis. Estas fibrilas depositam-se nos nervos periféricos e em vários órgãos, como o coração e os rins. Embora a mutação Val30Met seja a mais frequente, outras variantes, como a Thr60Ala, também foram identificadas e estão associadas a diferentes fenótipos

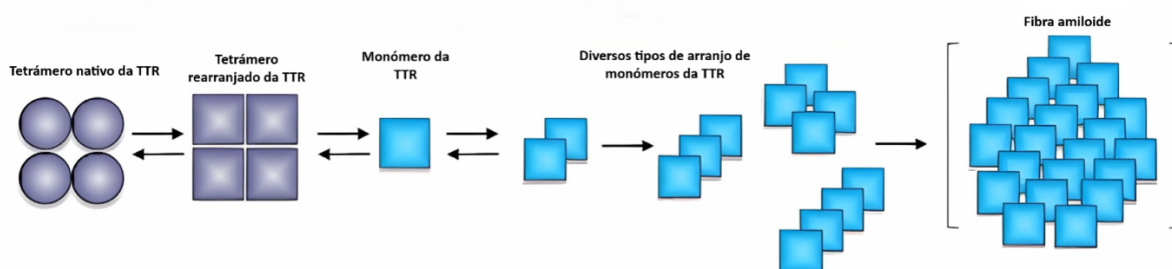
clínicos. Estas variações genéticas originam formas distintas de PAF, com diferenças marcadas na idade de início, progressão da doença e gravidade dos sintomas (Pinto et al., 2021). Assim, a diversidade das mutações reflete-se na heterogeneidade clínica e prognóstica da doença.

3.3. Mecanismos Moleculares da Amiloidose

A fisiopatologia da PAF, assenta na deposição extracelular de fibrilas amiloides (cf. Figura 3), compostas por TTR mutada, nos nervos periféricos e em vários tecidos orgânicos. Esta deposição decorre de uma destabilização estrutural da proteína, que perde a sua conformação nativa e se agrega em estruturas fibrilares insolúveis. Este processo é favorecido por fatores como alterações no pH, temperatura e interação com outras proteínas e lipídios (Ueda & Ando, 2014).

As fibrilas amiloides são citotóxicas, promovendo inflamação crónica, apoptose e degeneração dos tecidos afetados. No sistema nervoso periférico, esta toxicidade provoca a morte neuronal e disfunção do sistema autónomo e motor, resultando em manifestações clínicas como perda sensorial, fraqueza muscular e arritmias cardíacas. Para além do sistema nervoso, a deposição de amiloide nos órgãos vitais, como o coração, fígado e rins, contribui para o quadro sistémico da PAF e para o agravamento do prognóstico (Lopes et al., 2017).

Figura 3.
Mecanismo molecular da PAF - Representação esquemática



Nota. A TTR, estável como tetrâmero, sofre dissociação em monómeros instáveis que se agrupam formando fibras amiloides insolúveis. Estas fibras acumulam-se nos tecidos, causando os depósitos patológicos da amiloidose. Adaptado de (Associação Brasileira de Amiloidose Hereditária Associada à Transtirretina, 2016).

4. Manifestações Clínicas e Diagnóstico

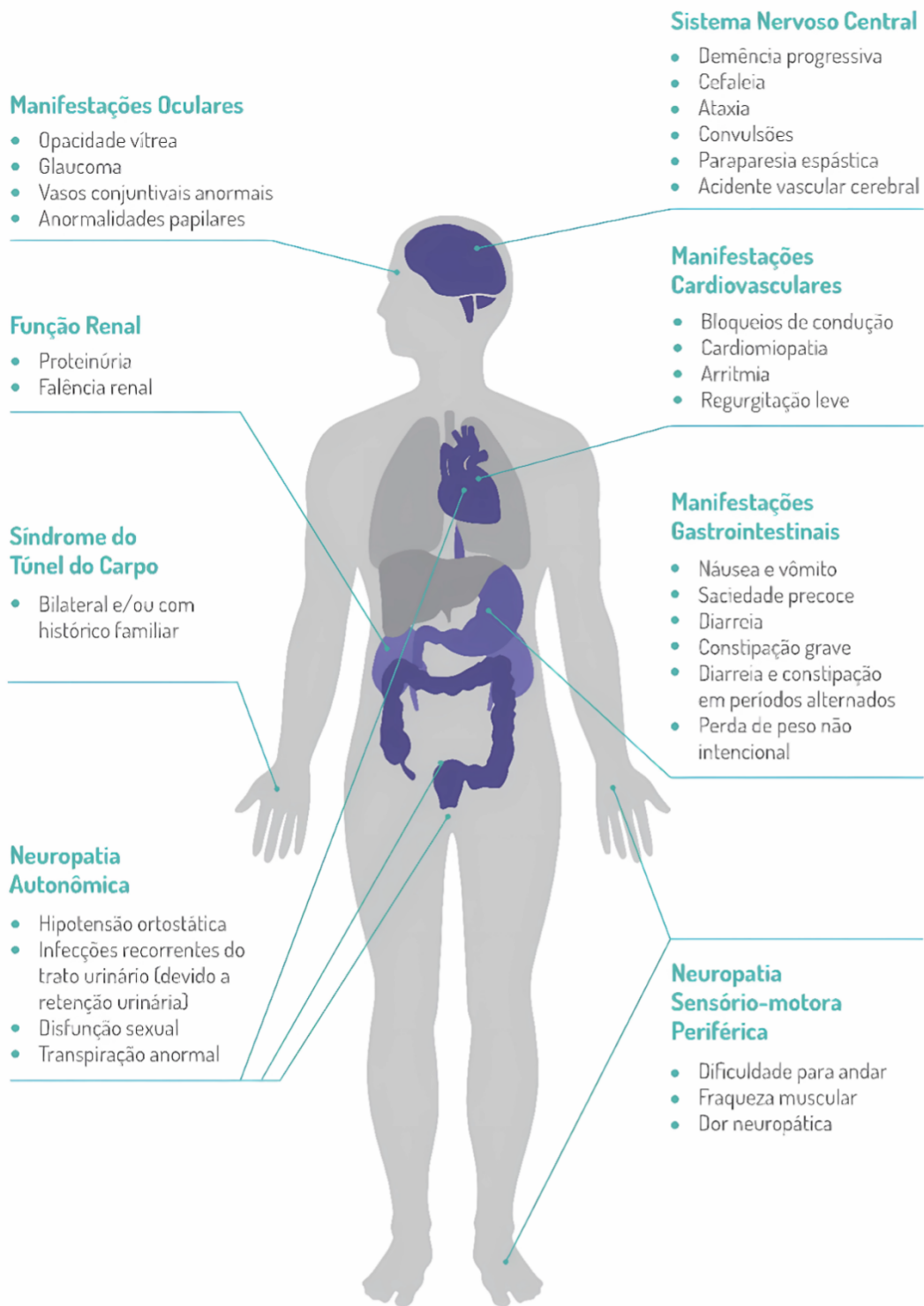
4.1. Idade de Início e Fatores de Risco

A idade de início da PAF é variável, manifestando-se, na maioria dos casos, na idade adulta, entre os 30 e os 40 anos. No entanto, pode surgir precocemente em gerações subsequentes, fenómeno conhecido como antecipação genética. Os sinais iniciais são predominantemente neurológicos, destacando-se as neuropatias periféricas que afetam os nervos sensitivos e motores. Entre as manifestações iniciais mais comuns incluem-se a dor neuropática, a fraqueza muscular progressiva, e a disfunção autonómica, como hipotensão ortostática e distúrbios gastrointestinais. À medida que a doença progride, surgem complicações multissistémicas, com envolvimento dos sistemas cardiovascular, renal e ocular, o que torna o diagnóstico e a gestão clínica particularmente desafiantes (Koike et al., 2002).

4.2. Manifestações Clínicas

A apresentação clínica da PAF é altamente variável, dependendo da mutação genética subjacente, da carga amiloide tecidual e da resposta fisiológica individual. As manifestações clínicas (cf. Figura 4) podem variar entre formas mais ligeiras e severas, reforçando a importância de um diagnóstico precoce, que possibilite intervenções terapêuticas atempadas e melhoria do prognóstico.

Figura 4.
Manifestações clínicas da PAF



Nota. Manifestações clínicas multissistêmicas da PAF, incluindo envolvimento do sistema nervoso central e periférico, cardiovascular, renal, gastrointestinal, ocular e musculoesquelético. Retirado de (Unidade Local de Saúde Santa Maria, 2024).

4.2.1. Perturbações Neurológicas e Motoras

As alterações neurológicas constituem uma das principais características distintivas da PAF, iniciando-se habitualmente nos membros inferiores. Os doentes relatam frequentemente parestesias, dor, dormência e incapacidade de perceber variações térmicas. Com a progressão da doença, estas manifestações tendem a intensificar-se, afetando os membros superiores e provocando fraqueza muscular progressiva, frequentemente associada a atrofia muscular. Para além disso, a disfunção do sistema nervoso autónomo pode manifesta-se também através de hipotensão ortostática, sudorese irregular, distúrbios gastrointestinais e disfunção sexual (García-Pavía et al., 2015).

4.2.2. Alterações Cardiovasculares

O envolvimento cardíaco na PAF representa uma das principais causas de morbilidade e mortalidade. A infiltração amiloide no miocárdio conduz a uma cardiomiopatia restritiva, caracterizada por rigidez ventricular e redução da função diastólica. Consequentemente, os doentes desenvolvem insuficiência cardíaca, arritmias e alterações da condução elétrica cardíaca. Os sintomas mais comuns incluem fadiga, dispneia progressiva, edema nos membros inferiores e palpitações (Silva et al., 2024).

4.2.3. Alterações Gastrointestinais

As manifestações gastrointestinais são frequentemente heterogéneas, tendo um impacto significativo na qualidade de vida. Os doentes podem apresentar náuseas, vômitos recorrentes, saciedade precoce, diarreia crónica ou obstipação persistente. Estas alterações estão frequentemente associadas a perda ponderal acentuada e decorrem tanto a infiltração amiloide da parede intestinal como da disfunção autonómica, que compromete a motilidade gastrointestinal e a absorção de nutrientes (Wixner et al., 2014).

4.2.4. Alterações Oculares

O envolvimento ocular é outro aspeto relevante na PAF, sobretudo em estádios avançados da doença. São relatados olhos secos, depósitos amiloides no humor vítreo e, em alguns casos, glaucoma, o que pode comprometer a acuidade visual. O seguimento

oftalmológico periódico é fundamental para monitorizar a progressão e implementar estratégias terapêuticas adequadas (Martins et al., 2015).

4.2.5. Alterações Sexuais

Entre as múltiplas manifestações clínicas da doença, as alterações da função sexual destacam-se como um dos sintomas precoces, sendo a disfunção erétil nos homens e a redução da libido em ambos os sexos frequentemente reportados. Estas disfunções resultam, essencialmente, da deposição de fibrilas amiloides nos nervos do sistema nervoso autónomo, comprometendo a resposta neurovascular e hormonal envolvida na função sexual. Um estudo analisou a prevalência e o impacto dessas alterações em indivíduos diagnosticados com PAF, concluindo que mais de 70% dos participantes apresentavam algum grau de disfunção sexual (Oliveira-e-Silva et al., 2013).

4.2.6. Alterações Renais

Embora menos frequente, a PAF pode também afetar os rins, levando ao desenvolvimento de síndrome nefrótica e insuficiência renal progressiva. A presença de proteinúria e edema periférico são indicativos de envolvimento renal, exigindo vigilância nefrológica rigorosa e, em alguns casos, intervenção terapêutica direcionada (Lobato et al., 2003).

4.2.7. Alterações Tróficas

As alterações tróficas manifestam-se numa fase avançada da doença, podendo culminar no desenvolvimento de úlceras e necrose óssea das extremidades, as quais, em estágios mais tardios, podem resultar na necessidade de amputação do membro afetado. As lesões cutâneas apresentam uma cicatrização lenta e dificultada, sendo frequente a ocorrência de lesões traumáticas ou queimaduras, associadas à hipoestesia termoalgésica característica da patologia (García-Pavía et al., 2015).

Dada à natureza multissistémica e progressiva da PAF, a identificação precoce dos sintomas aliada a um acompanhamento clínico adequado, reveste-se de particular importância para a gestão eficaz da doença. Um diagnóstico atempado e preciso possibilita a implementação de estratégias terapêuticas personalizadas, que visam retardar a progressão da patologia e otimizar a qualidade de vida dos doentes (Adams et al., 2016)

Dada a complexidade clínica da PAF, o seu tratamento requer uma abordagem multidisciplinar, envolvendo especialistas de diversas áreas, como neurologia, cardiologia, gastroenterologia, nefrologia e oftalmologia. Esta abordagem integrada permite a monitorização rigorosa das manifestações clínicas da doença e a seleção das opções terapêuticas mais adequadas para cada caso (Adams et al., 2021)

O progresso científico contínuo nesta área tem sido crucial para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, direcionado não apenas para o controlo sintomático, mas também para a modificação da história natural da doença (García-Pavía et al., 2015).

4.3. Métodos de Diagnóstico

4.3.1. Ferramentas Diagnósticas

O diagnóstico da PAF representa um desafio significativo devido à sua apresentação clínica variável e à sobreposição de sintomas com outras neuropatias. No entanto, os avanços recentes nos métodos diagnósticos têm contribuído para a identificação mais precoce e precisa da doença.

O primeiro passo no diagnóstico envolve a suspeita clínica, que deve ser considerada em pacientes com neuropatia sensitivo-motora progressiva associada a disfunção autonómica, cardiomiopatia, alterações visuais e histórico familiar da doença. O reconhecimento precoce destes sinais é fundamental para o direcionamento adequado da investigação diagnóstica (Adams et al., 2016)

A confirmação do diagnóstico é realizada por meio de testes genéticos que permitem a deteção de mutações no gene *TTR*. Até à data, foram descritas mais de 130 variantes patogénicas, algumas das quais associadas a formas mais prevalentes da doença em determinadas populações, como referido anteriormente (Ando et al., 1997; Martins et al., 2015).

A análise genética não apenas confirma a presença da doença, mas também permite a identificação da mutação específica presente em cada família, o que é crucial para o aconselhamento genético e planeamento terapêutico (Monda et al., 2024).

A biópsia tecidual representa outro método diagnóstico relevante, pois possibilita a identificação de depósitos de amiloide em tecidos afetados, como nervos periféricos, glândulas salivares e tecido adiposo subcutâneo. A coloração de vermelho-Congo é a

técnica utilizada para a detecção de amiloide, o que confirma o diagnóstico. Contudo, a sensibilidade do exame varia consoante o tecido analisado, e um resultado negativo não exclui a doença, especialmente em fase iniciais. Estudos indicam que a biópsia da glândula salivar apresenta uma sensibilidade entre 75% e 91% em pacientes com a mutação Val30Met (Pinto et al., 2023).

Além dos testes genéticos e da biópsia, exames de imagem desempenham um papel fundamental na avaliação do comprometimento cardíaco associado à PAF. O ecocardiograma, a ressonância magnética e a cintigrafia são ferramentas essenciais para identificar sinais característicos da doença, tais como o espessamento da parede ventricular com fração de ejeção preservada e ausência de dilatação ventricular esquerda. Estas informações são cruciais para a diferenciação da PAF de outras cardiomiopatias e contribuem para um diagnóstico mais assertivo (Pinto et al., 2023).

Estudos recentes têm explorado a utilização de biomarcadores séricos como uma abordagem promissora para o diagnóstico e monitorização da PAF. A quantificação da transtirretina mutante no sangue apresenta potencial clínico promissor, embora ainda não esteja amplamente disponível na prática clínica. A identificação de biomarcadores específicos pode agilizar o diagnóstico e permitir um acompanhamento mais preciso da progressão da doença (Pinto et al., 2023).

Desta forma, o diagnóstico da PAF exige uma abordagem integrada e multidisciplinar, combinando avaliação clínica detalhada, testes genéticos, biópsia tecidual e exames de imagem. O conhecimento sobre os sinais e sintomas da doença, aliado aos avanços tecnológicos na área diagnóstica, é essencial para garantir um reconhecimento precoce e um acompanhamento adequado dos pacientes afetados. O progresso contínuo das estratégias diagnósticas contribuirá significativamente para a melhoria do prognóstico e da qualidade de vida dos indivíduos afetados.

4.3.2. Importância do Diagnóstico Precoce

Recentemente, um grupo de docentes e investigadores do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS) e do instituto de Investigação e Inovação em Saúde da Universidade do Porto desenvolveu e validou uma abordagem inovadora para o diagnóstico da amiloidose por ATTR. Esta nova metodologia baseia-se na recolha de uma amostra extremamente reduzida de plasma humano (aproximadamente 5 microlitros),

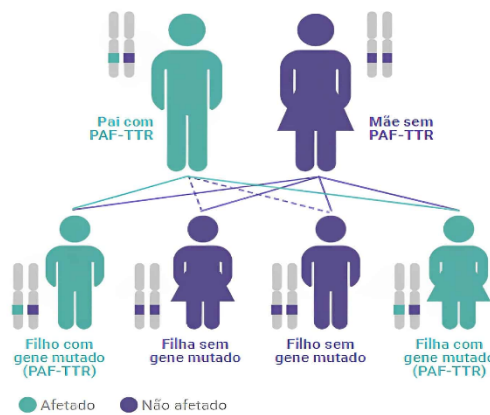
com o intuito de analisar os monómeros de transtirretina, estruturas moleculares iniciais na formação de agregados amiloides, ao invés de se focar unicamente nos depósitos amiloides já formados. Esta estratégia permite identificar a doença em fases mais precoces do seu desenvolvimento. Os resultados obtidos demonstram que indivíduos portadores da mutação responsável pela doença, mesmo na ausência de sintomas clínicos, apresentam concentrações significativamente mais elevadas destes monómeros em comparação com indivíduos do grupo controlo. Estes dados sugerem um potencial clínico relevante para o diagnóstico antecipado e, conseqüentemente, para a intervenção terapêutica precoce na patologia em questão.(Cientistas Da U. Porto Inovam No Combate à “Doença Dos Pezinhos,” n.d.).

Evolução das abordagens farmacológicas no tratamento da Paramiloidose
Amiloidótica Familiar

5. Aconselhamento Genético e Prevenção

O aconselhamento genético constitui um processo fundamental, destinado a abordar questões inerentes ao risco de transmissão de patologias genéticas, em particular a PAF, que apresenta uma probabilidade de transmissão hereditária para a descendência de 50% (cf. Figura 5).

Figura 5.
Representação da transmissão hereditária



Nota. Esquema de hereditariedade autossômica dominante da Paramiloidose Familiar (PAF-TTR), onde cada filho de um progenitor afetado tem 50% de probabilidade de herdar o gene mutado da transtirretina (TTR). Adaptado de (National Institutes of Health; U.S. National Library of Medicine; Genetics Home Reference, 2018).

A realização de testes genéticos desempenha um papel central na abordagem às doenças hereditárias, possibilitando não só a previsão da manifestação da patologia e a confirmação de diagnósticos, como também a realização de avaliações pré-natais. Estes testes são essenciais para a análise do risco genético, contribuindo para um aconselhamento especializado e para uma tomada de decisões informada (Paneque et al., 2019).

A importância da implementação de protocolos abrangentes de aconselhamento genético foi reconhecida já no final do século XX, conduzindo à adaptação de modelos existentes para patologias hereditárias, como é o caso da Doença de Machado-Joseph. Um protocolo eficaz deve articular a avaliação clínica, o suporte psicossocial e uma comunicação transparente, assegurando um acompanhamento integral dos pacientes e dos seus familiares ao longo de todo o processo (Paneque et al., 2019; Sousa, 2022)

O Diagnóstico Genético Pré-Implementação (DGPI), por exemplo, é uma técnica inovadora utilizada na prevenção de doenças hereditárias. Este método permite a análise genética de uma ou duas células de embriões ainda na fase inicial, obtidos através da fertilização *in vitro* (FIV), antes da sua implementação no útero. A principal vantagem desta técnica reside na possibilidade de seleção de embriões saudáveis para a gestação, reduzindo assim o risco de transmitir a patologia e evitando interrupções seletivas da gravidez. Para além de beneficiar a saúde futura da criança, oferece tranquilidade aos pais e apoia decisões informadas na reprodução assistida, embora levante desafios éticos e legais (Paneque et al., 2019; Sousa, 2022)

A presença de doenças genéticas numa família pode provocar alterações significativas na sua dinâmica, afetando não apenas o indivíduo diagnosticado, mas também os restantes membros. No caso da PAF, a natureza hereditária da doença agrava o impacto emocional e social, tornando o aconselhamento genético um espaço seguro para a expressão de medos e preocupações (Adams, 2013).

6. Tratamento Farmacológico e Reabilitação

6.1. Tratamento Sintomático

A PAF é uma condição neurodegenerativa rara, para a qual ainda não foi descoberta uma cura definitiva. O tratamento atual concentra-se no alívio dos sintomas e na manutenção da funcionalidade dos pacientes, com o objetivo de melhorar a sua qualidade de vida. Este enfoque terapêutico é multifatorial, abordando o controlo da dor neuropática, a reabilitação física, a gestão das disfunções autonómicas, o apoio nutricional, os cuidados cardiovasculares e o suporte psicológico. A implementação de uma abordagem multidisciplinar, que combina terapias farmacológicas e não farmacológicas, tem-se revelado essencial para otimizar os resultados do tratamento (Ueda & Ando, 2014).

Uma das vertentes mais críticas do tratamento é o controlo da dor neuropática. Resultante da degeneração nervosa provocada pelos depósitos de amiloide, esta forma de dor é uma das queixas mais prevalentes e incapacitantes nos pacientes com PAF. A sua interferência na condução nervosa compromete significativamente a qualidade de vida, tornando o seu controlo uma prioridade no plano terapêutico (Lunn et al., 2014).

Entre os medicamentos frequentemente utilizados estão os antidepressivos tricíclicos (ADT) e os inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN), com destaque para a Duloxetina. Este fármaco demonstrou resultados positivos no alívio da dor neuropática em diversas condições, incluindo a PAF, atuando na modulação dos neurotransmissores envolvidos na perceção da dor. Desta forma, a Duloxetina proporciona melhorias substanciais nos níveis de dor e na qualidade de vida dos pacientes (Lunn et al., 2014).

Outros medicamentos, como a Gabapentina e a Pregabalina, também são frequentemente utilizados no controlo da dor neuropática. Estes anticonvulsivantes atuam nos canais de cálcio das células nervosas, diminuindo a excitabilidade neuronal e, assim, proporcionando alívio da dor. A Gabapentina, por exemplo, é particularmente eficaz na gestão da dor nos estágios iniciais da doença, como demonstrado em estudos recentes (Meadi et al., 2023).

A combinação de antidepressivos e anticonvulsivantes tem-se mostrado uma abordagem terapêutica eficaz, uma vez que atuam em diferentes mecanismos de controlo da dor, proporcionando um alívio adicional para os pacientes (Derry et al., 2015).

As disfunções autonómicas, frequentemente observadas na PAF, afetam o sistema nervoso autónomo, causando sintomas como hipotensão ortostática, caracterizada pela dificuldade em regular a pressão arterial em mudanças posturais, resultando em tonturas e desmaios. Para controlar estes sintomas destaca-se a importância do uso de meias de compressão e fármacos vasoconstritores como a Midodrina (Izcovich et al., 2014).

O acompanhamento cardiovascular também é essencial no tratamento da PAF, uma vez que a deposição de amiloide pode afetar o coração, conduzindo a cardiomiopatias e insuficiência cardíaca. O uso de diuréticos e betabloqueadores pode ser útil no controlo dos sintomas da insuficiência cardíaca e na prevenção de complicações. A monitorização regular da função cardíaca é fundamental para detetar precocemente alterações e evitar desfechos clínicos graves associados à progressão da doença (Llobera & Vitali, 2021).

Por outro lado, a fisioterapia desempenha um papel fundamental no tratamento, com foco na preservação da função motora e na prevenção de complicações, como a atrofia muscular e as contraturas. Com a progressão da doença, a perda de força e as dificuldades motoras tornam-se mais evidentes, comprometendo a capacidade de realizar de atividades diárias (Tomás et al., 2013).

O principal objetivo da fisioterapia é manter a funcionalidade muscular, melhorar a mobilidade e prevenir a rigidez. Para isso, exercícios de alongamento e fortalecimento muscular são fundamentais. Programas estruturados de fisioterapia têm demonstrado eficácia na melhoria da resistência física, na preservação da força muscular e na redução dos riscos associados à imobilidade, como as quedas (Morier et al., 2015)

A nutrição adequada é um aspeto crucial no tratamento da PAF, pois muitos pacientes enfrentam dificuldades alimentares devido da disfagia e da fraqueza muscular. A ingestão insuficiente de alimentos pode levar à desnutrição, exacerbando o quadro clínico. A adaptação da dieta, com o objetivo de facilitar a mastigação e a deglutição, é fundamental. Nos casos mais graves, o uso de sondas de alimentação pode ser necessário para garantir uma nutrição adequada. Além disso, a suplementação alimentar e o acompanhamento nutricional são cruciais para prevenir a perda excessiva de peso e melhorar o estado nutricional dos pacientes com PAF (Tomás, 2010).

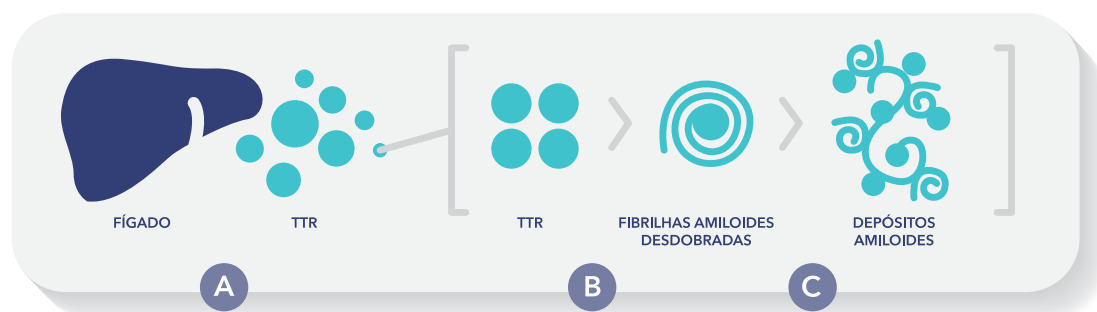
Por fim, o suporte psicológico assume um papel crucial na abordagem terapêutica da PAF. A progressão da doença pode originar perda funcional significativa, acompanhada de dificuldades emocionais como depressão e ansiedade. Nestes casos, a intervenção

psicoterapêutica, seja em contexto individual ou de grupo, revela-se essencial para ajudar os pacientes a enfrentarem os desafios emocionais associados. Em particular, a psicoterapia cognitivo-comportamental tem demonstrado eficácia na promoção de uma melhor adaptação aos sintomas e na melhoria da adesão ao tratamento (Gomes et al., 2014).

6.2. Transplante Hepático

A transplantação hepática tem sido um marco no tratamento da PAF associada à mutação Val30Met. Holmgren reportou a primeira transplantação hepática em 1993, substituindo um fígado que produz TTR mutada por um que produz TTR normal (Holmgren et al., 1991), tal como representado na figura 6.

Figura 6.
Representação da TTR normal e depósitos amiloides



Nota. Esquema do processo patológico da PAF: a proteína TTR produzida no fígado (A) sofre instabilidade e dissociação (B), originando fibrilhas amiloides desdobradas que se acumulam nos tecidos como depósitos amiloides (C). Retirado de (National Institutes of Health; U.S. National Library of Medicine; Genetics Home Reference, 2018).

Um estudo realizado no Hospital Universitário de Kumamoto, com 80 pacientes diagnosticados com PAF Val30Met, avaliou a sobrevivência de pacientes transplantados e não transplantados. O grupo transplantado incluiu 37 pacientes que receberam um enxerto hepático parcial, enquanto o grupo não transplantado foi composto por 43 pacientes. Os resultados demonstraram que os pacientes submetidos ao transplante apresentaram uma sobrevivência significativamente superior em comparação com os não transplantados. A probabilidade de sobrevivência a 10 anos foi de 56,1% no grupo não transplantado e de 100% no grupo transplantado, sugerindo que o transplante pode prolongar a vida dos pacientes com PAF Val30Met (Yamashita et al., 2012).

No entanto, constatou-se rapidamente que nem todos os doentes beneficiam da transplantação hepática de forma idêntica. Um estudo multicêntrico demonstrou que, embora o transplante hepático tenha contribuído para a estabilização da perda de fibras nervosas e para a redução da progressão dos sintomas em muitos pacientes com PAF, os benefícios observados variaram em função do estágio da doença. Nos doentes em fases iniciais, os efeitos do transplante revelaram-se mais evidentes, promovendo uma melhor preservação das fibras nervosas e uma estabilização significativa da função nervosa. Contudo, nos doentes em estágios mais avançados da patologia, os benefícios foram menos expressivos, uma vez que o dano neurológico decorrente da deposição de amiloidose já se encontrava num estado mais crítico, dificultando a reversão dos efeitos da neuropatia. Estes achados sugerem que a transplantação hepática apresenta uma maior eficácia quando realizada nas fases iniciais da doença, antes que as lesões nervosas se tornem irreversíveis (Roos & Wärmländer, 2024; Yamashita et al., 2012).

Adicionalmente, pacientes com pior estado nutricional ou com início tardio da doença, especialmente os homens, apresentaram maior mortalidade pós-transplante. Estes fatores realçam a importância de um bom estado nutricional e de realizar o transplante o mais cedo possível, de modo a aumentar as probabilidades de sobrevivência, principalmente em pacientes do sexo masculino (Yamashita et al., 2012).

Curiosamente, em alguns centros de transplante, tem-se utilizado fígado de pacientes com PAF em procedimentos de transplante hepático dominó, destinados a indivíduos com outras patologias hepáticas. No entanto, esta técnica pode conduzir à deposição de amiloide nos novos recetores. Foram realizados vinte e oito transplantes deste tipo, dos quais três recetores desenvolveram sinais de polineuropatia entre dois a cinco anos após o procedimento, embora ainda sem sintomas clínicos significativos. A sobrevivência foi menor em pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) avançado, enquanto os restantes apresentaram uma taxa de sobrevivência excelente. Estes dados sugerem que a amiloidose de novo pode manifestar-se mais precocemente do que anteriormente se supunha, embora a sobrevivência pós-transplante seja, em geral, favorável, exceto em situações de CHC avançado. O transplante hepático dominó constitui, assim, uma estratégia eficaz para reduzir o tempo de espera em doentes com outras doenças hepáticas (Yamashita et al., 2012).

Apesar dos avanços, a PAF continua associada a diversas complicações que exigem um acompanhamento clínico contínuo. A amiloidose cardíaca, por exemplo, requer

avaliações regulares da função cardíaca através de exames clínicos, eletrocardiograma (ECG) e cintigrafia miocárdica. Em casos mais graves, pode ser necessária a implementação de um *pacemaker*, sendo que a gravidade da disfunção cardíaca pode influenciar a elegibilidade para a transplantação hepática (Brito et al., 2023).

A função renal deve igualmente ser monitorizada, dado que muitos pacientes podem necessitar de diálise ou, em fases mais avançadas, de um transplante renal. Fatores de risco, como a idade e o sexo feminino, podem aumentar a predisposição para complicações renais. A diálise peritoneal é menos frequente, e em casos mais severos, poderá ser considerada a realização de um transplante renal e hepático simultâneo (Ryšavá, 2019).

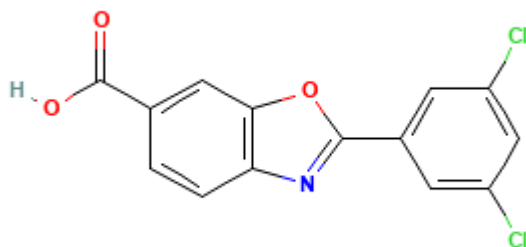
6.3. Terapias Farmacológicas Atuais - Mecanismo e Aplicações

6.3.1. Tafamidis

O Tafamidis representa um avanço significativo na terapêutica farmacológica da PAF, tendo sido o primeiro medicamento aprovado com indicação específica para esta condição clínica. Comercializado sob a designação Vyndaquel® e aprovado pela Agência Europeia do Medicamento desde 2011, o Tafamidis representa uma das principais opções farmacológicas dirigidas à amiloidose hereditária por transtirretina (hATTR), atuando na modulação dos mecanismos moleculares subjacentes doença (Bulawa et al., 2012; de Campos & Conceição, 2023).

A figura 7 representa a estrutura molecular do Tafamidis, um composto heterocíclico que atua como estabilizador seletivo da proteína transtirretina, impedindo a sua dissociação em monómeros e, conseqüentemente, a formação de agregados amiloides. Este fármaco liga-se com elevada afinidade aos locais de ligação à tiroxina na estrutura tetramérica da TTR, impedindo a sua dissociação em monómeros instáveis, um passo inicial essencial na cascata de formação dos agregados amiloides. A dissociação do tetrâmero está implicada na origem de espécies parcialmente desnaturadas que, por sua vez, se juntam e originam fibrilas amiloides insolúveis, responsáveis pelos depósitos patológicos nos tecidos periféricos e viscerais (Bulawa et al., 2012; Ogieuhi et al., 2024).

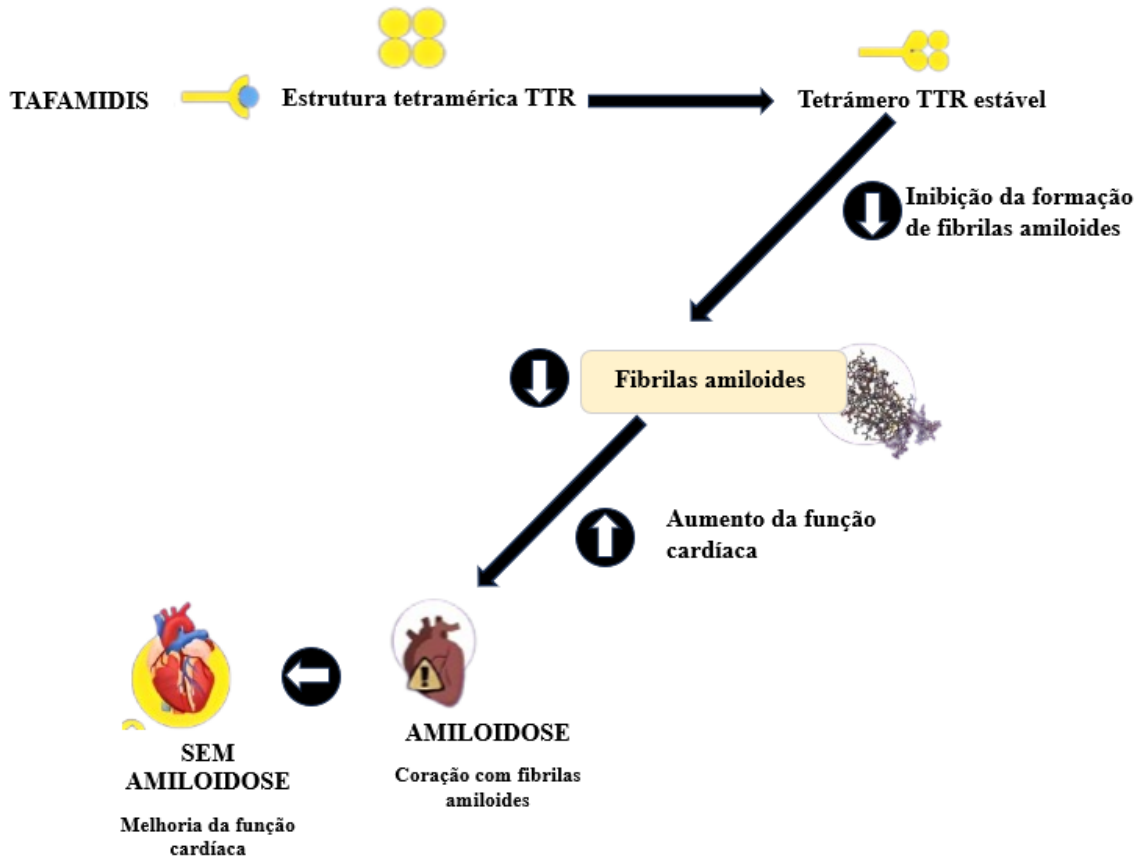
Figura 7.
Estrutura molecular do Tafamidis



Nota. Estrutura química do Tafamidis, estabilizador da transtirretina utilizado no tratamento da PAF. Retirado de (National Center for Biotechnology Information, 2025).

Ao estabilizar a conformação nativa da TTR, o Tafamidis inibe a formação de fibrilas amiloides e reduz a deposição sistêmica de amiloide, prevenindo a formação de agregados citotóxicos. Este mecanismo, ilustrado na figura 8, traduz-se clinicamente na desaceleração da progressão da neuropatia amiloidótica, com melhoria da função neurológica, da qualidade de vida dos pacientes e da função cardíaca. Além disso, o regime posológico oral em dose única diária favorece a adesão terapêutica, constituindo uma vantagem significativa na gestão crônica da patologia (Bulawa et al., 2012; Ogieuhi et al., 2024).

Figura 8.
Mecanismo de ação do Tafamidis



Nota: Mecanismo de ação do Tafamidis na estabilização do tetrâmero de transtirretina (TTR), prevenindo a formação de fibrilas amiloides e contribuindo para a preservação da função cardíaca. Adaptado de (Ogieuhi et al., 2024).

Diversos estudos clínicos demonstram os efeitos benéficos do Tafamidis na progressão da neuropatia. Num ensaio clínico de 18 meses, pacientes submetidos ao tratamento apresentaram uma preservação significativa da função neurológica. A extensão do estudo por mais 12 meses com 86 participantes revelou que 55,9% mantiveram um melhor desempenho neurológico, e 94,1% apresentaram estabilização da TTR (Coelho et al., 2012).

Num outro ensaio clínico randomizado com 125 pacientes portadores da mutação Val30Met em fase inicial da doença, os dados indicaram uma tendência à manutenção da qualidade de vida e da função motora dos membros inferiores após 18 meses de tratamento. Os objetivos secundários evidenciaram uma progressão mais lenta da perda de força muscular, melhoria da função nervosa e do estado nutricional. Os principais efeitos adversos identificados foram infecções do trato urinário, cefaleias, vômitos e

diarreia. Com base nestes resultados positivos, o estudo foi alargado por mais 30 meses, com todos os participantes a receber o fármaco, demonstrando melhores desfechos em pacientes que iniciaram o tratamento mais cedo, em comparação com os que inicialmente receberam placebo (Çakar et al., 2019).

Estudos adicionais confirmam a eficácia do Tafamidis em indivíduos sem a mutação Val30Met, demonstrando estabilização da TTR durante pelo menos 12 meses. No entanto, apesar do seu perfil de segurança favorável, recomenda-se precaução na sua prescrição a pacientes com distúrbios digestivos preexistentes, como diarreia e incontinência fecal (Adams et al., 2016)

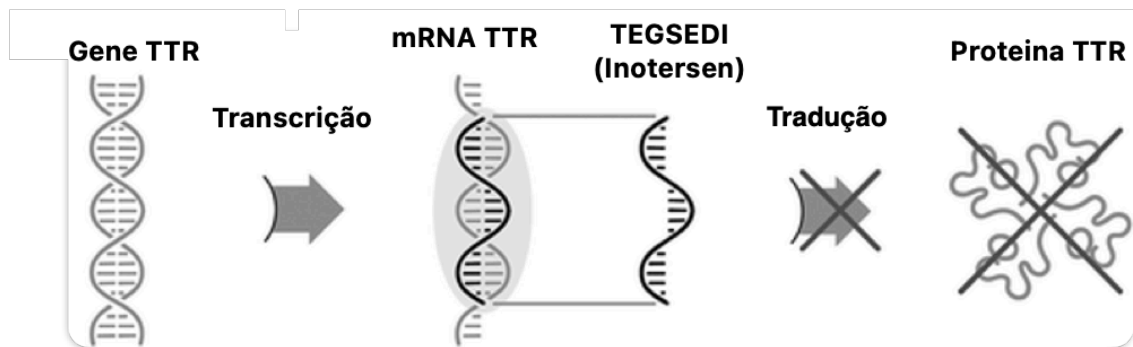
No contexto da cardiomiopatia amiloidótica por transtirretina (CM-ATTR), um estudo publicado no *New England Journal of Medicine* acompanhou 441 pacientes durante 30 meses. Os resultados indicaram uma redução significativa na mortalidade por todas as causas e uma menor taxa de hospitalizações por complicações cardíacas no grupo que recebeu Tafamidis, em comparação com o grupo placebo. Além disso, os pacientes tratados apresentaram menor declínio na capacidade funcional, avaliada pelo teste de caminhada de 6 minutos, e uma melhoria na qualidade de vida (Maurer et al., 2018). Em resumo, o Tafamidis representa avanço terapêutico significativo no tratamento da PAF e da CM-ATTR.

6.3.2. Inotersen

O Inotersen, comercializado sob a designação TEGSEDI[®], é um oligonucleotídeo antisense desenvolvido para suprimir a produção hepática da proteína transtirretina (TTR), tanto na sua forma mutada como na forma nativa, estando indicado no tratamento da PAF. Esse agente terapêutico atua através de um mecanismo de hibridização do tipo Watson-Crick, ligando-se especificamente a uma sequência complementar localizada na região 3' não traduzida (3'UTR) do mRNA da TTR, uma região conservada e desprovida de mutações conhecidas (Gertz et al., 2019).

A ligação do Inotersen ao mRNA da transtirretina origina um complexo reconhecido pela enzima endógena **RNase H1**, que desencadeia a clivagem e subsequente degradação do RNA mensageiro alvo. A destruição do mRNA impede a sua tradução em proteína TTR, culminando numa redução significativa da sua concentração plasmática (Gales, 2019). Este mecanismo de ação encontra-se representado na figura 9, onde é evidenciado o bloqueio da tradução mediado pelo Inotersen, impedindo a síntese da proteína TTR (Gertz et al., 2019).

Figura 9.
Mecanismo de ação do Inotersen

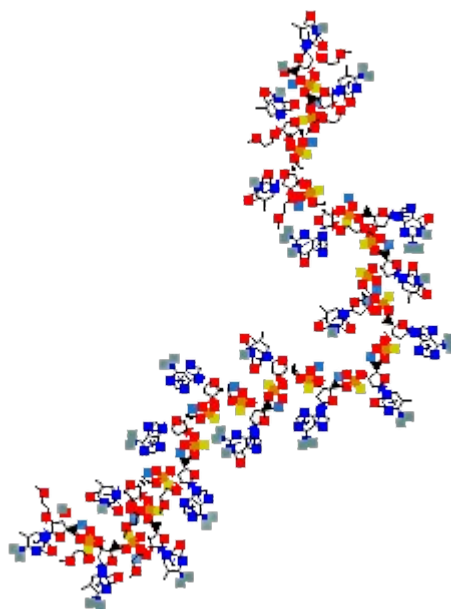


Nota. Mecanismo de ação do TEGSEDI (Inotersen): o fármaco bloqueia a tradução do mRNA do gene *TTR*, reduzindo a produção da proteína TTR associada à PAF. Adaptado de (Gertz et al., 2019).

A figura 10 representa a estrutura molecular do Inotersen, ilustrando a presença de nucleótidos modificados e ligações fosforotioato, que conferem estabilidade enzimática e prolongam a sua semivida no organismo (National Center for Biotechnology Information, 2025).

Figura 10.

Estrutura molecular do Inotersen



Nota. Estrutura química do Inotersen (TEGSEDI), um oligonucleotídeo antisense modificado quimicamente. Possui nucleotídeos com ligações fosforotioato e açúcares modificados (2'-O-metoxi e 2'-O-metil) que aumentam sua estabilidade e afinidade pelo mRNA do gene *TTR*, inibindo sua tradução. Retirado de (National Center for Biotechnology Information, 2025).

Considerando que a TTR instável ou mutada é precursora de agregados amiloides responsáveis por depósitos patológicos nos tecidos, a sua redução plasmática contribui diretamente para atrasar a formação dessas estruturas e, conseqüentemente, retardar a progressão da neuropatia amiloidótica. Os efeitos clínicos incluem a atenuação dos défices neurológicos, com melhorias documentadas nas funções motora, sensitiva e autonómica (Gertz et al., 2019).

Contudo, é importante destacar que a TTR desempenha funções fisiológicas essenciais, nomeadamente no transporte de tiroxina e do complexo retinol-proteína de ligação ao retinol, tornando imperativo um acompanhamento clínico rigoroso durante a terapêutica com Inotersen, de forma a prevenir efeitos adversos associados à depleção excessiva desta proteína (Gales, 2019; Joubran & Nguyen, 2024).

A eficácia e segurança do Inotersen foram avaliadas no ensaio clínico de fase III, denominado NEURO-TTR, que envolveu pacientes diagnosticados com PAF (Mathew & Wang, 2019). Os resultados deste estudo demonstraram uma desaceleração significativa na progressão da neuropatia nos indivíduos tratados com Inotersen, quando comparados com o grupo placebo. As melhorias foram mensuradas através de diferentes escalas,

evidenciando o benefício clínico do fármaco na preservação da função neurológica e na qualidade de vida dos doentes (Gales, 2019).

Além dos ensaios clínicos, dados provenientes da prática clínica reforçam o potencial terapêutico do Inotersen. Um estudo realizado pelo Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, acompanhou durante 67 meses 10 doentes portadores da mutação Val30Met. Este estudo demonstrou que, ao longo do tempo, houve manutenção da função neurológica, da capacidade funcional e dos parâmetros nutricionais e cardíacos. Estes resultados reforçam os obtidos nos ensaios clínicos e sugerem um perfil de segurança favorável a longo prazo (Dias et al., 2024)

Em Portugal, o Inotersen foi aprovado com comparticipação para o tratamento da PAF, tornando-se uma alternativa terapêutica relevante. É administrado por injeção subcutânea semanal e demonstrou eficácia na redução da deposição de amiloide e estabilização da neuropatia. Contudo, devido ao risco de eventos adversos, como trombocitopenia e glomerulonefrite, é necessária uma monitorização clínica rigorosa, de forma a garantir a segurança dos doentes (Benson et al., 2018)

6.3.3. Patisiran

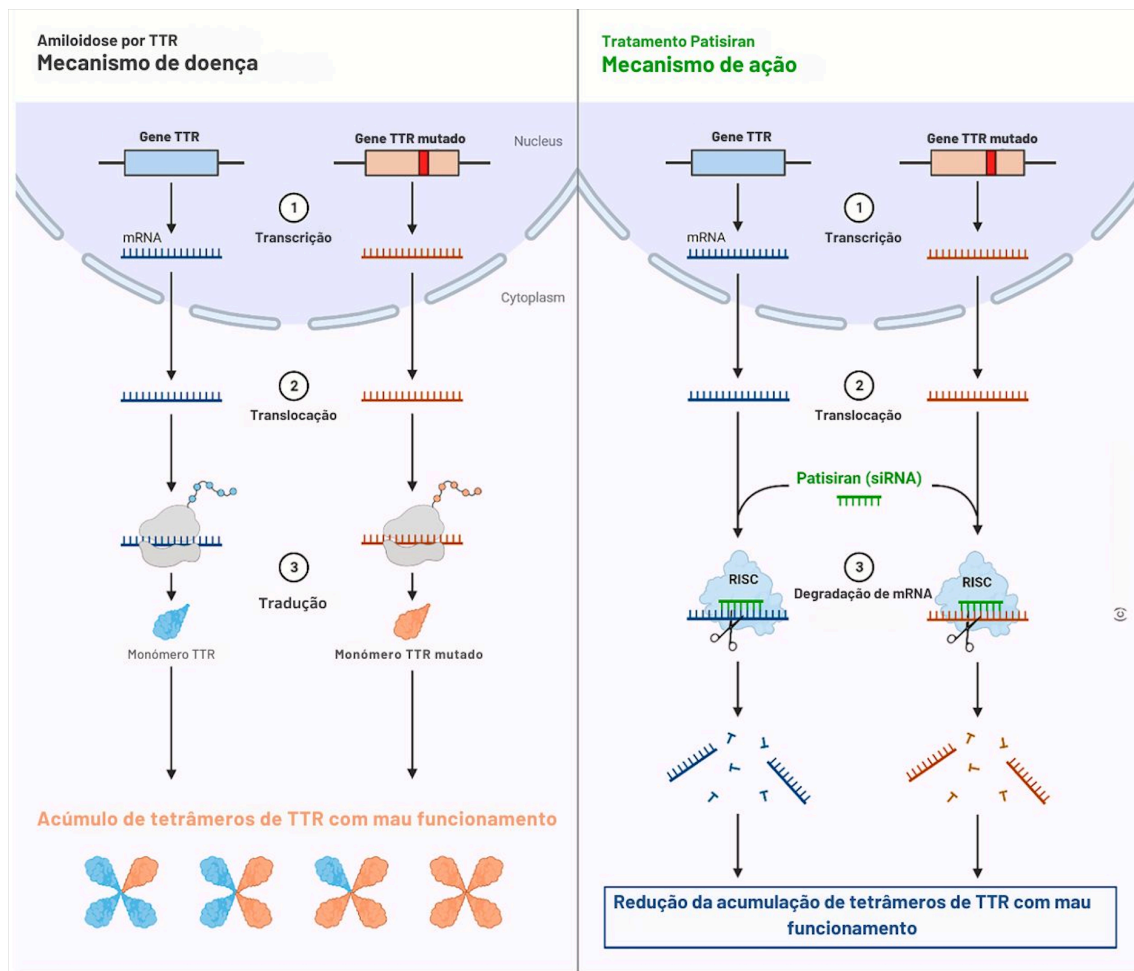
O Patisirané um fármaco de RNA de interferência (siRNA), desenvolvido com o objetivo de inibir a produção da TTR, cuja forma mutada está associada ao desenvolvimento da amiloidose hereditária mediada por TTR. A TTR é sintetizada maioritariamente no fígado, onde tanto o alelo normal como o alelo mutado do gene *TTR* são transcritos em mRNA. Estes transcritos são posteriormente transportados para o citoplasma dos hepatócitos, onde ocorre a sua tradução em monómeros de TTR. Estes associam-se em tetrâmeros que, quando contêm subunidades mutadas, são estruturalmente instáveis, favorecendo a formação de agregados amiloides nos tecidos periféricos (Adams et al., 2018).

A ação terapêutica do Patisiran ocorre no citoplasma, onde o siRNA é incorporado no complexo RISC. Este complexo reconhece e degrada seletivamente os mRNAs da TTR, independentemente de serem de origem normal ou mutada, impedindo a sua tradução e, assim, reduzindo a produção total de TTR. Este mecanismo resulta numa diminuição significativa da TTR circulante e, conseqüentemente, numa menor formação de tetrâmeros instáveis e depósitos amiloides (Adams et al., 2018).

A figura 11 ilustra comparativamente o mecanismo fisiopatológico da ATTR e o modo de ação do Patisiran, destacando a interferência do siRNA na tradução da TTR ao nível do mRNA. Por outro lado, a figura 12 apresenta a sequência e composição química do Patisiran, característica dos fármacos baseados em ácidos nucleicos sintéticos.

Figura 11.

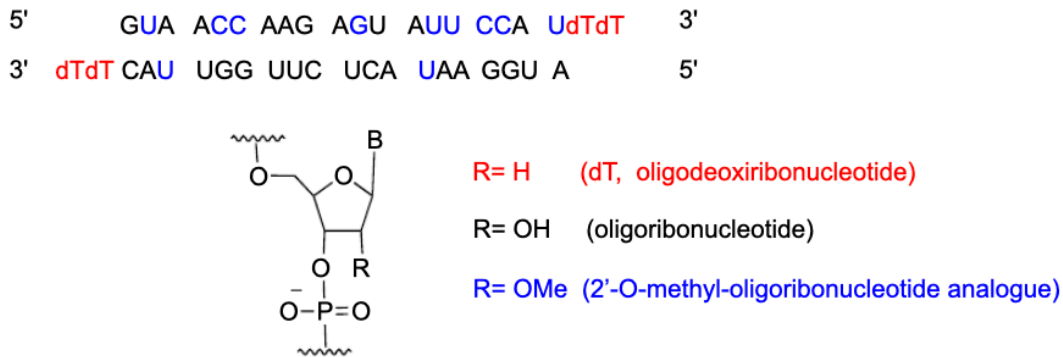
Esquema comparativo entre o mecanismo de doença na amiloidose mediada por TTR (esquerda) e o mecanismo de ação do Patisiran (direita)



Nota. Comparação entre o mecanismo da doença na amiloidose por TTR e o mecanismo de ação do Patisiran. O fármaco actua através de um siRNA, promovendo a degradação do mRNA do gene *TTR* (normal e mutado), reduzindo a síntese da proteína TTR e, conseqüentemente, a formação de tetrâmeros disfuncionais associados à doença. Adaptado de (Saddique et al., 2024).

Figura 12.

Sequência e composição química do Patisiran



Nota. Sequência e composição química do Patisiran: siRNA de fita dupla com nucleótidos modificados, que aumentam a estabilidade da molécula. Retirado de (Al Shaer et al., 2019).

Em relação à CM-ATTR, comparações recentes entre Inotersen e Patisiran avaliaram os efeitos de ambos os tratamentos em pacientes com esta condição. Um estudo publicado no *European Heart Journal*, que utilizou tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) para analisar a captação cardíaca, indicou que o Patisiran promoveu uma redução significativa desta captação, enquanto o Inotersen estabilizou esse parâmetro. Contudo, foi observado um declínio da função ventricular esquerda nos doentes tratados com Inotersen (Retzl et al., 2023). Estes dados reforçam o Inotersen como uma opção terapêutica relevante para a PAF, embora a sua eficácia na CM-ATTR requeira investigações adicionais.

O acompanhamento contínuo dos doentes e a avaliação de biomarcadores são fundamentais para otimizar o tratamento e reduzir os riscos associados à utilização deste fármaco (Dias et al., 2024).

O estudo APOLLO avaliou os efeitos do Patisiran na qualidade de vida de pessoas com polineuropatia amiloidótica hereditária, utilizando como referência o questionário Norfolk QOL-DN como instrumento de avaliação (Obici et al., 2020). Este questionário foi originalmente desenvolvido para a neuropatia diabética, mas também é amplamente usado em casos de PAF. Avalia sintomas, limitações físicas, impacto nas atividades diárias e bem-estar emocional, oferecendo uma visão abrangente da qualidade de vida relacionada à neuropatia (Vinik et al., 2014).

A PAF afeta simultaneamente fibras nervosas de pequeno e grande calibre, o que explica a diversidade e progressão dos sintomas neurológicos. As fibras de pequeno calibre são

responsáveis pela condução de estímulos de dor, temperatura e funções autonómicas, enquanto as fibras de grande calibre conduzem sinais relacionados à propriocepção, toque, funções motoras. A hipoestesia termoalgésica frequentemente observada na PAF decorre principalmente da degeneração das fibras de pequeno calibre, comprometendo a sensibilidade dolorosa e térmica. Com o avanço da doença, a degeneração de fibras de grande calibre também se intensifica, comprometendo ainda mais a funcionalidade dos pacientes (Ng Wing Tin et al., 2015; Poli et al., 2023).

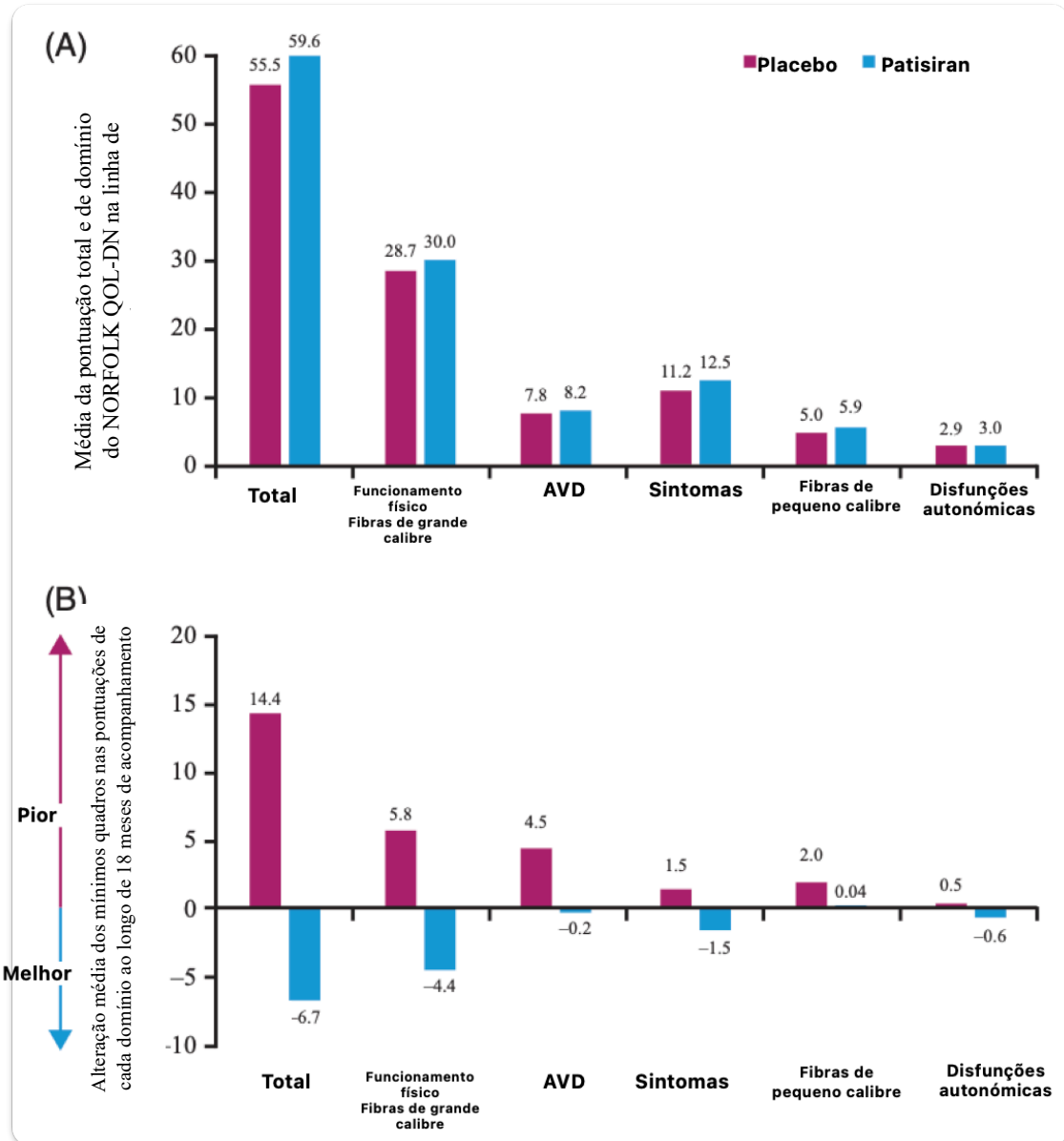
A figura 13 apresenta os resultados obtidos com o uso do Norfolk QOL-DN no estudo APOLLO, comparando os efeitos do Patisiran com os do placebo ao longo de 18 meses (Obici et al., 2020).

O gráfico A apresenta a pontuação média total e por domínios do Norfolk QOL-DN na linha de base, ou seja, antes do início do tratamento. Observa-se que os pacientes dos grupos placebo e Patisiran apresentavam pontuações iniciais semelhantes em todos os domínios analisados, incluindo funcionamento físico/fibras de grande calibre, atividades da vida diária (AVD), sintomas, fibras de pequeno calibre e disfunções autonómicas. Esses valores indicam um comprometimento significativo da qualidade de vida antes da administração da intervenção terapêutica (Adams et al., 2018).

Por sua vez, o gráfico B ilustra a evolução das pontuações após 18 meses de acompanhamento. Os dados revelam uma tendência divergente entre os grupos analisados: os pacientes tratados com Patisiran apresentaram melhoria ou estabilização da qualidade de vida (valores negativos), enquanto aqueles que receberam placebo evidenciaram uma progressão acentuada da deterioração funcional (valores positivos). A maior diferença entre os grupos foi observada no domínio de funcionamento físico/fibras de grande calibre, onde os pacientes do grupo placebo apresentaram um aumento de 5,8 pontos, indicando agravamento clínico, enquanto os tratados com Patisiran demonstraram uma melhora de -4,4 pontos. De forma semelhante, a pontuação total do Norfolk QOL-DN apresentou uma deterioração de 14,4 pontos no grupo placebo, enquanto no grupo tratado com Patisiran se registou uma melhoria de -6,7 pontos, refletindo um benefício terapêutico significativo (Obici et al., 2020).

Figura 13.

Resultados do estudo APOLLO com o questionário Norfolk QOL-DN, comparando o grupo tratado com Patisiran e o grupo placebo



Nota. Resultados de eficácia do Patisiran em doentes com amiloidose hereditária por TTR. (A) Representa a pontuação média em diferentes domínios funcionais ao longo do tempo para os grupos Patisiran e placebo. (B) Mostra a diferença média de variação entre os grupos, indicando melhoria com Patisiran (valores negativos) e agravamento com placebo (valores positivos). Observa-se um benefício clínico consistente do Patisiran em múltiplos parâmetros neurológicos e funcionais. Adaptado de (Obici et al., 2020).

Os resultados apresentados sugerem que o tratamento com Patisiran está associado à preservação ou melhoria da qualidade de vida dos doentes ao longo de 18 meses, enquanto a progressão natural da doença, observada no grupo placebo, resulta num declínio contínuo da função física e do bem-estar geral. Estes dados reforçam a eficácia

do Patisiran na atenuação dos impactos clínicos da neuropatia amiloidótica hereditária, destacando a importância da intervenção precoce para minimizar a progressão da doença.

Além disso, um estudo de extensão de fase II, em regime aberto, avaliou o tratamento a longo prazo com Patisiran em doentes com PAF. Os resultados indicaram que o Patisiran induziu uma redução rápida e significativa (82%) dos níveis de TTR, mantida ao longo de 24 meses. Do ponto de vista da segurança, o Patisiran foi, de modo geral, bem tolerado. Os eventos adversos registados foram principalmente de gravidade ligeira a moderada, sendo os mais comuns as reações no local da perfusão e sintomas semelhantes aos da gripe. É importante salientar que, embora tenham sido registados alguns eventos adversos graves, estes foram raros e não foram necessariamente atribuídos ao tratamento (Suhr et al., 2025).

Comparações indiretas entre o Patisiran e outros tratamentos, como o Tafamidis, sugerem que o primeiro pode ser mais eficaz na estabilização ou melhoria das medidas de polineuropatia em doentes com PAF. Um estudo indicou que a transição de Tafamidis para Patisiran atenuou a taxa de declínio funcional, com a maioria dos doentes a experienciar estabilização ou melhoria de, pelo menos, uma medida de polineuropatia dentro de 12 meses de tratamento com Patisiran (Labeyrie et al., 2024).

Esta abordagem permite limitar a acumulação de depósitos amiloides nos tecidos periféricos, contribuindo para a estabilização da função neurológica e melhoria da qualidade de vida dos doentes. Em Portugal, o Patisiran (Onpattro®) encontra-se comercializado desde 16 de junho de 2020, estando aprovado pelo Infarmed para o tratamento da polineuropatia associada à ATTR em estágio 1 ou 2. Os dados provenientes de ensaios clínicos e estudos de extensão corroboram a sua eficácia e segurança a longo prazo, posicionando-o como uma opção terapêutica promissora para doentes com esta condição debilitante (Adams et al., 2021; Alnylam Portugal, 2020; Labeyrie et al., 2024)

6.4. Terapias Emergentes

6.4.1. Vutrisiran

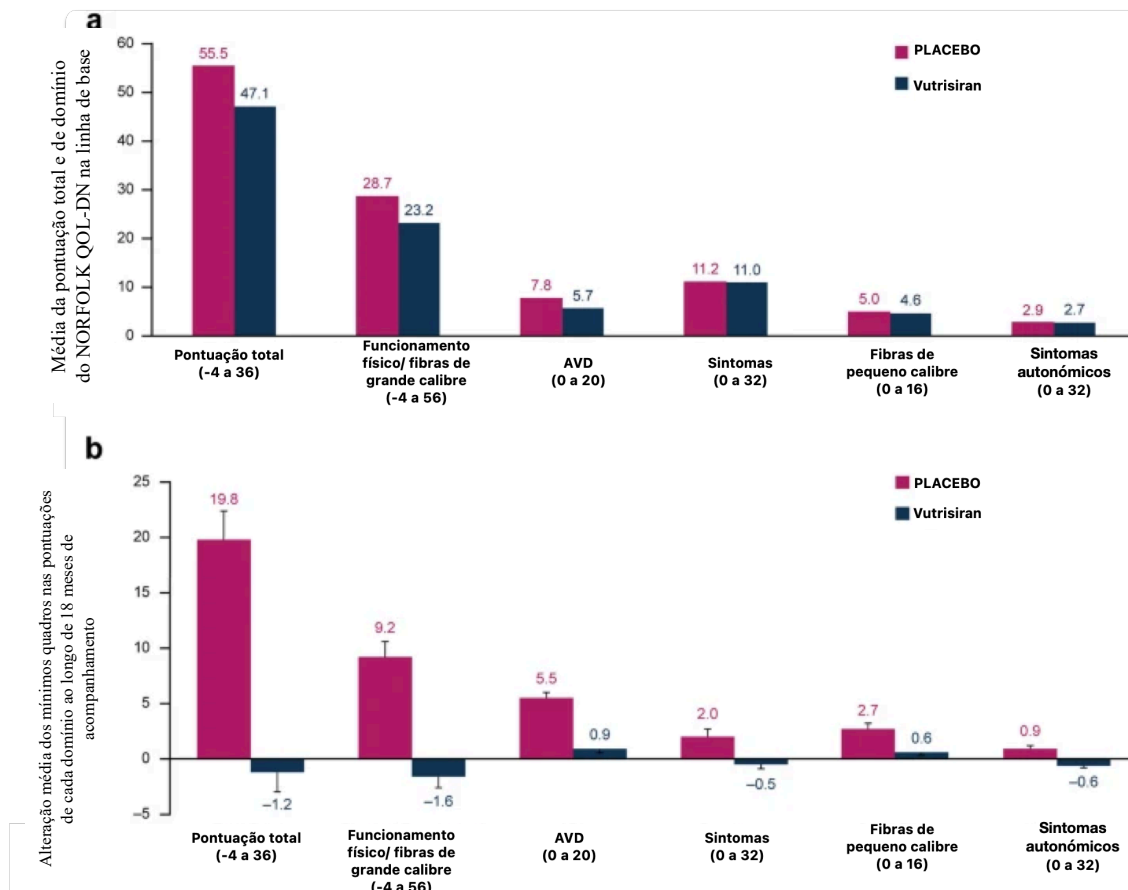
Face à necessidade de novas abordagens terapêuticas para a PAF, o Vutrisiran surge como uma opção promissora, baseada na tecnologia de interferência por RNA (RNAi). Trata-se de um pequeno RNA de fita dupla (siRNA), concebido para atuar especificamente sobre o RNA mensageiro (mRNA) da proteína transtirretina (TTR), sintetizada no fígado.

Ao ser internalizado pelos hepatócitos, o vutrisiran associa-se ao complexo RISC (complexo de silenciamento induzido por RNA), que reconhece e degrada o mRNA da TTR. Esse processo impede a síntese da proteína TTR, tanto na forma normal, quanto na forma mutada associada à doença. A consequente redução dos níveis circulantes de TTR limita a formação de depósitos de fibrilas amiloides nos tecidos, contribuindo para desacelerar a progressão da doença e aliviar os sintomas clínicos (Kearns, 2022).

Os dados apresentados na figura 14 ilustram o impacto positivo do vutrisiran na qualidade de vida dos doentes com PAF, em contraste com o agravamento observado no grupo placebo ao longo de dezoito meses. Dado que valores mais elevados correspondem a pior qualidade de vida, após dezoito meses de tratamento, observou-se uma variação de -1,2 pontos na pontuação total do questionário Norfolk QOL-DN, em comparação com um aumento de +19,8 pontos no grupo placebo, evidenciando um agravamento significativo da condição clínica neste último. Tendências semelhantes foram verificadas em diversos domínios da avaliação clínica, incluindo a função física (-1,6 vs. +9,2), as atividades da vida diária (+0,9 vs. +5,5) e a sintomatologia neuropática (-0,5 vs. +0,9). Estes resultados sublinham a eficácia do Vutrisiran na preservação da função neurológica e na melhoria da qualidade de vida dos doentes, aliada à conveniência do seu regime de administração trimestral (Obici et al., 2023).

Figura 14.

Resultados do estudo APOLLO com o questionário Norfolk QOL-DN, comparando o grupo tratado com Vutrisiran e o grupo placebo



Nota: Comparação da eficácia do Vutrisiran versus placebo em doentes com amiloidose hereditária por TTR. (a) Pontuação média por grupo em diferentes domínios funcionais. (b) Diferença média de variação entre os grupos. Os dados demonstram que o Vutrisiran reduz a progressão da doença, com melhorias em parâmetros como função física, sintomas neurológicos e atividades da vida diária (AVD), em contraste com o agravamento observado no grupo placebo. Adaptado de (Obici et al., 2023).

Estes estudos revelaram um perfil favorável, com boa biodisponibilidade e distribuição adequada nos tecidos-alvo, permitindo uma ação eficaz sobre a TTR. A compreensão destes parâmetros é essencial para definir o regime posológico e garantir a segurança e eficácia do Vutrisiran em ensaios clínicos posteriores, contribuindo para o seu avanço no tratamento da PAF (Habtemariam et al., 2021).

Uma revisão comparativa entre o Vutrisiran e o Patisiran no tratamento da ATTR demonstrou que ambos os fármacos são eficazes na redução da dor neuropática e na melhoria da qualidade de vida dos doentes. No entanto, o Vutrisiran destaca-se pelo regime posológico mais conveniente, o que pode favorecer a adesão terapêutica e a experiência clínica global (Karimi et al., 2024). Adicionalmente, investigações recentes

indicam que até mesmo doentes em fases mais avançadas da doença podem beneficiar do tratamento com Vutrisiran, reforçando a importância de uma intervenção precoce para maximizar os benefícios clínicos (Luigetti et al., 2024).

Uma das principais vantagens do Vutrisiran, relativamente a outras opções terapêuticas como o Patisiran e o Tafamidis, reside no seu regime de administração subcutânea trimestral. Enquanto o Patisiran requer infusões intravenosas a cada três semanas, o que pode constituir um fator limitante na prática clínica, o Vutrisiran apresenta uma via de administração menos invasiva e mais espaçada, promovendo uma maior adesão ao tratamento (Habtemariam et al., 2021).

Face às evidências robustas de eficácia e segurança, o Vutrisiran foi aprovado pela FDA em junho de 2022 para o tratamento da polineuropatia associada à ATTR em adultos. Esta aprovação baseou-se em dados provenientes de ensaios clínicos que demonstraram uma redução significativa na progressão da doença e uma melhoria substancial na qualidade de vida dos doentes tratados (Keam, 2022).

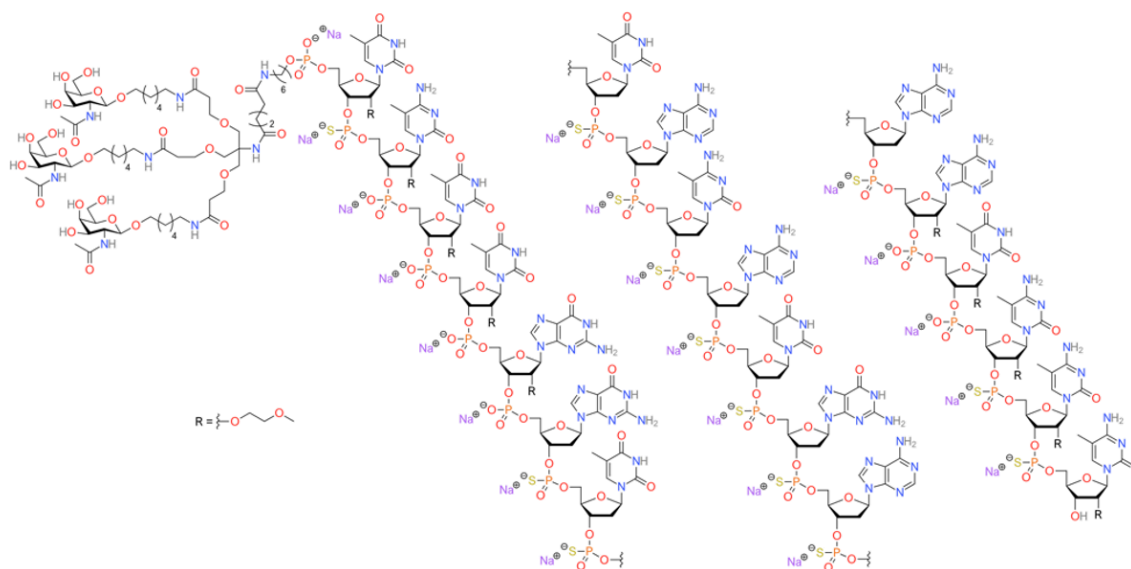
6.4.2. Eplontersen

O Eplontersen (também designado AKCEA-TTR-L) é um oligonucleotídeo antisense de última geração, que, à semelhança do Inotersen, apresenta conjugação com um ligando específico que permite direcionamento para o fígado. No entanto, distingue-se por incorporar uma estrutura moderna baseada numa unidade triantenária de N-acetilgalactosamina (GalNAc), a qual favorece uma captação eficiente pelos hepatócitos através de recetores específicos. Essa estratégia de direcionamento celular potencia a eficácia terapêutica da molécula, permitindo a utilização de doses mais baixas e um regime posológico mais espaçado com administração subcutânea de 45 mg a cada quatro semanas (Coelho et al., 2021).

A estrutura molecular do Eplontersen, representada na figura 15, ilustra a sua composição química e o design específico que suporta o seu mecanismo de ação dirigido ao fígado, constituindo um exemplo do avanço tecnológico na conceção de terapias de precisão.

Figura 15.

Estrutura molecular Eplontersen



Nota: Estrutura química do Eplontersen, um oligonucleótido antissenso que se liga especificamente ao mRNA da TTR, promovendo a sua degradação e, assim, reduzindo a produção da proteína TTR no fígado. Retirado de (New Drug Approvals., 2023).

Diversos estudos clínicos têm avaliado os efeitos do Eplontersen em pacientes com PAF. Num ensaio clínico randomizado e controlado por placebo, envolvendo indivíduos portadores da mutação Val30Met, verificou que, após 18 meses de tratamento, os doentes tratados com Eplontersen apresentaram uma preservação significativa da função neuromotora, particularmente nos membros inferiores, mantendo simultaneamente a qualidade de vida. Os objetivos secundários do estudo revelaram ainda uma desaceleração da perda de força muscular, bem como melhorias na condução nervosa e no estado nutricional dos participantes. Esses dados evidenciam o potencial do Eplontersen em retardar a progressão da doença e proporcionar benefícios clínicos significativos (Coelho et al., 2023).

Os efeitos adversos mais frequentemente associados ao Eplontersen incluem cefaleia, náuseas, diarreia e infecções do trato urinário, sendo geralmente de intensidade ligeira a moderada. Embora tais eventos não tenham comprometido a continuidade do tratamento, a segurança do fármaco foi assegurada por meio de monitorização clínica regular. Ainda assim, recomenda-se vigilância contínua, especialmente nas fases iniciais do tratamento, de forma a detetar precocemente eventuais reações adversas graves, que, apesar de raras, requerem atenção médica adequada (Coelho et al., 2023).

No entanto, continuam a ser necessários estudos de longo prazo para avaliar os efeitos duradouros do Eplontersen, particularmente nos estágios mais avançados da doença e noutras formas de amiloidose. Além disso, é essencial avaliar o impacto da terapêutica sobre a função cardíaca, frequentemente comprometida em pacientes com PAF. Estes dados futuros serão determinantes para definir o papel terapêutico definitivo do Eplontersen no contexto do tratamento da amiloidose hereditária (Nie, 2024).

O Eplontersen representa, assim, uma inovação terapêutica relevante no âmbito da PAF, com resultados iniciais que apontam para um potencial significativo na desaceleração da progressão da doença e melhoria da qualidade de vida dos doentes. Apesar do carácter promissor dos dados preliminares, é imperativo desenvolver mais estudos que avaliem os efeitos a longo prazo e a eficácia em populações mais amplas. O avanço de terapias como o Eplontersen ilustra o impacto crescente da medicina de precisão no tratamento de doenças genéticas raras e complexas (Qazi et al., 2024).

No quadro 1, encontram-se sintetizados os principais aspetos dos fármacos disponíveis para o tratamento da PAF.

Quadro 1.

Resumo das opções terapêuticas para o tratamento da PAF

Fármaco	Mecanismo de Ação	Indicação Principal	Vantagens	Observações	Referências
Tafamidis	Estabilizador da TTR	Cardiomiopatia amiloidótica, PAF inicial	Reduz progressão da doença	Não reverte danos já estabelecidos	(Morier et al., 2015)
Inotersen	Oligonucleotídeo antisense (inibe síntese de TTR)	PAF inicial a moderada, contraindicação ao Tafamidis	Melhora função neurológica	Requer monitorização de plaquetas e função renal	(Benson et al., 2018)
Eplontersen	Oligonucleotídeo antisense (inibe síntese de TTR)	PAF inicial a moderada	Alternativa ao Inotersen	Administração subcutânea	(Coelho et al., 2023)
Patisiran	RNA de interferência (RNAi)	PAF sintomática, neuropatia avançada	Reduz acumulação de amiloide, melhora neuropatia	Infusão IV a cada 3 semanas	(Adams et al., 2018; Coelho et al., 2020)
Vutrisiran	RNA de interferência (RNAi)	PAF sintomática, neuropatia avançada	Administração subcutânea trimestral	Alternativa mais conveniente ao Patisiran	(Nie et al., 2023)

6.5. Reabilitação e Cuidados Multidisciplinares

A abordagem multidisciplinar constitui um pilar fundamental no tratamento da PAF, sendo essencial para a melhoria da qualidade de vida dos doentes e para a gestão abrangente das manifestações neurológicas, cardíacas, oftalmológicas e gastrointestinais da doença. A intervenção fisioterapêutica assume um papel relevante na preservação da mobilidade e na prevenção de complicações motoras, enquanto o apoio nutricional visa mitigar o risco de desnutrição associado à disfunção gastrointestinal (Amyloidosis Research Consortium (ARC), 2022; Morier et al., 2015).

Adicionalmente, o acompanhamento psicológico revela-se crucial, dado que os doentes com PAF apresentam maior vulnerabilidade a perturbações do foro emocional, como a

depressão e ansiedade, especialmente em fases mais avançadas da patologia (Dasgupta, 2022).

O acompanhamento regular por uma equipa multidisciplinar especializada permite a realização de ajustes terapêuticos contínuos, assegurando uma abordagem mais eficaz, personalizada e centrada no doente (Carretero et al., 2022).

7. Novas Abordagens Terapêuticas em Estudo

A PAF tem sido alvo de uma investigação ativa, com o objetivo de desenvolver terapias inovadoras que possam modificar o curso da doença de forma mais eficaz. Entre as abordagens emergentes, destacam-se as terapias de edição genética *in vivo*.

7.1. Edição Genética

Uma das estratégias mais promissoras atualmente em estudo é a utilização da tecnologia de edição genética CRISPR-Cas9 para modificar o gene *TTR* no fígado. Entre estas terapias, destaca-se o NTLA-2001, desenvolvido pela *Intellia Therapeutics*. Este tratamento recorre a nanopartículas lipídicas para administrar, diretamente no fígado, um sistema de edição genética composto por RNAm codificador da proteína Cas9 e um RNA guia específico para o gene *TTR*. O objetivo consiste em inativar este gene, reduzindo de forma significativa a produção da proteína transtirretina malformada, a principal responsável pela formação de depósitos amiloides (Gillmore et al., 2021).

Ensaio clínicos iniciais demonstraram que uma única administração de NTLA-2001 pode reduzir de forma duradoura os níveis de TTR, com um perfil de segurança favorável e ocorrência mínima de eventos adversos (Gillmore et al., 2021; Mohammadian Farsani et al., 2024)

7.2. Terapêutica Imunomoduladora

A terapêutica imunomoduladora representa uma área de crescente interesse no tratamento da PAF. Um exemplo promissor desta abordagem é o anticorpo monoclonal PRX004, desenvolvido para reconhecer e eliminar seletivamente as formas tóxicas da proteína TTR. Estudos preliminares sugerem que o PRX004 poderá promover a depuração dos depósitos amiloides, contribuindo para a melhoria da função hepática e atenuação dos danos neurológicos. Um estudo recente demonstrou que o tratamento com PRX004 foi bem tolerado em doentes com PAF, relevando indícios precoces de efeitos benéficos sobre a função cardíaca e a neuropatia (Suhr et al., 2025).

Evolução das abordagens farmacológicas no tratamento da Paramiloidose
Amiloidótica Familiar

8. Perspetivas Futuras e Desafios

O tratamento da PAF tem evoluído significativamente nas últimas décadas, com o desenvolvimento de terapias que vão desde a estabilização da proteína TTR até abordagens inovadoras, como a edição genética *in vivo*. No entanto, apesar dos avanços alcançados, persistem vários desafios relevantes.

Um dos principais obstáculos continua a ser a acessibilidade aos tratamentos, dado que as terapias mais recentes apresentam custos elevados, o que limita a sua disponibilidade a todos os doentes (Kent & Spink, 2017).

Adicionalmente, a necessidade de um diagnóstico precoce mantém-se como um fator determinante, uma vez que a eficácia da maioria das intervenções terapêuticas está diretamente relacionada com o início do tratamento em fases iniciais da doença (Obici et al., 2020; Suhr et al., 2025)

Outro desafio fundamental prende-se com a avaliação dos efeitos a longo prazo das novas terapêuticas, particularmente nas abordagens de edição genética e imunomodulação. Embora os ensaios clínicos iniciais tenham demonstrado segurança e eficácia, será imprescindível um acompanhamento prolongado para avaliar a eventual ocorrência de efeitos adversos tardios (Gillmore et al., 2021; Suhr et al., 2025).

No futuro, espera-se que a evolução das estratégias terapêuticas, aliada aos progressos na medicina de precisão, permita desenvolver tratamentos mais eficazes e personalizados, ajustados às necessidades individuais de cada doente.

Evolução das abordagens farmacológicas no tratamento da Paramiloidose
Amiloidótica Familiar

9. Conclusão

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar constitui uma doença rara, hereditária e progressiva, cuja complexidade clínica e genética exige uma abordagem terapêutica inovadora, integrada e multidisciplinar. O aprofundamento do conhecimento sobre os mecanismos moleculares subjacentes à patologia tem possibilitado o desenvolvimento de terapêuticas cada vez mais direcionadas e eficazes.

As opções terapêuticas atuais incluem (i) estabilizadores da TTR, como o Tafamidis, (ii) oligonucleotídeos antissense que inibem a síntese hepática da TTR, como o Inotersen ou o Eplontersen, e (iii) terapias baseadas em RNAi, como o Patisiran e Vutrisiran, que contribuem para a redução dos depósitos amiloides. Adicionalmente, surgem abordagens emergentes, como as terapêuticas imunomoduladoras, com anticorpos monoclonais como o PRX004, e as terapêuticas de edição genética, com destaque para a tecnologia CRISPR-Cas9.

Todas estas estratégias terapêuticas têm demonstrado benefícios significativos na contenção da progressão da doença, contribuindo para uma mudança de paradigma no tratamento da PAF.

Contudo, apesar dos notáveis avanços científicos, subsistem desafios importantes, nomeadamente no que respeita à acessibilidade dos tratamentos, à necessidade de diagnóstico precoce e à personalização das abordagens terapêuticas. A investigação contínua, aliada ao desenvolvimento de políticas de saúde que promovam equidade no acesso às terapias inovadoras, será determinante para melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos doentes.

10. Referências Bibliográficas

- Adams, D. (2013). Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 6(2), 129–139. <https://doi.org/10.1177/1756285612470192>
- Adams, D., Algalarrondo, V., Polydefkis, M., Sarswat, N., Slama, M. S., & Nativi-Nicolau, J. (2021). Expert opinion on monitoring symptomatic hereditary transthyretin-mediated amyloidosis and assessment of disease progression. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/S13023-021-01960-9>
- Adams, D., Gonzalez-Duarte, A., O’Riordan, W. D., Yang, C.-C., Ueda, M., Kristen, A. V., Tournev, I., Schmidt, H. H., Coelho, T., Berk, J. L., Lin, K.-P., Vita, G., Attarian, S., Planté-Bordeneuve, V., Mezei, M. M., Campistol, J. M., Buades, J., Brannagan, T. H., Kim, B. J., ... Suhr, O. B. (2018). Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, 379(1), 11–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716153>
- Adams, D., Suhr, O. B., Hund, E., Obici, L., Tournev, I., Campistol, J. M., Slama, M. S., Hazenberg, B. P., & Coelho, T. (2016). First european consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Current Opinion in Neurology*, 29, S14–S26. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000289>
- Al Shaer, D., Al Musaimi, O., Albericio, F., & de la Torre, B. G. (2019). 2018 FDA Tides Harvest. *Pharmaceuticals 2019, Vol. 12, Page 52*, 12(2), 52. <https://doi.org/10.3390/PH12020052>
- Alnylam Portugal. (2020). *O ONPATTRO (patisiran) é o primeiro medicamento de ARNi disponível para doentes portugueses adultos com ATTRh e polineuropatia de estágio 1 ou 2*. <https://healthnews.pt/2020/06/16/o-onpattro-patisiran-e-o-primeiro-medicamento-de-arni-disponivel-para-os-doentes-portugueses-adultos-com-amiloidose-hereditaria-mediada-por-transtirretina-atrh-com-polineuropatia-de-estadio-1-ou/>
- Amyloidosis Research Consortium (ARC). (2022). *Amyloidosis Research Consortium*. www.arci.org
- Ando, E., Ando, Y., Okamura, R., Uchino, M., Ando, M., & Negi, A. (1997). Ocular manifestations of familial amyloidotic polyneuropathy type I: long term follow up. *British Journal of Ophthalmology*, 81(4), 295. <https://doi.org/10.1136/bjo.81.4.295>
- Andrade, C. (1952). A peculiar form of peripheral neuropathy; familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain: A Journal of Neurology*, 75(3), 408–427. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/75.3.408>
- Associação Brasileira de Amiloidose Hereditária Associada à Transtirretina. (n.d.). *A amiloidose hereditária TTR*. 2016. Retrieved July 9, 2025, from <https://www.abpar.org.br/a-paf-1.html>
- Benson, M. D., Waddington-Cruz, M., Berk, J. L., Polydefkis, M., Dyck, P. J., Wang, A. K., Planté-Bordeneuve, V., Barroso, F. A., Merlini, G., Obici, L., Scheinberg, M., Brannagan, T. H., Litchy, W. J., Whelan, C., Drachman, B. M., Adams, D., Heitner, S. B., Conceição, I., Schmidt, H. H., ... Coelho, T. (2018). *Inotersen Treatment for*

- Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis*. 379(1), 22–31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29972757/>
- Brito, D., Albrecht, F. C., Arenaza, D. P. De, Bart, N., Better, N., Carvajal-Juarez, I., Conceição, I., Damy, T., Dorbala, S., Fidalgo, J. C., Garcia-Pavia, P., Ge, J., Gillmore, J. D., Grzybowski, J., Obici, L., Piñero, D., Rapezzi, C., Ueda, M., & Pinto, F. J. (2023). World Heart Federation Consensus on Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy (ATTR-CM). *Global Heart*, 18(1), 59. <https://doi.org/10.5334/GH.1262>
- Bulawa, C. E., Connelly, S., DeVit, M., Wang, L., Weigel, C., Fleming, J. A., Packman, J., Powers, E. T., Wiseman, R. L., Foss, T. R., Wilson, I. A., Kelly, J. W., & Labaudinière, R. (2012). Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(24), 9629–9634. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1121005109>
- Çakar, A., Durmuş-Tekçe, H., & Parman, Y. (2019). Familial Amyloid Polyneuropathy. *Archives of Neuropsychiatry*, 56(2), 150. <https://doi.org/10.29399/NPA.23502>
- Carretero, M., Sáez, M. S., Posadas-martínez, M. L., Aguirre, M. A., Sorroche, P., Negro, A., Calandra, C. R., Salutto, V., Lautre, A., Conti, E., León-cejas, L., Reisin, R., Nucifora, E. M., Rugiero, M., contribución, I., & Alfredo Lanari, M. (2022). *ARTÍCULO ESPECIAL-REVISIÓN GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TRATAMIENTO DE LA POLINEUROPATÍA AMILOIDÓTICA FAMILIAR*. <https://www.equator-network.org/>
- Carroll, A., Dyck, P. J., de Carvalho, M., Kennerson, M., Reilly, M. M., Kiernan, M. C., & Vucic, S. (2022). Novel approaches to diagnosis and management of hereditary transthyretin amyloidosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 93(6), 668–678. <https://doi.org/10.1136/JNNP-2021-327909>
- Cientistas da U.Porto inovam no combate à “doença dos pezinhos.”* (n.d.). Retrieved March 11, 2025, from <https://noticias.up.pt/2024/09/09/investigadores-do-icbas-e-i3s-inovam-no-diagnostico-da-doenca-dos-pezinhos/>
- Coelho, T., Adams, D., Conceição, I., Waddington-Cruz, M., Schmidt, H. H., Buades, J., Campistol, J., Berk, J. L., Polydefkis, M., Wang, J. J., Chen, J., Sweetser, M. T., Gollob, J., & Suhr, O. B. (2020). A phase II, open-label, extension study of long-term patisiran treatment in patients with hereditary transthyretin-mediated (hATTR) amyloidosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/S13023-020-01399-4>,
- Coelho, T., Ando, Y., Benson, M. D., Berk, J. L., Waddington-Cruz, M., Dyck, P. J., Gillmore, J. D., Khella, S. L., Litchy, W. J., Obici, L., Monteiro, C., Tai, L. J., Viney, N. J., Buchele, G., Brambatti, M., Jung, S. W., St. L. O’Dea, L., Tsimikas, S., Schneider, E., ... Gertz, M. (2021). Design and Rationale of the Global Phase 3 NEURO-TTRansform Study of Antisense Oligonucleotide AKCEA-TTR-LRx (ION-682884-CS3) in Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy. *Neurology and Therapy*, 10(1), 375–389. <https://doi.org/10.1007/S40120-021-00235-6>
- Coelho, T., Maia, L. F., Da Silva, A. M., Cruz, M. W., Planté-Bordeneuve, V., Lozeron, P., Suhr, O. B., Campistol, J. M., Conceição, I. M., Schmidt, H. H. J., Trigo, P., Kelly, J. W., Labaudinière, R., Chan, J., Packman, J., Wilson, A., & Grogan, D. R. (2012).

- Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*, 79(8), 785–792. <https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E3182661EB1>
- Coelho, T., Marques, W., Dasgupta, N. R., Chao, C. C., Parman, Y., França, M. C., Guo, Y. C., Wixner, J., Ro, L. S., Calandra, C. R., Kowacs, P. A., Berk, J. L., Obici, L., Barroso, F. A., Weiler, M., Conceição, I., Jung, S. W., Buchele, G., Brambatti, M., ... Waddington Cruz, M. (2023). Eplontersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis With Polyneuropathy. *JAMA*, 330(15), 1448–1458. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.18688>
- Dasgupta, N. R. (2022). Care of Patients With Transthyretin Amyloidosis: the Roles of Nutrition, Supplements, Exercise, and Mental Health. *American Journal of Cardiology*, 185, S35–S42. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.10.053>
- de Campos, C. F., & Conceição, I. (2023). Updated Evaluation of the Safety, Efficacy and Tolerability of Tafamidis in the Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloid Polyneuropathy. *Drug, Healthcare and Patient Safety*, 15, 51–62. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S338577>
- Derry, S., Wiffen, P. J., Aldington, D., & Moore, R. A. (2015). Nortriptyline for neuropathic pain in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011209.PUB2>
- Dias, M., Pinto, L. F., Pinto, M. V., Gervais, R., Accioli, P., Amorim, G., Guedes, M., Gomes, C. P., Pedrosa, R. C., & Waddington-Cruz, M. (2024). Real-life experience with inotersen at CEPARM, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 82(4). <https://doi.org/10.1055/S-0044-1781463>
- Gales, L. (2019). Tegsedi (Inotersen): An Antisense Oligonucleotide Approved for the Treatment of Adult Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 12(2). <https://doi.org/10.3390/PH12020078>
- García-Pavía, P., Muñoz-Beamud, F., & Casasnovas, C. (2015). [Recommendations regarding diagnosis and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy.Grupo de Estudio y Tratamiento de la Polineuropatía Amiloidótica Familiar por Transtiretina (GETPAF-TTR)]. *Medicina Clínica*, 145(5), 211–217. <https://doi.org/10.1016/J.MEDCLI.2015.02.003>
- Gertz, M. A., Scheinberg, M., Waddington-Cruz, M., Heitner, S. B., Karam, C., Drachman, B., Khella, S., Whelan, C., & Obici, L. (2019). Inotersen for the treatment of adults with polyneuropathy caused by hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 12(8), 701–711. https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1635008/ASSET/877EA99E-A497-4073-A36F-A80CB2406BCE/ASSETS/IMAGES/IERJ_A_1635008_F0005_B.GIF
- Gillmore, J. D., Gane, E., Taubel, J., Kao, J., Fontana, M., Maitland, M. L., Seitzer, J., O'Connell, D., Walsh, K. R., Wood, K., Phillips, J., Xu, Y., Amaral, A., Boyd, A. P., Cehelsky, J. E., McKee, M. D., Schiermeier, A., Harari, O., Murphy, A., ... Lebowitz, D. (2021). CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, 385(6), 493–502. <https://doi.org/https://doi.org/10.1056/NEJM0A2107454>
- Gomes, T. I., Andreia, M., Roque Pereira, F., & Maia, L. (2014). *Volumen 8. Número 2. Noviembre*. <https://doi.org/10.7714/cnps/8.2.602>

- Holmgren, G., Steen, L., Ekstedt, J., Groth, C. -G, Ericzon, B. -G, Eriksson, S., Andersen, O., Karlberg, I., Nordén, G., Nakazato, M., Hawkins, P., Richardson, S., & Pepys, M. (1991). Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clinical Genetics*, 40(3), 242–246. <https://doi.org/10.1111/J.1399-0004.1991.TB03085.X>
- Izcovich, A., Malla, C. G., Manzotti, M., Catalano, H. N., & Guyatt, G. (2014). Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope: A systematic review. *Neurology*, 83(13), 1170–1177. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000815>
- Kent, A., & Spink, J. (2017). Will rising prices and budget constraints prevent patients from accessing novel gene therapies? *Gene Therapy*, 24(9), 542–543. <https://doi.org/10.1038/GT.2017.66>
- Koike, H., Misu, K. I., Ikeda, S. I., Ando, Y., Nakazato, M., Ando, E., Yamamoto, M., Hattori, N., & Sobue, G. (2002). Type I (transthyretin Met30) familial amyloid polyneuropathy in Japan: early- vs late-onset form. *Archives of Neurology*, 59(11), 1771–1776. <https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.59.11.1771>
- Labeyrie, C., Merkel, M., Sethi, S., Popadic, L., Yang, H., Sweetser, M. T., Lin, H., & Adams, D. (2024). Effectiveness of patisiran after switching from tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *European Journal of Neurology*, 31(9). <https://doi.org/10.1111/ENE.16384>
- Llobera, M. N., & Vitali, A. C. (2021). Amiloidose: Doença Rara ou Subdiagnosticada? *ABC Heart Fail Cardiomyp*, 1(2), 76–79. <https://doi.org/10.36660/ABCHF.20210019>
- Lobato, L., Beirão, I., Silva, M., Bravo, F., Silvestre, F., Guimarães, S., Sousa, A., Noël, L. H., & Sequeiros, J. (2003). Familial ATTR amyloidosis: microalbuminuria as a predictor of symptomatic disease and clinical nephropathy. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 18(3), 532–538. <https://doi.org/10.1093/NDT/18.3.532>
- Lopes, R. A., Coelho, T., Barros, A., & Sousa, M. (2017). Corino de Andrade disease: mechanisms and impact on reproduction. *JBRA Assisted Reproduction*, 21(2), 105–114. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20170025>
- Lunn, M. P. T., Hughes, R. A. C., & Wiffen, P. J. (2014). Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007115.PUB3>
- Maria Teresa TOMÁS, H. S.-C. E. M. E. C. A. F. E. B. (2010). *ALTERAÇÕES DA FORÇA DE PREENSÃO Em Portadores de Polineuropatia Amiloidótica Familiar*. www.actamedicaportuguesa.com
- Martins, A. C., Rosa, A. M., Costa, E., Tavares, C., Quadrado, M. J., & Murta, J. N. (2015). Ocular Manifestations and Therapeutic Options in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy: A Systematic Review. *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/282405>
- Mathew, V., & Wang, A. K. (2019). Inotersen: new promise for the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis. *Drug Design, Development and Therapy*, 13, 1515–1525. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S162913>

- Maurer, M. S., Schwartz, J. H., Gundapaneni, B., Elliott, P. M., Merlini, G., Waddington-Cruz, M., Kristen, A. V., Grogan, M., Witteles, R., Damy, T., Drachman, B. M., Shah, S. J., Hanna, M., Judge, D. P., Barsdorf, A. I., Huber, P., Patterson, T. A., Riley, S., Schumacher, J., ... Rapezzi, C. (2018). Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*, 379(11), 1007–1016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30145929/>
- Meaadi, J., Obara, I., Eldabe, S., & Nazar, H. (2023). The safety and efficacy of gabapentinoids in the management of neuropathic pain: a systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 45(3), 556–565. <https://doi.org/10.1007/S11096-022-01528-Y>
- Mohammadian Farsani, A., Mokhtari, N., Nooraei, S., Bahrulolum, H., Akbari, A., Farsani, Z. M., Khatami, S., Ebadi, M. sadat, & Ahmadian, G. (2024). Lipid nanoparticles: The game-changer in CRISPR-Cas9 genome editing. *Heliyon*, 10(2), e24606. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24606>
- Monda, E., Cirillo, C., Verrillo, F., Palmiero, G., Falco, L., Aimo, A., Emdin, M., Merlo, M., & Limongelli, G. (2024). Genotype-Phenotype Correlations in ATTR Amyloidosis: A Clinical Update. *Heart Failure Clinics*, 20(3), 317–323. <https://doi.org/10.1016/J.HFC.2024.03.006>
- Morier, A., De Sousa, A., Lemoine, C., Cauquil, C., Théaudin, M., Adams, D., & Chanut, H. (2015). The rehabilitation in the management of Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2015 10:1, 10(1), 1–1. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-10-S1-P66>
- National Center for Biotechnology Information. (n.d.). *PubChem Compound Summary for CID 121492004*. 2025. Retrieved July 20, 2025, from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/121492004>
- National Center for Biotechnology Information. (2025). *PubChem Compound Summary for CID 11001318, Tafamidis*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tafamidis>
- National Center for Biotechnology Information. (2025). *PubChem Compound Summary for CID 121492004, Inotersen*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/121492004>
- National Institutes of Health; U.S. National Library of Medicine; Genetics Home Reference. (2018). <https://medlineplus.gov/genetics/>
- New Drug Approvals. (2023). *Eplontersen (AKCEA-TTR-LRx)*. *New Drug Approvals*. <https://newdrugapprovals.org/2023/12/24/eplontersen/>
- Ng Wing Tin, S., Planté-Bordeneuve, V., Salhi, H., Goujon, C., Damy, T., & Lefaucheur, J. P. (2015). Characterization of Pain in Familial Amyloid Polyneuropathy. *Journal of Pain*, 16(11), 1106–1114. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.07.010>
- Nie, T. (2024). Eplontersen: First Approval. *Drugs*, 84(4), 473–478. <https://doi.org/10.1007/S40265-024-02008-5/METRICS>
- Nie, T., Heo, Y. A., & Shirley, M. (2023). Vutrisiran: A Review in Polyneuropathy of Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Drugs*, 83(15), 1425–1432. <https://doi.org/10.1007/S40265-023-01943-Z/METRICS>
- Obici, L., Ajroud-Driss, S., Lin, K. P., Berk, J. L., Gillmore, J. D., Kale, P., Koike, H., Danese, D., Aldinc, E., Chen, C., Vest, J., Adams, D., Wixner, J., Backlund, R.,

- Pilebro, B., Anan, I., Edbom, F., Ekman, A., Arvidsson, S., ... De Wel, B. (2023). Impact of Vutrisiran on Quality of Life and Physical Function in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis with Polyneuropathy. *Neurology and Therapy*, 12(5), 1759. <https://doi.org/10.1007/S40120-023-00522-4>
- Obici, L., Berk, J. L., González-Duarte, A., Coelho, T., Gillmore, J., Schmidt, H. H. J., Schilling, M., Yamashita, T., Labeyrie, C., Brannagan, T. H., Ajroud-Driss, S., Gorevic, P., Kristen, A. V., Franklin, J., Chen, J., Sweetser, M. T., Wang, J. J., & Adams, D. (2020a). *Quality of life outcomes in APOLLO, the phase 3 trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis*. 27(3), 153–162. <https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1730790>
- Obici, L., Berk, J. L., González-Duarte, A., Coelho, T., Gillmore, J., Schmidt, H. H. J., Schilling, M., Yamashita, T., Labeyrie, C., Brannagan, T. H., Ajroud-Driss, S., Gorevic, P., Kristen, A. V., Franklin, J., Chen, J., Sweetser, M. T., Wang, J. J., & Adams, D. (2020b). Quality of life outcomes in APOLLO, the phase 3 trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Amyloid: The International Journal of Experimental and Clinical Investigation: The Official Journal of the International Society of Amyloidosis*, 27(3), 153–162. <https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1730790>
- Ogieuhi, I. J., Ugiomoh, O. M. A., Muzofa, K., Callender, K., Ayodeji, J. D., Nnekachi, N. P., Thiagarajan, B., Uduigwome, E. O., Kapoor, A., Odoeke, M. C., Mohamed, R. G. H., & Idahor, C. (2024). Tafamidis therapy in transthyretin amyloid cardiomyopathy: a narrative review from clinical trials and real-world evidence. *Egyptian Heart Journal*, 76(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/S43044-024-00517-Y/TABLES/2>
- Oliveira-e-Silva, T., Campos Pinheiro, L., Rocha Mendes, J., Barroso, E., & Monteiro Pereira, N. (2013). Peripheral Polyneuropathy and Female Sexual Dysfunction—Familial Amyloidotic Polyneuropathy as an Example Besides Diabetes Mellitus. *The Journal of Sexual Medicine*, 10(2), 430–438. <https://doi.org/10.1111/JSM.12013>
- Paneque, M., Félix, J., Mendes, Á., Lemos, C., Lêdo, S., Silva, J., & Sequeiros, J. (2019). Twenty Years of a Pre-Symptomatic Testing Protocol for Late-Onset Neurological Diseases in Portugal. *Acta Medica Portuguesa*, 32(4), 295–304. <https://doi.org/10.20344/AMP.10526>
- Parman, Y., Adams, D., Obici, L., Galán, L., Guergueltcheva, V., Suhr, O. B., & Coelho, T. (2016). Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Current Opinion in Neurology*, 29 Suppl 1(Suppl 1), S3–S11. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000288>
- Pinto, J., Almeida, P., Pereira, F., & Cavadas, S. (2021). Familial Amyloidotic Polyneuropathy Type 1: A Hereditary Legacy. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP*, 31(9), 1117–1119. <https://doi.org/10.29271/JCPSP.2021.09.1117>
- Pinto, M. V., França, M. C., Magno Gonçalves, M. V., Machado-Costa, M. C., de Freitas, M. R. G., de Assis Aquino Gondim, F., Marrone, C. D., Muro Martinez, A. R., Moreira, C. L., Nascimento, O. J. M., Paranhos Covaleski, A. P., de Oliveira, A. S. B., Branco Pupe, C. C., Jardim Rodrigues, M. M., Rotta, F. T., Scola, R. H., Marques, W., & Waddington-Cruz, M. (2023). Brazilian consensus for diagnosis, management

- and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with peripheral neuropathy: second edition. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 81(3), 308–321. <https://doi.org/10.1055/S-0043-1764412>
- Poli, L., Labella, B., Cotti Piccinelli, S., Caria, F., Risi, B., Damioli, S., Padovani, A., & Filosto, M. (2023). Hereditary transthyretin amyloidosis: a comprehensive review with a focus on peripheral neuropathy. *Frontiers in Neurology*, 14. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2023.1242815>
- Qazi, M. S., Tariq, M. B., Farhan, K., & Salomon, I. (2024). Eplontersen: a promising breakthrough in treating hereditary transthyretin amyloidosis-related polyneuropathy. *Annals of Medicine and Surgery*, 86(8), 4336. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000002330>
- Retzl, R., Calabretta, R., Duca, F., Binder, C., Kronberger, C., Dona, C., Beitzke, D., Loewe, C., Bonderman, D., Hengstenberg, C., Badr Eslam, R., Kastner, J., Bergler-Klein, J., Hacker, M., & Kammerlander, A. A. (2023). Monitoring patisiran and inotersen treatment with quantitative SPECT/CT in hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy. *European Heart Journal*, 44(Supplement_2). <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHAD655.1887>
- Roos, P. M., & Wärmländer, S. K. T. S. (2024). Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR) with Polyneuropathy Clusters Are Located in Ancient Mining Districts: A Possible Geochemical Origin of the Disease. *Biomolecules*, 14(6). <https://doi.org/10.3390/BIOM14060652>
- Ryšavá, R. (2019). AL amyloidosis: advances in diagnostics and treatment. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 34(9), 1460–1466. <https://doi.org/10.1093/NDT/GFY291>
- Saddique, M. N., Qadri, M., Ain, N. ul, Farhan, E., Shahid, F., Benyamin, J., Bashir, M. A., Jain, H., & Iqbal, J. (2024). Safety and effectiveness of interference RNA (RNAi) based therapeutics in cardiac failure: A systematic review. *Heart & Lung*, 68, 298–304. <https://doi.org/10.1016/J.HRTLNG.2024.08.015>
- Saraiva, M. J. M. (2001). Transthyretin mutations in hyperthyroxinemia and amyloid diseases. *Human Mutation*, 17(6), 493–503. <https://doi.org/10.1002/HUMU.1132>
- Silva, T. de O., Darzé, E. S., Costa, M. M., Junior, L. J., Ximenes, A. A. B., Fernandes, F., Rocha, M. de S., Noya-Rabelo, M. M., & Ritt, L. E. F. (2024). Scintigraphic and Echocardiographic Study of Patients with Pathogenic or Probably Pathogenic Variants of the TTR Gene without Overt Cardiac Involvement. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 121(4). <https://doi.org/10.36660/ABC.20230216>
- Sousa, M. (2022). Preimplantation genetic testing for familial amyloid polyneuropathy. *Reproductive Health*, 19(1), 210. <https://doi.org/10.1186/S12978-022-01491-X>
- Suhr, O. B., Grogan, M., Silva, A. M. da, Karam, C., Garcia-Pavia, P., Drachman, B., Zago, W., Tripuraneni, R., & Kinney, G. G. (2025). PRX004 in variant amyloid transthyretin (ATTRv) amyloidosis: results of a phase 1, open-label, dose-escalation study. *Amyloid*, 32(1), 14–21. <https://doi.org/10.1080/13506129.2024.2420809>
- Tomás, M. T., Santa-Clara, H., Bruno, P. M., Monteiro, E., Carrolo, M., Barroso, E., Sardinha, L. B., & Fernhall, B. (2013). The impact of exercise training on liver

- transplanted familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) patients. *Transplantation*, 95(2), 372–377. <https://doi.org/10.1097/TP.0B013E31827220E7>
- Ueda, M., & Ando, Y. (2014). Recent advances in transthyretin amyloidosis therapy. *Translational Neurodegeneration*, 3(1). <https://doi.org/10.1186/2047-9158-3-19>
- Unidade Local de Saúde Santa Maria, E. P. E. (2024). *Centro de Referência de Paramiloidose Familiar*. <https://www.ulssm.min-saude.pt/neurociencias-e-saude-mental/neurologia/centro-de-referencia-de-paramiloidose-familiar/>
- Vinik, E. J., Vinik, A. I., Paulson, J. F., Merkies, I. S. J., Packman, J., Grogan, D. R., & Coelho, T. (2014). Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System : JPNS*, 19(2), 104–114. <https://doi.org/10.1111/JNS5.12059>
- Wixner, J., Mundayat, R., Karayal, O. N., Anan, I., Karling, P., & Suhr, O. B. (2014). THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-61>
- Yamashita, T., Ando, Y., Okamoto, S., Misumi, Y., Hirahara, T., Ueda, M., Obayashi, K., Nakamura, M., Jono, H., Shono, M., Asonuma, K., Inomata, Y., & Uchino, M. (2012). Long-term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*, 78(9), 637–643. <https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E318248DF18>