

# POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR (PAF): DOS SINTOMAS INESPECÍFICOS AO DIAGNÓSTICO GENÉTICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

## FAMILIAL AMYLOIDOTIC POLYNEUROPATHY (FAP): FROM NONSPECIFIC SYMPTOMS TO GENETIC DIAGNOSIS: A LITERATURE REVIEW

RODRIGO KENEDY SOUZA VIEIRA<sup>1</sup>, CAMILA CAROLINE DOMINGUES ALVERNÁZ<sup>1</sup>, ELISA ARAÚJO ULHÔA<sup>1</sup>, ANALINA FURTADO VALADÃO<sup>2</sup>, SÁVIO FRANCISCO ULHÔA<sup>2\*</sup>

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil; 2. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

\* Rua Cinco, Número 87, Residencial Colina, Timóteo, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35.182-388. [savioulhoa@gmail.com](mailto:savioulhoa@gmail.com)

Recebido em 06/10/2025. Aceito para publicação em 14/11/2025

### RESUMO

**Introdução:** a Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) é uma doença genética autossômica dominante, fenotipicamente heterogênea. De caráter progressivo e potencialmente fatal, a doença pode cursar com sintomas sensitivos e/ou motores. O diagnóstico precoce é desafiador e baseia-se em exames genéticos, histopatológicos e eletroneuromiográficos. O tratamento inclui medicamentos como o Tafamidis Meglumina e, em alguns casos, o transplante hepático. **Objetivo:** apresentar uma revisão descritiva de literatura acerca dos principais aspectos relacionados a essa patologia. **Método:** pesquisa observacional do tipo revisão descritiva de literatura. Foram usadas palavras-chave, baseadas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e nos “Medical Subject Headings” (MeSH), nos bancos de dados PubMed, EBSCO e Periódicos CAPES. O recorte temporal foi de 2020 a 2025 e os critérios de inclusão foram a disponibilidade do artigo de forma gratuita e on-line na íntegra, o título e o resumo. **Resultados:** 633 artigos encontrados nas bases de dados, filtrados em 29 artigos selecionados pelos autores. **Conclusão:** a PAF é uma doença rara e de difícil diagnóstico precoce, agravado pela escassez de dados epidemiológicos e pela limitação de recursos diagnósticos. Investimentos em capacitação profissional e políticas públicas específicas são essenciais para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Neuropatias Amiloides Familiares; Neuropatias Amiloides; Polineuropatias; Doenças Raras.

### ABSTRACT

**Introduction:** Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP) is an autosomal dominant genetic disease that is phenotypically heterogeneous. Progressive and potentially fatal, the disease can present with sensory and/or motor symptoms. Early diagnosis is challenging and relies on genetic, histopathological, and electroneuromyographic testing. Treatment includes medications such as tafamidis meglumine and, in some cases, liver transplantation. **Objective:** To present a descriptive literature review on the main aspects

related to this pathology. **Method:** Observational, descriptive literature review. Keywords based on the Health Sciences Descriptors (DeCS) and Medical Subject Headings (MeSH) from the PubMed, EBSCO, and CAPES Journals databases were used. The time frame was 2020 to 2025, and the inclusion criteria were the availability of the full article, title, and abstract free of charge online. **Results:** 633 articles were found in the databases, filtered into 29 articles selected by the authors. **Conclusion:** FAP is a rare disease and difficult to diagnose early, aggravated by the scarcity of epidemiological data and limited diagnostic resources. Investments in professional training and specific public policies are essential to improve the prognosis and quality of life of patients.

**KEYWORDS:** Amyloid Neuropathies, Familial; Amyloid Neuropathies; Polyneuropathies; Rare Diseases.

### 1. INTRODUÇÃO

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) é uma doença genética, autossômica dominante e fenotipicamente heterogênea. Trata-se de uma patologia progressiva e potencialmente fatal, a qual integra o grupo das amiloidoses, conjunto de doenças associadas à deposição de estruturas proteicas poliméricas e insolúveis no meio extracelular, podendo depositar-se em tecidos e em órgãos<sup>1</sup>. A principal etiologia está relacionada a mutações no gene da transtirretina (TTR), também conhecida como pré-albumina, uma proteína circulante do plasma sanguíneo codificada no cromossomo 18<sup>2</sup>. Embora menos frequente, a PAF pode estar associada a mutações nos genes da apolipoproteína A1 ou da gelsolina<sup>3</sup>. A TTR é uma proteína sintetizada principalmente no fígado (cerca de 98%), no plexo coroide, no epitélio pigmentar da retina e nas células alfa das ilhotas de Langerhans. Secretada no sangue, ela é responsável pelo transporte da vitamina A (retinol) e do hormônio tetraiodotironina, conhecido como T4 ou tiroxina<sup>1</sup>. A amiloidose por TTR (hATTR) pode acometer diversos tecidos orgânicos, incluindo os nervos, cursando com

degeneração axonal por diminuição da circulação sanguínea e por aumento do estresse oxidativo<sup>4</sup>.

Do ponto de vista epidemiológico, a PAF é considerada uma doença rara, cuja incidência varia em todo mundo. É identificada principalmente em Portugal, Japão, Suécia e Brasil, sendo a nação portuguesa com maior número de acometidos por essa patologia, com estimativa de 8,7 casos a cada um milhão de indivíduos<sup>5</sup>. Regiões da América do Sul, em particular Brasil e Argentina, foram identificadas como áreas potencialmente endêmicas para a amiloidose por transtirretina (hATTR), sendo este um fato associado principalmente à influência da colonização latina pelos europeus, o que explica as características em comum da PAF entre os dois países<sup>3</sup>. Apesar do subdiagnóstico e dos dados epidemiológicos serem escassos, a hATTR é relativamente comum nessas regiões, em comparação ao resto do mundo, sendo a prevalência no Brasil estimada em cinco mil casos<sup>6</sup>.

É importante ressaltar que a PAF está associada a um prognóstico desfavorável, com expectativa de vida de aproximadamente dez anos após o início do quadro, em caso de tratamento inadequado ou inexistente, sobretudo quando há depósito amiloide no tecido cardíaco, gerando cardiomiopatia<sup>4</sup>. Uma coorte, com duração de três anos, acompanhou 943 pacientes com cardiomiopatia associada à hATTR e revelou 315 óbitos ao longo do acompanhamento, com o tempo médio de sobrevida desde a inclusão no estudo de somente 18 meses, sendo ela significativamente mais baixa entre os pacientes com mais de 85 anos (43% dos óbitos)<sup>7</sup>. O atraso ou a ausência do diagnóstico impactam diretamente o prognóstico dessa doença. Contudo, a identificação precoce é desafiadora, principalmente devido à variabilidade das manifestações clínicas, à falta de histórico familiar relatado e ao desconhecimento dos profissionais de saúde<sup>1</sup>.

Portanto, é essencial que os profissionais de saúde atentem-se ao quadro clínico da PAF, especialmente à sua forma hATTR, reconhecendo-a como uma possibilidade em casos de suspeita clínica. O diagnóstico correto exige a diferenciação entre diversas patologias, como polineuropatia diabética, neuropatia alcoólica, Polirradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica (PDIC), neuropatia periférica tóxica, neuropatia periférica vasculítica, neuropatia paraneoplásica e esclerose lateral amiotrófica. Dessa forma, a identificação precoce da PAF apresenta-se como um desafio significativo, especialmente no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), no qual fatores como a escassez de recursos, a limitação de especialistas e a grande variedade de diagnósticos diferenciais dificultam a realização de um diagnóstico adequado e oportuno. Além disso, os fatores socioeconômicos atuam como determinantes de saúde no contexto clínico, haja vista que o acesso restrito a exames de alta complexidade e a tratamentos especializados, os quais são frequentemente onerosos, contribuem para os atrasos no diagnóstico e no manejo

da doença. Diante desse cenário, o presente artigo propõe-se a relatar o caso de um paciente diagnosticado com a doença rara Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) e apresentar uma revisão descritiva de literatura acerca dos principais aspectos relacionados a essa patologia.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa com delineamento observacional do tipo revisão descritiva de literatura. Para a sua, foram usadas palavras-chave baseadas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e nos “Medical Subject Headings” (MeSH), sendo elas: “Amyloid Neuropathies, Familiar”, “Review (publication type)”, “Amyloid Neuropathies”, “Rare Diseases” e “Case Reports (publication type)”. Tendo em vista a vasta quantidade de artigos, o operador booleano “NOT Cardiomyopathy” foi utilizado para filtrar os artigos focados em polineuropatia e não em cardiomiopatia. As bases de dados utilizadas foram PubMed, EBSCO e Periódicos CAPES. Os tipos de estudos pesquisados foram relatos de caso, revisão de literatura para identificação de fontes primárias (priorizando as revisões sistemáticas), ensaios clínicos, meta-análises, sites governamentais, livros, diretrizes e bulas de medicamentos. O recorte temporal da pesquisa foi baseado em publicações de 2020-2025, com foco nos artigos do último ano, visando o acesso a materiais atualizados. O primeiro critério de inclusão dos artigos identificados foi a disponibilidade do material de forma gratuita e on-line na íntegra. Em seguida, foram utilizadas a leitura do título e, secundariamente, do resumo. Os idiomas incluídos foram: português, inglês e espanhol.

A seguir apresenta-se uma síntese dos artigos selecionados em cada banco de dados (Tabela 1). São detalhadas as combinações de palavras-chave utilizadas, o número de artigos encontrados após a aplicação dos filtros e o número de artigos selecionados pelos autores com base no título e no resumo.

**Tabela 1.** Resultados dos resultados obtidos a cada busca realizada nos bancos de dados.

| Banco de dados | Palavras-chave   | Filtros  | Artigos obtidos | Selecionados |
|----------------|--|----------|-----------------|--------------|
| PubMed         | (Amyloid Neuropathies, Familiar) AND (Case Reports) NOT (Cardiomyopathy)                                       | TCG, ≤5A | 30              | 5            |
|                | (Amyloid Neuropathies, Familiar) OR (Amyloid Neuropathies) AND (Case Reports) AND (Review) AND (Rare Diseases) | TCG, ≤5A | 1               | 1            |

|                         |   |              |     |    |
|-------------------------|---|--------------|-----|----|
|                         | (Amyloid Neuropathies, Familiar) NOT (Case Reports) NOT (Review) NOT (Cardiomyopathy) | TCG, ≤5A     | 45  | 17 |
| <b>EBSCO</b>            | (Amyloid Neuropathies, Familiar) NOT (Cardiomyopathy) NOT (Review) NOT (Case reports) | TCG, ≤5A     | 520 | 5  |
| <b>Periódicos CAPES</b> | (Amyloid Neuropathies, Familiar) AND (Case Reports) NOT (Cardiomyopathy)              | TCG, 2024-25 | 1   | 1  |
| <b>Total</b>            | -   | -            | 633 | 29 |

Fonte: autoria própria. Nota: TCG = Texto gratuito na íntegra; ≤5A = últimos cinco anos.

### 3. DESENVOLVIMENTO

#### Definição

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) é uma doença genética autossômica dominante fenotipicamente heterogênea associada a um prognóstico desfavorável, podendo ser fatal<sup>1</sup>. Trata-se de uma amiloidose, termo usado para definir um grupo de patologias relacionadas a deposição extracelular de fibrilas proteicas poliméricas, as quais são insolúveis no sangue, podendo acumular-se em tecidos orgânicos, mais especificamente nos espaços extracelulares, e os prejudicando funcionalmente<sup>1,8</sup>. Existem diferentes tipos de classificação da amiloidose, a depender do tipo de proteína relacionada, podendo ser primária ou secundária, localizada ou sistêmica, e de origem hereditária ou adquirida<sup>9</sup>. A nomenclatura “Amiloidose Hereditária Relacionada com a Transtirretina” (hATTR, ou somente ATTR) tem sido utilizada como sinônimo de PAF, uma vez que se trata de uma enfermidade relacionada principalmente à mutação nos genes da proteína transtirretina (TTR), também conhecida como pré-albumina<sup>10</sup>.

#### EPIDEMIOLOGIA

A PAF é uma doença rara, com baixa incidência, mas distribuída mundialmente. Os países com maior número de casos são Portugal, Suécia, Japão e Brasil, sendo a nação portuguesa a com maior prevalência da doença, apresentando a estimativa de 8,7 casos a cada um milhão de indivíduos. No Brasil, apesar de ser comum o subdiagnóstico e os dados epidemiológicos serem escassos, pode-se afirmar que é uma doença potencialmente endêmica<sup>4,11</sup>. A população de Amiloidose Hereditária por Transtirretina (hATTR) no Brasil é de aproximadamente 5.000 pacientes<sup>6</sup>. Existe influência da ancestralidade e da colonização

portuguesas na prevalência da PAF no Brasil e da semelhança das características da doença entre os dois países<sup>3</sup>.

A criação do Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (CEPARM) no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), da UFRJ, em 1984, foi crucial para o diagnóstico, acompanhamento e estudo da paramiloidose no Brasil, consolidando-se como um centro de referência para pacientes e profissionais da saúde. Entre 1991 e 2011, o CEPARM avaliou 102 pacientes com a forma transtirretina (hATTR), sendo que 77% desses pacientes eram oriundos do estado do Rio de Janeiro, o que destaca a concentração de casos na região. A variante p.Val30Met, responsável pela forma neurológica da doença, foi identificada em 90,6% das amostras de pacientes avaliados em 2018. No estudo Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS), 91,9% dos pacientes brasileiros apresentaram essa mesma variante, com a idade média de início dos sintomas aos 32,5 anos. Embora o Rio de Janeiro seja o principal centro de diagnóstico, pacientes de outras regiões, como Minas Gerais, também têm sido diagnosticados, indicando uma crescente disseminação da doença em âmbito nacional. A maior prevalência de casos no Rio de Janeiro pode estar associada ao maior acesso a centros de referência e à melhor infraestrutura de diagnóstico em comparação ao interior do país, embora sugira também uma possível maior prevalência da doença na região<sup>12</sup>.

#### Etiologia e Fisiopatologia

A PAF é uma doença hereditária, autossômica dominante, caracterizada pela deposição de fibras amiloides em tecidos, atribuída principalmente a mutações na transtirretina (TTR), também conhecida como pré-albumina, a qual é uma proteína circulante no plasma sanguíneo, cuja função é se ligar à tiroxina e ao retinol e transportá-los. É produzida no fígado (cerca de 98%), no plexo coroide, no epitélio pigmentar da retina e nas células alfa das ilhotas de Langerhans<sup>3</sup>. Alternativamente, os pacientes podem apresentar mutações na apolipoproteína A1 ou gelsolina, embora com menor frequência, uma vez que a TTR, por possuir forma monomérica, é mais propensa a envolver-se erroneamente<sup>13</sup>.

Essa proteína anormal é por natureza insolúvel no plasma sanguíneo, apresentando maior densidade e formando agregados, os quais podem ser depositados como fibrilas nos tecidos extracelulares. Normalmente, as proteínas mal enoveladas sofrem degradação intracelular, nos proteossomos, ou extracelular, pelos macrófagos. Na amiloidose, esses mecanismos de controle de qualidade falham, por motivos ainda desconhecidos, resultando em acúmulo de uma proteína inadequadamente enovelada fora das células<sup>14</sup>. O acometimento de nervos periféricos e de gânglios pode gerar dano celular a esses neurônios, o que cursa com a polineuropatia. Em todas as formas de amiloidose, as fibras sensitivas e autônomas pequenas

são as primeiras a serem afetadas. O comprometimento das fibras pequenas é responsável pelas sensibilidades álgica e térmica, cujo acometimento leva à prejuízo nas sensibilidades térmica e mecânica, gerando risco aumentado de lesões (pouco ou não percebidas pelos pacientes) nos membros afetados. Nos estágios avançados, pode cursar com infecções crônicas, osteomielite e até mesmo necessidade de amputação<sup>14</sup>.

Foram descritas mais de 130 mutações de TTR, as quais normalmente conferem substituições de um aminoácido. Uma variante de TTR, V122I, ocorre em quase 4% das populações afro-americanas e afro-caribenhas e está associada à amiloidose cardíaca de início tardio. As outras formas de amiloidose familiar, causadas por variantes de apolipoproteínas AI ou AII, gelsolina, fibrinogênio A $\alpha$  ou lisozima, são relatadas com menor prevalência. Novas proteínas amiloidogênicas são periodicamente identificadas, incluindo o fator quimiotático de leucócitos LECT2, o qual é uma causa de amiloidose renal em populações hispânicas e paquistanesas<sup>1</sup>. Todavia, é evidente que a mutação TTR, mais comum nas populações portuguesa, sueca e japonesa, é caracterizada pela substituição do aminoácido Valina para o aminoácido Metionina na posição 30 (p.Val30Met)<sup>15</sup>.

Além da hATTR, existe a ATTR selvagem (ATTRw), condição definida pelo acúmulo de transtirretina normal nos tecidos ao longo do tempo, sem a presença de mutações genéticas. Esse processo ocorre devido à desestabilização gradual da proteína transtirretina, que, apesar de ser produzida de maneira normal, forma depósitos amiloides, especialmente no coração, nervos periféricos e outros órgãos. Essa condição está principalmente associada ao envelhecimento, sendo mais comum em indivíduos com mais de 60 anos, embora a causa exata para a desestabilização da proteína ao longo do tempo ainda não seja completamente compreendida. Fatores como alterações no metabolismo da proteína e falhas nos mecanismos de degradação celular podem contribuir para o acúmulo nos tecidos, levando ao desenvolvimento da doença<sup>13</sup>.

O acometimento cardíaco é uma das manifestações mais graves nas amiloidoses, com destaque para a cardiomiopatia, a qual é um dos principais mecanismos de letalidade. Na ATTRw, por exemplo, o coração sofre espessamento e desarranjo estrutural, o que compromete tanto a função sistólica quanto diastólica, levando frequentemente a uma síndrome de insuficiência cardíaca (IC), distúrbios de condução e arritmias atriais e ventriculares. Essa cardiomiopatia é a principal manifestação clínica da doença, especialmente em homens idosos, resultando em um quadro de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), mesmo na ausência de fatores de risco convencionais. A elevada prevalência e a gravidade do comprometimento cardíaco destacam a necessidade de um diagnóstico precoce e de um manejo direcionado para prevenir a progressão da insuficiência cardíaca e complicações arrítmicas<sup>17</sup>.

No caso da hATTR, além dos fatores genéticos, estudos sugerem que a exposição a metais pesados, especialmente em regiões históricas de mineração, pode desempenhar um papel crucial, influenciando tanto a expressão e a agregação de proteínas quanto o surgimento de mutações genéticas, o que amplia a compreensão sobre os fatores ambientais que contribuem para o desenvolvimento e agravamento da cardiomiopatia associada à amiloidose<sup>3</sup>.

### Manifestações clínicas e complicações

O espectro de manifestações clínicas é amplo, haja vista que a amiloidose pode acometer qualquer órgão vascularizado. Entretanto, existem três fenótipos predominantes: neuropatia, cardiomiopatia e envolvimento leptomeníngeo<sup>18</sup>.

A neuropatia é a primeira manifestação da doença em 80% dos pacientes portadores de hATTR<sup>18</sup>. A neuropatia periférica inicia-se com acometimento sensitivomotor de pequenas fibras dependentes do comprimento, primariamente nos pés e progredindo de forma ascendente para os membros superiores. Geralmente, a perda sensorial segue um padrão evolutivo característico das neuropatias periféricas: a sensibilidade térmica é a primeira a ser afetada, com os pacientes apresentando diminuição ou perda dessa sensação, frequentemente acompanhada de parestesia ou dor intensa, especialmente nos membros inferiores. À medida que a doença progride, a perda sensorial se estende para a sensibilidade dolorosa e, por fim, para a sensibilidade tátil<sup>12</sup>. Se ocorrer neuropatia autonômica, essa pode se manifestar como dismotilidade do músculo liso (disfagia, diarreia, retenção urinária), desregulação vascular (hipotensão ortostática, disfunção erétil) e anidrose<sup>19</sup>. A doença dos tecidos moles (síndrome do túnel do carpo, tendinopatia e estenose espinhal) precede comumente as manifestações neurais ou cardíacas em uma a duas décadas, particularmente em pacientes amiloides ATTRw, que frequentemente relatam a ocorrência de ruptura do tendão bicipital, patelar ou de Aquiles. A polineuropatia sensório-motora progressiva, quando associada a sintomas como hipotensão postural, disfunção sexual, perda de peso inexplicada, alterações cardíacas e comprometimento renal, aumenta a probabilidade de amiloidose hATTR<sup>4</sup>. Expressões menos comuns do hATTR incluem opacidades do humor vítreo e deposição de amiloide nas leptomeninges<sup>20</sup>.

O envolvimento cardíaco, que ocorre em cerca de 40% dos pacientes, é uma das manifestações mais graves da doença, muitas vezes resultando em insuficiência cardíaca congestiva. Inicialmente, a função sistólica pode ser preservada, mas com a progressão da doença, os pacientes podem desenvolver arritmias, como fibrilação atrial, bloqueios atrioventriculares e outras complicações cardíacas. A ecocardiografia geralmente revela espessamento das paredes do septo interventricular e interatrial, pressões de enchimento ventriculares elevadas e



comprometimento da função diastólica. Em estágios mais avançados, a função sistólica também é afetada, tornando a insuficiência cardíaca uma das principais causas de morte entre os pacientes com hATTR<sup>18</sup>. Sabe-se que mutações como Val30Met e Val142Ile aumentam o risco de complicações cardiovasculares e aceleram a progressão da doença<sup>21</sup>.

O acometimento leptomeníngeo é raro, e pode cursar com manifestações clínicas como convulsões, derrames e demência<sup>18</sup>. Além disso, a infiltração amiloide nos vasos sanguíneos pode contribuir para a formação de bolhas hemorrágicas e outros problemas cutâneos, como púrpura e equimoses, características dessas lesões. O comprometimento renal também é uma complicação relevante na hATTR, podendo levar à insuficiência renal crônica, devido à obstrução amiloide nos túbulos renais<sup>22</sup>.

### **Diagnóstico e a importância de sua precocidade no prognóstico**

O diagnóstico da PAF geralmente começa com a suspeita clínica, sobretudo quando há histórico familiar positivo para a doença. Contudo, como mencionado, os sintomas iniciais são frequentemente inespecíficos e a história familiar nem sempre é conhecida. Estima-se que, em áreas não endêmicas, entre 52% a 77% dos casos ocorram sem histórico familiar, sendo a hipótese de mutação no gene da TTR considerada apenas em 26% a 38% das avaliações iniciais<sup>23</sup>. Por vezes, há ainda acometimento multissistêmico e evolução insidiosa. Esses fatores dificultam a identificação precoce da doença e, logo, contribuem para o subdiagnóstico e para o desenvolvimento de complicações<sup>6</sup>. No Brasil, cerca de 27% dos diagnósticos são incorretos e o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico definitivo ultrapassa um ano em aproximadamente um terço dos pacientes<sup>6</sup>.

Portanto, o diagnóstico precoce da PAF é crucial para melhorar a eficácia do tratamento e aumentar a sobrevida do paciente, uma vez que a doença apresenta um prognóstico grave, com alta letalidade. Após cinco anos do diagnóstico, os pacientes já enfrentam danos sensoriais e motores, e a expectativa de vida é reduzida para cerca de dez anos após o início dos sintomas, caso o tratamento seja inadequado ou inexistente<sup>24</sup>. Nesse contexto, a identificação precoce dos sinais clínicos torna-se essencial. A amiloidose deve ser suspeitada em pacientes que apresentam sinais específicos, como mieloma atípico, neuropatia periférica associada a gamopatia monoclonal indeterminada, síndrome nefrótica não diabética, cardiomiopatia hipertrófica não isquêmica, hepatomegalia ou elevação inexplicada de fosfatase alcalina<sup>8</sup>.

O diagnóstico definitivo deve ser confirmado por meio de testes genéticos, com ênfase no sequenciamento do gene TTR localizado no cromossomo 18, o qual é fundamental para identificar mutações patogênicas associadas à amiloidose, sendo utilizado tanto para pacientes sintomáticos quanto para portadores assintomáticos<sup>12,25</sup>. Além disso, é importante

no diagnóstico de casos suspeitos, independentemente de histórico familiar. Apesar da biópsia de tecidos afetados (como glândulas salivares, tecido adiposo, nervo ou reto) ser uma opção diagnóstica, ela se tornou menos comum devido à sua invasividade e aos riscos associados, incluindo maior risco de falsos negativos. Alternativas menos invasivas, como biópsia de pele ou aspiração de gordura abdominal, devem ser consideradas. Quando exames não invasivos não fornecem resultados conclusivos, biópsias de órgãos, como coração e rins, podem ser indicadas para confirmar a deposição de amiloide<sup>12</sup>. É relevante ressaltar que, devido à alta sensibilidade do teste genético TTR para mutações patogênicas, a biópsia raramente é necessária quando há compatibilidade clínica com a amiloidose hATTR<sup>26</sup>.

Além disso, é crucial descartar diagnósticos diferenciais, considerando as doenças com maior prevalência e incidência na região. Por exemplo, neuropatia periférica deve ser investigada em relação a condições como Diabetes Mellitus, alcoolismo e carências vitamínicas (B1, B6 e B12). Em casos de síndrome do túnel do carpo, é importante considerar o hipotireoidismo, enquanto, na miocardiopatia restritiva, doenças como cardiomiopatias virais, fibrose endomiocárdica, sarcoidose e hemocromatose devem ser investigadas. Em pacientes com síndrome nefrótica, deve-se considerar a glomerulonefrite e em casos de poliartrite simétrica, doenças autoimunes como artrite reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico precisam ser avaliadas<sup>8</sup>.

A realização de exames complementares é bastante útil. A neuropatia periférica deve ser monitorada periodicamente por meio de eletromiografia e testes de condução nervosa, além de testes de função das fibras nervosas pequenas. Exames cardíacos, como eletrocardiograma, ecocardiografia transtorácica, dosagem de troponina e monitoramento da função renal (ureia, creatinina, taxa de filtração glomerular) também são essenciais. Ferramentas como escalas clínicas de comprometimento neuropático e escalas de função motoras, além da avaliação da pressão arterial ortostática, ajudam a determinar o estágio da doença e a introdução precoce do tratamento. Embora a sensibilidade dessas ferramentas seja limitada, existe evidência científica de que a ressonância magnética pode ser útil para detectar e quantificar danos nervosos nos pacientes com amiloidose<sup>24</sup>.

### **Classificação clínica**

Existem duas ferramentas para classificar a gravidade da PAF após o diagnóstico, sendo úteis para a decisão da abordagem terapêutica: (1) Coutinho e (2) Escore de incapacidade da neuropatia periférica modificado (mPND, da sigla em inglês “Modified Peripheral Neuropathy Disability Score”). Essas ferramentas estão representadas na Tabela 2. Os estágios de gravidade da PAF são avaliados a partir da incapacidade de deambulação do paciente e o grau de assistência necessária<sup>12</sup>.

**Tabela 2.-** Estágios de Coutinho e de mPND.

| Estágios de Coutinho   | Estágios mPND  |
|--|--|
| <b>Estágio I (estágio inicial):</b> neuropatia sensorial e motora limitada aos membros inferiores. Comprometimento motor leve. Deambulação sem auxílio.  | <b>Estágio I:</b> distúrbios sensoriais, mas capacidade de deambulação preservada (sem comprometimento motor). |
|  | <b>Estágio II:</b> dificuldade para andar, mas marcha ainda possível sem auxílio.                              |
| <b>Estágio II (estágio intermediário):</b> necessária ajuda para marcha, com comprometimento dos membros superiores e tronco. Amiotrofia em membros inferiores. Pode haver comprometimento autonômico moderado.      | <b>Estágio IIIa:</b> é necessária uma bengala ou apoio para andar.   |
|  | <b>Estágio IIIb:</b> não pode andar, mesmo com duas bengalas, duas muletas ou andador. Usa cadeira de rodas.   |
| <b>Estágio III (estágio avançado):</b> estágio final, caracterizado por fraqueza motora acentuada, em cadeira de rodas. Amiotrofia generalizada. Disfunção sensorial, motora e autonômica grave em todos os membros. | <b>Estágio IV:</b> paciente confinado a uma cadeira de rodas ou cama.  |

Fonte: Adaptado de Brasil, 2024<sup>8</sup>.

## Tratamento

O tratamento da PAF é complexo e exige uma abordagem multiprofissional, devido à natureza progressiva e sistêmica da doença. A terapêutica deve ser dirigida tanto ao controle da progressão da amiloidogênese sistêmica quanto ao alívio dos sintomas e ao tratamento das complicações associadas aos órgãos afetados. O medicamento Tafamidis Meglumina, estabilizador da proteína TTR, é atualmente uma das opções terapêuticas mais eficazes, sendo recomendado para pacientes em estágio inicial (estágio I) da doença que ainda não passaram por transplante hepático. Esse medicamento, em sua formulação usual de 20 mg, mostrou-se bem tolerado pelos pacientes sintomáticos<sup>1</sup>. Aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos em 2011, o Tafamidis Meglumina demonstrou resultados positivos na estabilização da TTR, reduzindo a progressão da polineuropatia e melhorando a sobrevida dos pacientes, com destaque para o controle do estado nutricional e da função cardiovascular. Seu uso também está associado à melhoria do índice de massa corporal (IMC) e da qualidade de vida, particularmente em pacientes com variantes patogênicas distintas da p.Val30Met ou p.Val122Ile<sup>27</sup>. O medicamento foi incorporado no Sistema Único de Saúde (SUS) somente em 2018<sup>28</sup>.

O transplante hepático, introduzido em 1990 como tratamento inicial para a PAF, devido ao fato de o fígado ser o principal órgão responsável pela produção de TTR, continua sendo uma opção terapêutica, embora não seja mais considerado a primeira linha. A remoção do fígado afetado visa prevenir a produção de

TTR mutada e, teoricamente, evitar o depósito de amiloide em outros órgãos, como o coração e os nervos periféricos. No entanto, as limitações incluem: a escassez de órgãos disponíveis, os altos custos envolvidos, a necessidade de imunossupressão contínua e os riscos associados à cirurgia. Além disso, o transplante não impede totalmente o depósito de amiloide nos órgãos afetados, particularmente no coração, onde o depósito de TTR pode continuar após o procedimento. Em alguns casos, o transplante combinado fígado-corção tem mostrado um prognóstico mais favorável do que o transplante de fígado isolado, pois aborda tanto a causa quanto as complicações da doença. Contudo, devido à escassez de órgãos e aos riscos elevados, o tratamento farmacológico que bloqueia a síntese hepática de TTR tem sido cada vez mais a estratégia preferida para o manejo da doença<sup>8,12</sup>.

A terapia de silenciamento gênico é uma inovação recente no tratamento da PAF e tem mostrado resultados promissores em estudos clínicos. Medicamentos como Patisiran e Inotersen têm a capacidade de reduzir os níveis de TTR mutada no organismo, retardando ou até revertendo a progressão da doença. No entanto, apesar de sua eficácia, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) não recomendou sua incorporação ao SUS, devido a questões de custo e acesso<sup>12</sup>. Além disso, novas abordagens terapêuticas estão em investigação, como o uso de AG10, um estabilizador da TTR em testes clínicos, e o avanço da edição genética com CRISPR/Cas9, que mostrou resultados promissores em modelos animais para corrigir mutações genéticas subjacentes à doença. Embora essas alternativas ofereçam uma promessa significativa, o foco no tratamento medicamentoso ainda é uma das principais opções terapêuticas, com a necessidade de monitoramento rigoroso da progressão da doença e adaptação do tratamento conforme as respostas individuais dos pacientes<sup>8,12</sup>. Por fim, é fundamental que o paciente seja avaliado de forma integral, o que inclui o manejo da dor (frequentemente tratado com gabapentina), o tratamento específico dos outros sintomas e a reabilitação. O suporte psicológico também é essencial para ajudar os pacientes a lidarem com a aceitação da doença e com sua convivência diária<sup>8</sup>.

## 4. DISCUSSÃO

A revisão de literatura evidencia que a Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) permanece como um desafio diagnóstico, sobretudo pelo caráter inespecífico de suas manifestações iniciais e pela semelhança clínica com neuropatias mais prevalentes. Esse aspecto justifica o alto índice de subdiagnóstico, encontrado em diferentes estudos, e reforça a importância da capacitação médica para suspeição precoce.

Outro ponto relevante diz respeito à epidemiologia da doença no Brasil. Embora os dados ainda sejam

escassos, observa-se uma concentração de casos em determinadas regiões, como o Rio de Janeiro e Minas Gerais, fato que pode estar relacionado tanto à maior prevalência genética quanto à disponibilidade de centros de referência. A comparação com a literatura internacional, especialmente em países como Portugal e Japão, sugere que a ancestralidade exerce papel determinante na distribuição da doença, mas as desigualdades de acesso a serviços especializados também influenciam a realidade nacional.

No campo diagnóstico, nota-se uma tendência crescente de substituição das biópsias invasivas pelos testes genéticos, que oferecem maior sensibilidade e segurança. Entretanto, a literatura também destaca o desafio da incorporação dessas tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS), devido a limitações financeiras e estruturais. Tal cenário reforça a necessidade de políticas públicas voltadas para ampliar o acesso a exames de precisão.

Em relação ao tratamento, o Tafamidis Meglumina representa um avanço importante, especialmente quando iniciado em fases precoces da doença. No entanto, as novas terapias gênicas, apesar de promissoras, ainda esbarram em barreiras de custo e disponibilidade, o que amplia a distância entre a prática clínica internacional e a realidade brasileira. Essa discrepância é um ponto crítico, pois impacta diretamente o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

Por fim, é possível perceber que, embora a literatura recente tenha avançado em aspectos fisiopatológicos e terapêuticos da PAF, ainda persistem lacunas significativas, sobretudo no que se refere a estudos epidemiológicos nacionais e à efetividade das estratégias terapêuticas no contexto do SUS. Tais limitações indicam a necessidade de pesquisas futuras que abordem não apenas a biologia da doença, mas também sua dimensão social, econômica e de saúde pública.

## 5. CONCLUSÃO

A PAF é uma doença rara e complexa, a qual enfrenta barreiras significativas ao diagnóstico precoce, especialmente em regiões com acesso limitado a serviços especializados, como o interior de Minas Gerais e áreas periféricas do Brasil. A escassez de dados epidemiológicos sobre sua prevalência e distribuição geográfica dificulta a formulação de estratégias eficazes de controle e compromete a elaboração de políticas públicas adequadas. Sem informações precisas, torna-se desafiador garantir a capacitação contínua dos profissionais de saúde, os quais frequentemente não reconhecem os sinais clínicos da doença. Apesar do tratamento gratuito oferecido pelo SUS, o diagnóstico tardio ainda é um dos principais obstáculos enfrentados pelos pacientes, já que o desconhecimento sobre a PAF e a inacessibilidade a métodos diagnósticos, muitas vezes caros e indisponíveis, comprometem diretamente o

prognóstico, reduzem a qualidade de vida e aumentam a letalidade.

Diante desse cenário, torna-se essencial a realização de estudos epidemiológicos mais detalhados, que subsidiem políticas públicas mais precisas, incentivem a criação de protocolos de diagnóstico e fortaleçam a formação contínua dos profissionais. Além disso, é fundamental enfrentar as desigualdades econômicas relacionadas ao acesso a profissionais capacitados, métodos diagnósticos eficazes e ao tratamento adequado. Dessa forma, será possível promover o diagnóstico precoce da PAF, possibilitando intervenções em estágios iniciais, prevenindo complicações graves e contribuindo para a melhoria da saúde pública e do bem-estar da população brasileira.

## 6. REFERÊNCIAS

- [1] Kato S, Azuma M, Horita N, *et al.* Monitoring the efficacy of tafamidis in ATTR cardiac amyloidosis by MRI-ECV: a systematic review and meta-analysis. *Tomography*. 2024; 10(8):1303-11.
- [2] Junqueira B, Mestre C. Iatrogenic amyloid polyneuropathy following domino liver transplantation: a case report. *Cureus*. 2024; 16(2):e53605.
- [3] Roos PM, Wärmländer S. Hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR) with polyneuropathy clusters are located in ancient mining districts: a possible geochemical origin of the disease. *Biomolecules*. 2024; 14(6):652.
- [4] Pinto MV, França MC, Gonçalves MVM, *et al.* Brazilian consensus for diagnosis, management and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with peripheral neuropathy: second edition. *Arq Neuropsiquiatr*. 2023; 81(3):308-21.
- [5] Delgado D, Dabbous F, Shivappa N, *et al.* Epidemiology of transthyretin (ATTR) amyloidosis: a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2025; 20(1):1-.
- [6] Cruz MW, Pinto MV, Pinto LF, *et al.* Baseline disease characteristics in Brazilian patients enrolled in Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). *Arq Neuropsiquiatr*. 2019; 77(2):96-100.
- [7] Volpentesta E, Kharoubi M, Donadio C, *et al.* Phenotype and prognostic factors in geriatric and non-geriatric patients with transthyretin cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2024.
- [8] Porto CC, Porto AL. *Clínica Médica na Prática Diária*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2022; p.849.
- [9] Moreira C, Shinjo SK. *Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia*. 3ª ed. Barueri: Manole. 2023.
- [10] Goldman L, Schafer AI. *Goldman-Cecil Medicina*. 26th ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan. 2022; p.1377.
- [11] Laper IZ, Camacho-Hubner C, Ferreira RV, *et al.* Assessment of potential transthyretin amyloid cardiomyopathy cases in the Brazilian public health system using a machine learning model. *PLoS One*.
- [12] Brasil. Ministério da Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Amiloidoses hereditárias associadas à transtirretina*. Brasília: Ministério da Saúde; 2024. [acesso 8 mar 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2024/relatorio-preliminar-protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-de-amiloidoses-hereditarias-associadas-a-transtirretina>.

- [13] Fernandes F, Comte A, Neto A, *et al.* Clinical and imaging profile in patients with systemic amyloidosis in a Brazilian cardiology referral center. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 118(2):422-32.
- [14] Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins & Cotran Patologia: Bases Patológicas das Doenças. 10ª ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan. 2023; p.268.
- [15] Wing EJ, Schiffman FJ. Cecil Medicina Essencial. 10ª ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan. 2023; p.1196.
- [16] Lino AMM, Castelli JB, Szor RS, *et al.* Diagnostic challenges in systemic amyloidosis: a case report with clinical and laboratorial pitfalls. *Autopsy Case Rep.* 2021; 11:e2021326.
- [17] Soeiro AM, Leal TCA, Biselli B, *et al.* Treinamento em diretrizes: cardiologia. 5ª ed. Barueri: Manole. 2024; p.448.
- [18] Zaki N, Miller NJ, Frosk P, *et al.* Hereditary transthyretin amyloidosis presenting with carpal tunnel syndrome. *CMAJ.* 2024; 196(3):95-9.
- [19] Folkvaljon F, Gertz M, Gillmore JD, *et al.* Estimating meaningful differences in measures of neuropathic impairment, health-related quality of life, and nutritional status in patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *Muscle Nerve.* 2024; 71(1):96-107.
- [20] Thaler AI, Thaler MS. Neurologia Essencial. Porto Alegre: Grupo A. 2023; p.282.
- [21] Jatene IB, Ferreira JFM, Drager LF, *et al.* Tratado de cardiologia SOCESP. 5ª ed. Barueri: Manole. 2022; p.846.
- [22] Keh RY, Fitzgerald D, Green R, *et al.* Hereditary transthyretin amyloidosis presenting with neuropathy and a bullous rash. *Br J Hosp Med (Lond).* 2022; 83(1):1-4.
- [23] Adams D, Ando Y, Beirão JM, *et al.* Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol.* 2020; 268(6):2109-22.
- [24] Durelle C, Hostin M, Delmont E, *et al.* Quantification of muscle involvement in familial amyloid polyneuropathy using MRI. *Eur J Neurol.* 2023; 30(10):3286-95.
- [25] Hebrard B, Babonneau M-L, Charron P, *et al.* Improving genetic testing pathways for transthyretin amyloidosis in France: challenges and strategies. *Orphanet J Rare Dis.* 2024; 19(1):1-11.
- [26] Leonardi L, Adam C, Beaudonnet G, *et al.* Minimal invasive biopsies are highly sensitive for amyloid detection in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2025; 30(1):e12680.
- [27] Leite JP, Costa-Rodrigues D, Gales L. Inhibitors of transthyretin amyloidosis: how to rank drug candidates using X-ray crystallography data. *Molecules.* 2024; 29(4):895.
- [28] Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. SUS incorpora o tafamidis, o único medicamento disponível para tratar a paramiloidose (PAF). Brasília: Ministério da Saúde. 2018.