



Saúde

18 • CORREIO BRAZILIENSE • Brasília, domingo, 12 de novembro de 2017

PERFORMANCE ATIVADA

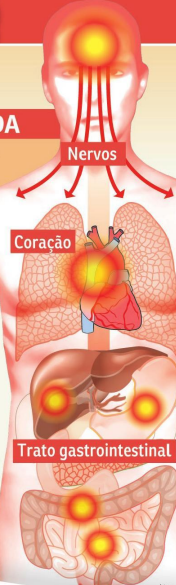
A polineuropatia amiloideótica familiar (PAF) é uma doença hereditária, progressiva e letal, causada por mutações na proteína transtretina (TTR), que fazem com que ela se acumule em diversos órgãos.

PREVALÊNCIA

Mais de **10 mil** casos em todo o mundo, embora seja consenso de que a doença é subnotificada

Brasil: 4,8 mil casos conhecidos

Mais de **120** mutações estão envolvidas na doença, sendo que a Val30Met (V30M), prevalente no Brasil, é a mais comum



SINTOMAS

A principal marca da PAF é a degeneração sensorial, motora e autonômica das fibras nervosas. Veja percentual de pacientes que apresentam sintomas clínicos da doença:

Sensoriais

- Dor/perda de tato: **82%**
- Perda da sensação de calor/frio: **56%**
- Sensação de formigamento e de pontadas: **80%**
- Túnel do carpo: **36%**

Autonômicos

- Constipação/diarreia: **55%**
- Disfunção sexual: **53%**
- Tontura: **38%**
- Diminuição da produção de suor: **27%**
- Problemas ao urinar: **21%**

Motores

- Fraqueza: **67%**
- Cardíacos: **50%**

Diagnóstico

- Teste genético e biópsia dos tecidos são as abordagens de diagnóstico mais confiáveis. Enquanto o teste procura mutações no gene TTR, a biópsia confirma o depósito amiloide no tecido

Progressão

- No geral, os sintomas surgem por volta dos 30 anos
- Depois que a doença se estabelece, o paciente vive, em média, mais 10 anos

Tratamento

- Hoje, há pouquíssimas opções. Uma delas é a substância tafamidis meglumina, aprovada no Brasil no ano passado, que retarda a evolução da doença. A outra é o transplante de fígado, órgão em que a proteína TTR é produzida.

Esperança

- 1 Um novo tratamento, apresentado no I Encontro Europeu para Pacientes e Médicos de Amiloiose ATR, conseguiu, pela primeira vez, frear a progressão da doença e reverter o comprometimento neuropático dos pacientes ao longo de 18 meses de estudo.
- 2 As proteínas mediam todos os processos celulares, incluindo a causa de doenças. No caso da polineuropatia amiloideótica familiar (PAF), uma mutação na proteína TTR, produzida no fígado, causa acúmulo de uma substância chamada amiloide no organismo.
- 3 O RNA mensageiro forma as proteínas, inclusive as mutantes. Por sua vez, outro tipo de RNA, o de interferência, controla esse processo, silenciando o gene que dará origem à proteína.
- 4 A molécula patisirina estimula esse processo natural: ela forma um complexo de RNAi que atua sobre o gene TTR, impedindo a formação da proteína.

Freio no acúmulo letal de proteínas

Testada em 225 pessoas, molécula interrompe o avanço da polineuropatia amiloideótica familiar, doença que leva à aglomeração de fibras em tecidos e à morte. A enfermidade rara é mais incidente no Brasil e em Portugal

PALOMA OLIVETO
ENVIADA ESPECIAL

Paris — Nas muitas viagens migratórias ao Brasil, os portugueses trouxeram com eles mais do que bagagem, hábitos e culturas. Em algum momento da história, ao desembarcarem por aqui, carregavam quatro caracteres que seriam reproduzidos através das gerações. Trata-se da V30M, mutação genética de uma proteína sintetizada pelo fígado e responsável por uma doença rara, com quase 5 mil casos estimados no Brasil e mais de 10 mil no restante do mundo. Esses números, porém, podem não representar a realidade da polineuropatia amiloideótica familiar (PAF), enfermidade de difícil diagnóstico e rápida progressão que, depois dos primeiros sintomas, costuma levar a óbito em 10 anos.

Embora essa mutação seja a mais prevalente em Portugal e no Brasil, há 120 outras variantes conhecidas associadas à doença. Independentemente do gene por trás da alteração na proteína transtretina (TTR), porém, o mecanismo de ação é o mesmo. Alterada, a TTR passa a se acumular, na forma de fibras desordenadas, em múltiplos órgãos e sistemas do corpo. O primeiro deles costumam ser os nervos. Por isso, os sintomas iniciais, geralmente, incluem perda de sensação de frio e calor nos pés e nas mãos, fraqueza, dor neuropática, formigamento, dificuldade para andar e falta de equilíbrio. A doença evolui rapidamente, e outros sinais e comprometimentos aparecem, incluindo cardiopatia, perda de peso, diarreia severa e impotência sexual.

Até agora, as opções de tratamento para os pacientes eram escassas. Mas um estudo apresentado no I Encontro Europeu de Amiloiose Transtretina para Pacientes e Médicos, neste mês, em Paris, descreve uma nova molécula, a patisirina, que conseguiu, pela primeira vez, frear a progressão e reverter os danos já causados pela doença. Para o neurologista e pesquisador da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) Wilson Marques Junior, que trata e estuda a PAF há mais de duas décadas, o resultado do trabalho é um ponto de virada no prognóstico dos pacientes. "Com os resultados apresentados aqui, podemos dizer que houve uma mudança no rumo da doença", afirma o neurologista, que participou do braço brasileiro do estudo Apollo em São Paulo. No total, a pesquisa incluiu 225 pessoas (oitos do Brasil), divididas em tratamento (148 pacientes) e placebo (77 pessoas). Os objetivos do estudo foram alcançados,

com todos endpoints clínicos — critérios que avaliam a eficácia e a toxicidade da substância — positivos. Ao fim de 18 meses, os pacientes sob tratamento da molécula patisirina tiveram regressão dos sintomas, e a doença não progrediu, independentemente de sexo, região geográfica e grau de comprometimento dos nervos. Além da melhora dos sintomas neuropáticos, medida por escalas que avaliam tanto a qualidade de vida quanto questões como força muscular, status nutricional, índice de massa corporal, velocidade e precisão da marcha, entre outros, a substância se mostrou eficaz no combate aos efeitos negativos da doença no coração, o que foi verificado em exames de imagem e de plasma. No grupo do placebo, não houve melhora durante o tempo de estudo: ao contrário, a doença continuou evoluindo.



Dos pacientes com PAF morrem durante o transplante de fígado ou até dois meses depois da cirurgia. O procedimento é uma das opções de tratamento

Processo biológico

O segredo por trás do patisirina é um mecanismo natural de controle de proteínas, descrito pelos cientistas Andrew Z. Fire e Craig C. Mello, que valeu a eles o Nobel de medicina de 2006. Até a pesquisa da dupla, sabia-se que a fabricação dos blocos construtores da vida dependia do RNA mensageiro. Contudo, os cientistas descobriram que, no núcleo de todas as células, existe um outro tipo de RNA, o de interferência (RNAi). Essa molécula silencia os genes que dão as ordens para a montagem proteica, evitando, assim, um excesso em sua produção. "O que se fez aqui foi, em se conhecendo a existência desse processo biológico dentro das células, desenvolver uma molécula, no caso o

patisirina, capaz de utilizar desse processo para controlar a produção da proteína, a TTR, que é a que, quando mutada, causa a doença", explica o médico Antonio Santos dos Santos, doutor em biologia molecular e celular pela Universidade de Cambridge e líder global de amiloiose ATTR/doenças raras da farmacêutica Sanofi Genzyme. "Você está usando um processo biológico natural, que já existe, e uma droga que direciona esse processo biológico de controle da proteína que está causando a doença", diz.

Com o gene responsável pela proteína silenciado, não há mais produção da versão mutante. E, com a capacidade de autolimpieza e reparo do organismo, as fibras amiloides vão sendo reduzidas dos órgãos onde se acumulam. Assim, não só a doença não progride como há regressão nos comprometimentos associados à PAF. Além disso, não houve efeitos colaterais significativos nos pacientes tratados.

Transplante limitado

Até agora, o que se tem de tratamento para a doença é o transplante de fígado, um procedimento, contudo, com índice elevado de mortalidade. Estima-se que até 30% dos pacientes vão morrer durante a cirurgia ou passados dois meses. Como quem é portador da PAF já tem o organismo muito fragilizado, o procedimento, que exige o uso de imunossupressores para o resto da vida, compromete ainda mais a saúde. "O transplante controla a progressão da neuropatia, mas o paciente melhora durante um tempo. Depois, volta a piorar", resalta o neurologista Wilson Marques Junior, da FMRP-USP.

Além desse procedimento, há uma droga, aprovada no Brasil no fim do ano passado, o tafamidis, que impede a desestabilização da TTR e, consequentemente, o acúmulo de fibras amiloides. A proteína fabricada pelo gene mutante, porém, continua sendo produzida. "Essa substância que a gente tem hoje tem outro foco de ação, já no fim da via da patogênica da doença. Aqui, estamos falando de uma droga que atua no começo da cascata, que inibe a produção da proteína mutante", observa Marcos Cavalcanti França Júnior, professor de neurologia médica da Universidade de Campinas (Unicamp) e coordenador do Departamento Científico de Doenças Neuromusculares da Academia Brasileira de Neurologia. "O mecanismo de ação do patisirina é diferente, é no começo da cascata, e os resultados são muito mais expressivos. Pela eficácia e pela segurança, ele tem muita chance de se tornar padrão ouro do tratamento da PAF", acredita.

Tratamento de alto custo

O preço do patisirina, porém, poderá ser um impeditivo para os pacientes. Desenvolvido pelos laboratórios Sanofi-Genzyme e Aplylim, o medicamento será submetido à aprovação do Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos, e depois, à da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), no Brasil. Quando chegar ao mercado, o valor será de alto custo. Como comparação, hoje, o tratamento mensal com tafamidis chega a R\$ 20 mil. Como utiliza uma tecnologia mais avançada, acredita-se que o patisirina ficará ainda mais caro.

Fábio Figueiredo de Almeida, 42 anos, portador de polineuropatia amiloideótica familiar (PAF) e presidente da Associação Brasileira de Paramiloiose, disse que os associados já se mobilizaram para conseguir baixar o custo e inserir o medicamento no Sistema Único de Saúde (SUS). Com 25 casos documentados na família — o pai, inclusive, morreu da doença aos 46 anos —, o empresário de São Paulo desenvolveu os primeiros sintomas em 2012. Foi sugerido o transplante, mas, por ter visto dois parentes morrerem de complicação da cirurgia, se negou a operar.

"A expectativa de vida é de 10 anos, mas a doença evolui muito rápido. Você perde qualidade de vida muito rápido. É uma coisa muito errada falar em expectativa de vida, quantos anos você tem de vida. O que importa é a qualidade. Não importa o futuro", diz Fábio. Para isso, ele acha fundamental a distribuição de medicamentos a preços mais realistas. "Não adianta aprovar droga sem ter acesso. São drogas muito caras. As associações de pacientes estão se mobilizando porque são preços extorsivos e abusivos. E o sistema de saúde dos países não vai suportar essas drogas." (PO)

*A repórter viajou a convite da Sanofi



Não adianta aprovar droga sem ter acesso (...) As associações de pacientes estão se mobilizando porque são preços extorsivos e abusivos. E o sistema de saúde dos países não vai suportar essas drogas"

Fábio Figueiredo de Almeida, presidente da Associação Brasileira de Paramiloiose