

## AMILOIDOSE CARDÍACA

### AMYLOID CARDIOMYOPATHY

Edileide de Barros Correia<sup>1</sup>  
Fabio Fernandes<sup>2</sup>

1. Instituto Dante Pazzanese de  
Cardiologia. Centro de Amiloidose  
Cardíaca. São Paulo, SP, Brasil.  
2. INCOR - FMUSP. Grupo de  
Miocardiopatias. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:  
Edileide de Barros Correia  
Avenida Dante Pazzanese, 500.  
Ibirapuera, São Paulo, SP, Brasil.  
edileide.barros@dantepazzanese.org.br



Acesse o  
Podcast

### RESUMO

A amiloidose é um grupo de doenças em que o depósito de proteínas estruturalmente anormais (fibrilas amiloides) afeta múltiplos órgãos, como fígado, rim, sistema nervoso, trato gastrointestinal e coração, aumentando a morbidade e a mortalidade dos pacientes acometidos. As duas principais formas de amiloidose cardíaca, AL e ATTR, apresentam deposição difusa de fibrilas amiloides no coração, que causam disfunção diastólica, fisiologia restritiva com deterioração tardia da função sistólica, arritmias e insuficiência cardíaca. O diagnóstico requer um alto grau de suspeição clínica aliado a métodos complementares. Os exames de imagem ecográficas e de ressonância contribuem para o reconhecimento da infiltração amiloide cardíaca, pois avaliam a presença e a gravidade da hipertrofia ventricular e da disfunção sistólica e diastólica. A cintilografia óssea com tecnécio pode ser útil para diferenciar a forma AL de ATTR na ausência de imunoglobulinas séricas e urinárias. A biopsia do órgão acometido com técnicas de espectroscopia de massa é o padrão ouro para caracterização objetiva da fibrila amiloide nos tecidos. Tanto na forma AL como na ATTR existem protocolos de tratamento específicos com resultados que podem modificar as elevadas taxas de morbidade e mortalidade da doença.

**Descritores:** Amiloidose; Cardiomiopatia Restritiva; Insuficiência Cardíaca

### ABSTRACT

*Amyloidosis is a group of diseases in which the deposition of structurally abnormal proteins (amyloid fibrils) affects multiple organs, such as the liver, kidney, nervous system, gastrointestinal tract and heart, increasing morbidity and mortality. The two main forms of cardiac amyloidosis, AL and ATTR, present diffuse deposition of amyloid fibrils in the heart, causing diastolic dysfunction, restrictive physiology with late deterioration of systolic function, arrhythmias and heart failure. The diagnosis requires a high degree of clinical suspicion coupled with complementary methods. Echography and resonance imaging tests contribute to the recognition of cardiac amyloid infiltration, as they assess the presence and severity of ventricular hypertrophy and systolic and diastolic dysfunction. Bone scintigraphy with technetium can be useful to differentiate the AL form from ATTR in the absence of serum and urinary immunoglobulins. Biopsy of the affected organ with mass spectroscopy techniques is the gold standard for objective characterization of the amyloid fibril in tissues. In both the AL and ATTR forms, there are specific treatment protocols with results that can modify the high morbidity and mortality rates of the disease.*

**Keywords:** Amyloidosis; Cardiomyopathy, Restrictive; Heart Failure.

### INTRODUÇÃO

Amiloidose é o termo dado a um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas pelo depósito extracelular de proteínas insolúveis nos tecidos, causando danos estrutural e funcional.<sup>1</sup> Este depósito é causado por proteínas que se doam mal, tornando-se insolúveis ao se agregarem com outras proteínas formando fibrilas amiloides.<sup>1</sup> Apesar de já terem sido identificadas mais de 30 proteínas que podem sofrer este processo, o depósito no coração ocorre principalmente por duas, a transtirretina e a cadeia leve, kappa ou lambda, da imunoglobulina. Neste artigo destacaremos a

Cardiomiopatia da Amiloidose por Transtirretina (ATTR-CM) e a Cardiomiopatia da Amiloidose por Cadeias Leves (AL-CM).

A ATTR-CM tem sido recentemente cada vez mais enfocada pela comunidade cardiológica, principalmente pelo avanço dos métodos de imagem diagnóstica e pelos novos tratamentos disponíveis. Ela pode ocorrer por uma mutação genética, quando é chamada de ATTR hereditária ou ATTRh-CM ou mesmo na ausência de uma mutação, por mecanismos ainda não esclarecidos, provavelmente associada ao processo de envelhecimento, a chamada ATTR wild type ou ATTRwt-CM. A expressão clínica, prevalência, evolução e o tratamento são diferentes em cada um destes dois tipos, incluindo a AL.<sup>2</sup>

## PREVALÊNCIA

AL: A amiloidose por cadeias leves é uma condição rara, com aproximadamente 3000 novos casos diagnosticados por ano nos Estados Unidos, dos quais 30 a 50% têm envolvimento cardíaco sintomático.<sup>3</sup> Até recentemente era considerada o tipo mais frequente de amiloidose, pela imprecisão dos dados referentes à ATTR.

ATTR: A prevalência exata da ATTR-CM não é bem determinada. Estudos recentes têm sugerido ser muito maior do que anteriormente reconhecida em pacientes idosos com quadro de Insuficiência Cardíaca (IC), Estenose Aórtica, Bloqueios atrioventriculares e Fibrilação Atrial.<sup>4,5</sup>

ATTRwt-CM: é, indubitavelmente, o tipo mais frequente de amiloidose. Em vários estudos de necropsia, tem sido observado que o depósito miocárdico de ATTRwt-CM aumenta com a idade, com uma prevalência tão alta como 20-25% em adultos com mais de 80 anos de idade e de 37% naqueles com mais de 95 anos de idade.<sup>6</sup> Em pacientes internados por IC com fração de ejeção preservada, 13% têm diagnóstico de ATTRwt-CM por cintilografia miocárdica com pirofosfato ou DPD.<sup>7</sup> Vários estudos têm mostrado alta prevalência (13-16%) de ATTRwt-CM nos pacientes idosos submetidos a implante valvar aórtico por cateter.<sup>5,8,9</sup> É possível que no futuro, a ATTRwt-CM não mais seja incluída no grupo das doenças raras. ATTRh-CM: A ATTRh-CM tem uma prevalência maior ou menor em determinadas regiões geográficas onde algumas mutações são endêmicas. A mutação Val122Ile atualmente conhecida como Val142Ile, tem uma prevalência populacional de 3-4% nos afrodescendentes, com 1,5 milhões de portadores da mutação nos Estados Unidos, com penetrância clínica incompleta.<sup>10</sup>

## ATTR-CM

A proteína transtirretina, anteriormente chamada pré-albumina, é composta de quatro monômeros, circula como um tetrâmero, e funciona como uma proteína transportadora para tiroxina (T4) e para o retinol.<sup>11,12</sup> É secretada pelo fígado para o sangue e, em menor proporção, pelo plexo coroide para o líquido espinal e pelas células pigmentares da retina para o humor vítreo do olho.<sup>12</sup>

O primeiro passo para a agregação e o depósito é a dissociação do tetrâmero em monômeros, possivelmente envolvendo proteólise.<sup>13</sup> Na sequência, estes monômeros se doam mal e se agregam a uma série de outras proteínas, formando a fibrila amiloide, insolúvel que se deposita no espaço extracelular, levando à rigidez acentuada e disfunção. Este depósito não exibe proteotoxicidade, como ocorre na AL.<sup>13</sup> A transtirretina transporta menos de 5% da tiroxina, portanto esta não influencia o processo de desagregação da TTR, já o retinol que se liga a transtirretina, ao se ligar, estabiliza o tetrâmero, o que sugere que baixas concentrações do retinol pode ser um fator de risco para a ATTR.<sup>14</sup>

## AL-CM

Amiloidose por cadeia leves representa uma doença hematológica, resulta da produção exagerada de um clone de células plasmáticas, na medula óssea, que por sua vez, produzem cadeias leves lambda ou menos comumente, kappa que se depositam no espaço intersticial.<sup>15</sup> É muito relacionada mas é distinta do mieloma múltiplo, por nesta última, a maioria dos componentes celulares na medula óssea ser constituído de

células plasmáticas e, quando a doença manifesta-se completamente, ocorrerem lesões ósseas, anemia, hipercalcemia, e/ou disfunção renal.<sup>16</sup> Ao contrário do mieloma múltiplo, na AL, a maioria dos pacientes têm menos de 20% dos componentes celulares de células plasmáticas na medula óssea, e as manifestações clínicas ocorrem pela formação de fibras amiloides por estas cadeias leves livres,<sup>17</sup> que têm uma ação tóxica. A determinação da porcentagem de células plasmáticas no mielograma, portanto, é fundamental para o diagnóstico diferencial entre AL e mieloma múltiplo.

## Diagnóstico Clínico: Fenótipos

A apresentação clínica, a evolução e a data de início da amiloidose são muito heterogêneas, variando com a presença ou não de mutação, do tipo de mutação e também difere em famílias com a mesma mutação.

Os fenótipos que são descritos com maior frequência são: o da Polineuropatia Amiloidótica (PA), o da cardiomiopatia amiloidótica e quadros mistos, em que estes fenótipos se associam. Outras manifestações presentes podem ajudar o diagnóstico. (Tabela 1)

Mutações diferentes costumam ter correlação com determinados fenótipos, como por exemplo a mutação Val30Met ou Val50Met que costuma estar associada a quadros de Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) tanto de início precoce (apresentação em idade menor que 40 anos) quanto de início tardio, podendo, em algumas ocasiões, na de início tardio a apresentação clínica inicial ser uma cardiomiopatia. Já quando a mutação presente é a Val122Ile ou Val142Ile e no tipo wild type, o fenótipo predominante é a cardiomiopatia, podendo ocorrer quadros mistos, porém o quadro neurológico costuma ser de menor intensidade. Na AL acometimento multissistêmico é a apresentação mais comum, podendo ocorrer acometimento do sistema nervoso periférico e do sistema nervoso autônomo, como também manifestações renais e oftalmológicas.<sup>14</sup>

## Cardiomiopatia Amiloidótica

Várias apresentações do acometimento cardiológico são possíveis. (Tabela 2)

**Tabela 1.** Principais Fenótipos da Amiloidose.

|                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Polineuropatia Amiloidótica                                                                                      |
| Cardiomiopatia Amiloidótica                                                                                      |
| Manifestações Oftalmológicas: Opacidade Vitrea, ceratoconjuntiva seca, glaucoma secundário, alterações pupilares |
| Manifestações Ortopédicas: Síndrome do Túnel do Carpo, Estenose Lombar Espinal, Rotura Tendão do biceps          |
| Manifestações Renais                                                                                             |

**Tabela 2.** Fenótipos da Cardiomiopatia Amiloidótica.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| Insuficiência Cardíaca (FE preservada ou reduzida)                            |
| Síncope Recorrentes (Disautonomia, BAV, Bradicardia, Taquicardia Ventricular) |
| Fibrilação Atrial                                                             |
| Tromboembolismo sistêmico                                                     |
| Cardiomiopatia Hipertrofica                                                   |
| Estenose Aórtica                                                              |

## INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

O fenótipo mais frequente é o de Insuficiência Cardíaca (IC) tanto com fração de ejeção preservada ou reduzida, sempre com ventrículo esquerdo não dilatado e com graus variados de disfunção diastólica que costuma ser grave quando a IC é manifesta. Fração de ejeção reduzida (<40%) tem sido relatada em 30 a 50% dos pacientes com ATTRwt-CM, mais comum na Val122Ile ATTRh do que na ATTRwt-CM, refletindo pior prognóstico.<sup>2,18</sup> É característico da ATTR-CM, evoluir com relativa estabilidade clínica apesar de exames de imagem demonstrarem doença muito avançada, seguido então de progressão lenta para insuficiência cardíaca grave e refratária. Há por grande tempo uma discordância entre métodos de imagem e apresentação clínica. Isto não costuma ocorrer na AL-CM, quando geralmente as alterações de imagem são concomitantes a súbita deterioração clínica, sugerindo componente tóxico associado ao depósito.<sup>2</sup>

## SÍNCOPE RECORRENTE

Síncope pode ocorrer, tanto por disautonomia, com hipotensão postural, como por arritmias ventriculares sustentadas, doença do sistema de condução (bloqueio atrioventricular total ou bradicardia acentuada) ou baixo débito por reduzidos volumes sistólicos. Doença do sistema de condução é mais comum na ATTRwt-CM do que na ATTRh-CM, com cerca de 1/3 dos pacientes necessitando implante de marcapasso definitivo.<sup>2,21</sup>

## ARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES

Arritmias atriais são frequentes, e podem ocorrer anos antes da IC, principalmente na ATTRwt-CM, o correndo em 40-60% em series recentes.<sup>2,18-20</sup> Na evolução da doença, estão presentes em quase todos os pacientes.<sup>20</sup> Geralmente, a frequência ventricular é controlada ou baixa pela doença do sistema de condução e torna-se persistente na quase totalidade dos pacientes na evolução.<sup>20,21</sup> A presença de trombo intracardíaco é muito frequente, mesmo em ritmo sinusal, com alta taxa de ocorrência de AVC por paroxismos não identificados.<sup>22</sup>

## CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA

Pacientes com amiloidose cardíaca podem se apresentar fenotipicamente como cardiomiopatia hipertrófica, mais frequentemente não obstrutivos.<sup>20</sup> Estudo com 298 pacientes com hipertrofia ventricular esquerda inexplicada, inicialmente atribuída a cardiomiopatia hipertrófica, evidenciou a presença de mutação e evidência de amiloidose por ecocardiograma e ressonância magnética em 5% deles.<sup>23</sup> Como não foi pesquisada a forma *wild type*, é possível que a prevalência seja ainda maior.<sup>20</sup> A obstrução intraventricular é rara, mas pode ocorrer, como também assimetria na distribuição da hipertrofia, que ocorre em até 20-25% dos pacientes, dificultando ainda mais o diagnóstico diferencial.<sup>24,25</sup>

## ESTENOSE AÓRTICA

Os aspectos demográficos dos pacientes com estenose aórtica e os com amiloidose são semelhantes. Estudo recente que avaliou 151 pacientes consecutivos com idade superior a 65 anos de idade que foram encaminhados para implante

percutâneo da valva aórtica foram submetidos à cintilografia miocárdica com pirofosfato que foi consistente com ATTR-CM em 16% no total dos pacientes, principalmente no sexo masculino (positiva em 62% naqueles com critérios para baixo fluxo, baixo gradiente).<sup>26</sup> Recentemente, um estudo avaliando pacientes com mais de 75 anos que foram submetidos à implante percutâneo de válvula aórtica, demonstrou prevalência de 13% (apesar de terem considerado grau I positiva) e evolução favorável ao procedimento tanto nos pacientes com e sem amiloidose.<sup>27</sup> Estudos retrospectivos de pacientes com estenose aórtica submetidos a troca valvar, identificou prevalência de amiloidose de 6 a 12%.<sup>26</sup> Pesquisas atuais tentam identificar se o depósito amiloide é a causa primária do acometimento valvar, ou seja, se estamos diante de uma doença única, ou funciona como um modificador da evolução ou é simplesmente uma doença associada.<sup>28</sup>

Têm sido descritas algumas “pistas” clínicas para o diagnóstico de amiloidose. (Tabela 3) Entre elas, destacamos aparente “cura” da hipertensão arterial, com necessidade de redução ou suspensão de anti-hipertensivos, pelo baixo volume sistólico consequente à disfunção diastólica.<sup>20</sup> A disfunção autonômica pode também estar relacionada à queda dos níveis pressóricos. A intolerância ao uso do betabloqueador é outra condição que deve levar a ser considerado o diagnóstico de amiloidose. Frequentemente os pacientes referem melhora significativa dos sintomas com a suspensão deste medicamento porque o débito cardíaco é mantido às custas de elevação da frequência cardíaca. Hipotensão postural e perda de peso não intencional devem ser valorizados como sinais de suspeita.

A refratariedade ao tratamento da IC, principalmente quando não há aumento dos volumes diastólicos deve levar à suspeita diagnóstica.

A persistência de níveis elevados dos peptídeos natriuréticos mesmo após a compensação clínica, na ausência de insuficiência renal deve levar à suspeição de amiloidose.<sup>20</sup> O mesmo ocorrendo para a elevação de troponina na ausência de síndrome coronária.<sup>20</sup>

**Tabela 3.** Sinais clínicos de alerta para suspeitar de amiloidose (Red Flags Clínicos).

| Alta suspeição clínica                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| “Cura aparente da Hipertensão Arterial”                                                                              |
| Intolerância ao uso do betabloqueador, inibidores de enzima conversora e bloqueadores dos receptores de angiotensina |
| Insuficiência Cardíaca refratária sem dilatação ventricular                                                          |
| ICFEP                                                                                                                |
| Estenose aórtica com fração de ejeção reduzida                                                                       |
| Historia prévia ou atual de síndrome do túnel do carpo, rotura do tendão do biceps ou estenose lombar espinal        |
| Peptídeos Natriuréticos elevados desproporcionalmente ao quadro clínico                                              |
| Elevação de troponina na ausência de síndrome coronária                                                              |
| Macroglossia, Hematoma periorbitário e shoulder pad – (AL)                                                           |
| Bloqueios Atrioventriculares em idosos                                                                               |
| Fibrilação Atrial principalmente de baixa resposta ventricular                                                       |
| Miocardiopatia Hipertrófica diagnosticada após 60 anos de idade                                                      |
| Proteinúria                                                                                                          |
| Diminuição unilateral ou bilateral do reflexo pupilar                                                                |

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Eletrocardiograma

Alterações eletrocardiográficas são praticamente a regra nos casos mais avançados de amiloidose cardíaca nos quais o depósito de fibrilas amiloides acometem o miocárdio. As alterações eletrocardiográficas sugestivas de amiloidose cardíaca são: Baixa voltagem, que é definida como uma amplitude QRS  $\leq 0,5$  mV em todas as derivações dos membros ou  $\leq 1$  mV em todas as derivações precordiais. A presença de um aumento da espessura ventricular esquerda avaliada pelo ecocardiograma e de um padrão eletrocardiográfico de baixa voltagem pode ajudar na diferenciação de amiloidose com cardiomiopatia hipertensiva ou hipertrófica. No entanto, apenas 60% dos pacientes com a forma AL e 20% dos pacientes com ATTR apresentam os critérios de baixa voltagem.<sup>29</sup> Outra característica sugestiva de amiloidose cardíaca é um padrão de pseudo-infarto, que é definido como a presença de ondas Q patológicas (1/4 da amplitude de R) ou pela presença de ondas QS em pelo menos duas derivações consecutivas.

Pacientes com amiloidose cardíaca podem apresentar ao eletrocardiograma alterações do sistema de condução, arritmias atriais e ventriculares. Em um estudo italiano, evidenciou a presença de fibrilação atrial em 40% nos casos de ATTRwt quando comparado com 20 % dos ATTRh e em 6% das formas AL. Já o padrão de baixa voltagem foi mais observado em pacientes com a forma AL (49%) e o padrão de pseudo infarto foi observado em 39% forma AL, 34% selvagem e 23% ATTRh, sem diferenças estatísticas entre as formas.<sup>30</sup>

### Ecocardiograma

Os exames de imagem contribuem para o reconhecimento da infiltração amiloide cardíaca, pois avaliam a presença e a gravidade da hipertrofia ventricular e da disfunção sistólica e diastólica.<sup>31</sup> No entanto, estas alterações morfológicas e funcionais representam um quadro avançado da doença e correlacionam-se com a quantidade de amiloide no corpo

inteiro.<sup>6</sup> Este estágio da doença também está relacionado com piora nos sinais e sintomas clínicos.

Achados ecocardiográficos típicos desta doença são: cavidades ventriculares de tamanho pequeno, aumento concêntrico da espessura ventricular com envolvimento do ventrículo direito (VD), aumento biatrial, função diminuída do eixo longitudinal biventricular com fração de ejeção (FE) normal ou quase normal e aumento do espessamento valvar, aparência granulosa da parede do miocárdio, derrame pericárdico. Avaliação do fluxo sanguíneo pelo Doppler permite também a identificação da hemodinâmica restritiva. O envolvimento cardíaco pode ser definido na presença de uma espessura do septo interventricular na diástole  $> 12$  mm, na ausência de outras causas de hipertrofia ventricular esquerda (tais como: hipertensão arterial ou valvopatias).<sup>33</sup> Quando se compara as formas de amiloidose cardíaca, observa-se que pacientes com forma ATTRwt caracterizam-se por maior hipertrofia ventricular esquerda e menor fração de ejeção e o *strain* longitudinal é menor nas formas ATTRwt e AL do que nas formas ATTRh.<sup>34</sup> Técnica mais avançada da ecocardiografia como *strain* e *strain rate* derivados do *speckle tracking* podem auxiliar na avaliação de movimentos cardíacos de torção e facilitar a diferenciação entre amiloidose cardíaca e cardiomiopatia hipertrófica ou cardiopatia hipertensiva. A representação em gráfico paramétrico da deformação dos 16 segmentos, conhecida como *Bull's eye* ou mapa polar, apresenta papel de destaque na investigação diagnóstica padrão de preservação apical, também conhecido como *apical sparing*. Nos pacientes com amiloidose existe uma variação regional da base para o ápice ao *strain* longitudinal, onde a porção apical encontra-se preservada, sendo esse padrão acurado e reprodutivo na diferenciação entre amiloidose cardíaca e outras formas de hipertrofia de ventrículo esquerdo.<sup>31</sup> Além disso, a análise de *strain* do VE em repouso é um preditor independente de mortalidade tanto por causas cardíacas, quanto por outras causas.<sup>34</sup> (Figura 1)

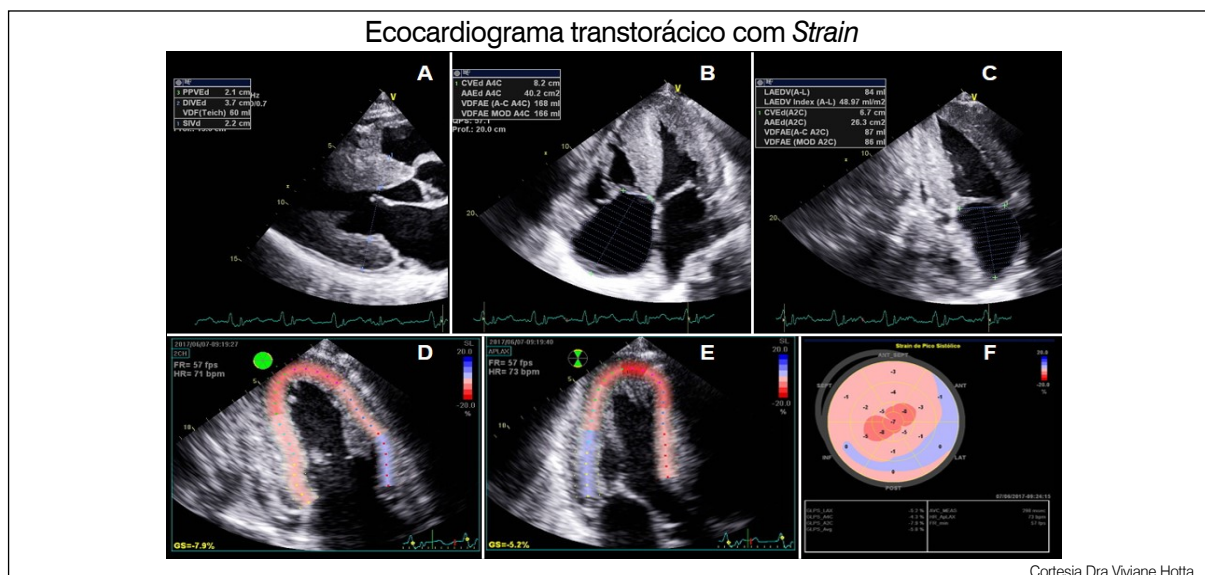


Figura 1. Observa-se ventrículos hipertróficos com átrios aumentados, padrão granular, espessamento septo interatrial e válvulas, derrame pericárdico e presença de *apical sparing*.

## Ressonância Magnética Cardíaca

A ressonância magnética cardíaca (RMC) é outro meio de avaliação por imagem que fornece informações sobre função e morfologia cardíaca em pacientes com amiloidose, assim como no ecocardiograma.<sup>5,35</sup> No entanto, as informações provenientes da RMC são melhores para avaliar e quantificar as anormalidades estruturais cardíacas e alterações na função diastólica.

As imagens provenientes da RMC possibilitam avaliação em três dimensões dos volumes cardíacos, espessamento das paredes cardíacas e massa. Além disso, novas técnicas utilizadas pela RMC como o realce tardio com gadolínio são fundamentais na identificação das infiltrações amiloides cardíacas e possibilitam a diferenciação entre um paciente com amiloidose de pacientes com hipertrofia ventricular, como por exemplo, pacientes com hipertensão e cardiomiopatia hipertrófica. (Figura 2) No entanto, o clínico, deve considerar o alto grau de suspeita clínica aliado aos métodos de imagem complementares, pois muitas vezes as características anatômicas da hipertrofia podem simular ambas doenças.<sup>13</sup> O padrão assimétrico de hipertrofia miocárdica nos pacientes com amiloidose ATTR difere dos pacientes com forma AL, geralmente simétrico. Em estudo de 263 pacientes com amiloidose ATTR confirmado pela cintilografia miocárdica grau 2 e comparados com 50 pacientes com a forma AL observou-se: na forma ATTR presença de hipertrofia assimétrica em 79% dos casos, simétrica em 18% e 3% sem HVE. O padrão de realce tardio foi 29% subendocárdico e 71% transmural. Dessa forma a amiloidose entra como diagnóstico diferencial de cardiomiopatia hipertrófica.<sup>12</sup> Podemos identificar três fases da evolução da doença pela ressonância com prognóstico variado: fase 1 - sem evidência de realce tardio, mas com aumento do volume extracelular e do mapa T1 com sobrevida de 92% em 24 meses; fase 2 - aumento do volume extracelular e do mapa T1 e aparecimento de realce tardio subendocárdico com sobrevida de 81% e fase 3 - aumento do volume extracelular e do mapa T1 e progressão para realce tardio transmural com sobrevida de 61%. Na análise multivariada a presença de realce tardio transmural aumentou a mortalidade em quatro vezes e o espaço extravascular

correlacionou-se com a carga de amiloide e foi um marcador prognóstico independente de sobrevida.<sup>36</sup> O mapa T1 sem contraste é uma técnica em que sinal quantitativo direto do miocárdio é medido antes da administração do contraste endovenoso (mapa T1 do miocárdio nativo). Cada pixel na imagem é codificado em cores, refletindo o valor absoluto de T1. Vários estudos mostraram alterações no T1 do miocárdio com entidades nosológicas distintas: o T1 nativo é reduzido em pacientes com sobrecarga de ferro (hemocromatose) e na Doença de Fabry, enquanto um aumento T1 nativo ocorre na fibrose focal difusa e amiloidose cardíaca. Esses achados têm importância clínica em pacientes com redução da função renal, em quem a administração de agentes de contraste à base de gadolínio é contraindicada. O mapa T1 nativo surgiu como uma técnica de diagnóstico pela ressonância cardíaca com o potencial para poder identificar a amiloidose cardíaca, tanto a formas AL e ATTR, sem a necessidade de recorrer a agentes de contraste. Em um estudo prospectivo de 868 pacientes, Baggiano et al.,<sup>37</sup> observaram uma boa acurácia diagnóstica do Mapa T1 nativo em uma população geral de pacientes com suspeita clínica de amiloidose. Quando o mapa T1 nativo foi comparado com outros parâmetros clínicos e marcadores de diagnóstico ecocardiográfico, esse método, demonstrou melhor precisão diagnóstica, com a única exceção do ECV. Isso não foi surpreendente, porque o ECV é uma medida direta do espaço extracelular, mas requer, a semelhança do realce tardio a administração de contraste. Quando o Mapa nativo T1 foi  $<1.036$  ms esteve associado com um valor preditivo negativo de 98% para amiloidose cardíaca enquanto o mapa T1  $>1.164$  ms foi associado a 98% de valor preditivo positivo para amiloidose cardíaca. Os autores propuseram o uso desses pontos de corte para excluir ou confirmar a amiloidose cardíaca e restringir a administração de contraste apenas a pacientes com probabilidade intermediária (T1 nativo entre 1.036 e 1.164 ms), 58% dos pacientes nessa população.<sup>37</sup> (Figura 3)

A ressonância é um método não invasivo sensível para detecção de trombos intracardíacos, oferecendo uma alternativa comparável e igualmente específica ao ecocardiograma transefóico para avaliação de trombo no átrio esquerdo. Em um estudo prospectivo europeu que avaliou 324 pacientes com amiloidose cardíaca, observou uma prevalência de trombo em 3% dos casos. No geral, a prevalência de trombos em pacientes com fibrilação atrial (FA) / flutter foi mais elevada (13,1%), 9,1% na AL e 14,3% na ATTR ( $p < 0,52$ ). Todos os

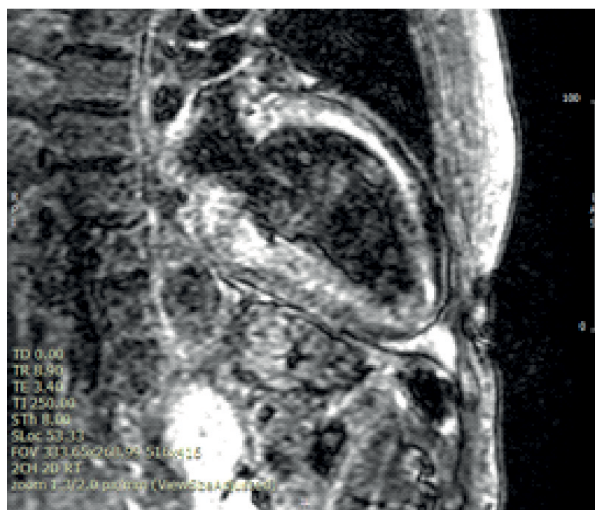


Figura 2. Realce tardio subendocárdico circunferencial difuso (padrão não isquêmico) em ventrículo esquerdo e átrio esquerdo.

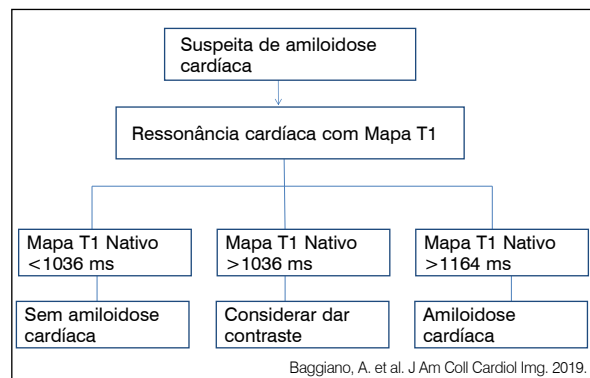


Figura 3. Mapa T1 na caracterização de acometimento cardíaco em pacientes com amiloidose.

pacientes com trombos intracardíacos e FA estavam sob anticoagulação a longo prazo (46% com varfarina e 54% com anticoagulantes orais diretos). A prevalência de trombos intracardíacos em pacientes em ritmo sinusal e amiloidose AL foi de 4,5%, enquanto no ATTR foi de 1,1% ( $p \pm 0,11$ ). A presença de trombos intracardíacos foi significativamente maior em pacientes com disfunção sistólica mais severa, dilatação atrio esquerdo, maiores níveis de NT-Pro BNP e maior grau de infiltração amilóide.<sup>38</sup>

## Cintilografia miocárdica

A cintilografia miocárdica é um método não invasivo que permite na diferenciação das formas AL da TTR em pacientes com amiloidose cardíaca. A amiloidose ATTR frequentemente apresenta maior número de microcalcificações, o que justificaria sua maior intensidade de captação de radiofármacos, tais como o tecnécio.<sup>39</sup>

Utilizando um escore visual (0: ausência de captação, 1: captação menor que osso, 2: captação igual ao osso e 3: captação acentuada – mais intensa que a captação óssea) para avaliação da captação cardíaca de tecnécio, é possível diferenciar a forma TTR dos demais tipos de amiloidose cardíaca em conjunto com ausência sérica de imunoglobulinas de cadeia leve no sangue e urina. Dessa forma pode-se firmar o diagnóstico de amiloidose ATTR sem a necessidade de biópsia endomiocárdica.<sup>40</sup> (Figura 4) Perugini et al., em 2005 avaliaram o uso da cintilografia óssea com tecnécio para o reconhecimento do envolvimento cardíaco e diferenciação entre as formas ATTR e AL utilizando o ecocardiograma como padrão de referência. A sensibilidade e especificidade da cintilografia foram respectivamente 100% para pacientes do grupo ATTR; e no grupo AL, a sensibilidade foi de 0% e a especificidade foi de 100% (com uma precisão, 50%). Esse estudo original, permitiu caracterizar a cintilografia óssea com tecnécio de grande utilidade para diferenciar as formas AL da ATTR.<sup>41</sup>

O método foi padronizado no estudo de Gilmore et al., que validaram numa coorte grande de 1217 pacientes com suspeita de amiloidose cardíaca encaminhados para avaliação em centros especializados. Dos 857 pacientes com amilóide histologicamente comprovada (374 com biópsia endomiocárdica) e 360 pacientes posteriormente confirmados como cardiomiopatias não amilóides, a captação de radiotraçador

miocárdio na cintilografia óssea foi 99% sensível e 86% específica para a amiloidose cardíaca ATTR, com falsos positivos quase exclusivamente da captação em pacientes com amiloidose cardíaca AL. É importante ressaltar que os achados combinados da captação do radiotraçador miocárdico grau 2 ou 3 na cintilografia óssea e a ausência de uma proteína monoclonal no soro ou na urina apresentaram especificidade e valor preditivo positivo para a amiloidose ATTR cardíaca de 100% (intervalo de confiança do valor preditivo positivo, 98,0–100%).<sup>42</sup> Por outro lado, uma possível influência do perfil genético da ATTR na composição das fibrilas amilóides pode estar relacionada aos achados cintilográficos. Dois tipos diferentes de fibrilas amilóides foram identificados: (tipo A e tipo B). As fibrilas do tipo B foram encontradas predominantemente em pacientes com início precoce amiloidose ATTRh com mutação V30M e em pacientes portadores da mutação Y114C, enquanto as fibrilas do tipo A foram observadas em pacientes com as outras mutações bem como com a forma selvagem ATTRwt. Conforme demonstrado em alguns estudos, a cintilografia pode ser negativa em pacientes com fibrilas amilóides tipo B e geralmente positivas em pacientes com o tipo A.<sup>43,44</sup> Pacientes com a mutação Phe84Leu ATTRh também apresentam baixa sensibilidade na cintilografia óssea para identificar o comprometimento cardíaco.<sup>44</sup>

## Biópsia Endomiocárdica

Uma abordagem diagnóstica para pacientes com suspeita de amiloidose cardíaca deve incluir testes para dosagem de proteínas monoclonais seguidas de cintilografia óssea ou biópsia. (Figura 5) Podemos observar que até 40% dos pacientes com ATTR-CA podem ter uma gamopatia monoclonal de significado desconhecido e a cintilografia óssea com tecnécio não pode afirmar um diagnóstico com 100% de especificidade. Nesse contexto de gamopatia monoclonal de significado desconhecido, devemos incluir uma biópsia de tecido de um órgão clinicamente afetado (por exemplo, biópsia endomiocárdica se o coração for clinicamente afetado), gordura abdominal ou medula óssea para o correto diagnóstico.<sup>45</sup> (Figura 6) A biópsia endomiocárdica continua sendo o padrão ouro para diagnóstico amiloidose cardíaca e é quase 100% sensível e específico se amostras de biópsia forem coletadas de vários sítios (quatro são recomendados) e, portanto deve ser realizada quando houver dúvida sobre o diagnóstico e os métodos não invasivos forem inconclusivos. O material deve ser testado para depósitos amilóides pela coloração com vermelho do Congo e a refração em verde na microscopia de luz polarizada. A identificação definitiva da proteína precursora deve ser determinada por imunohistoquímica ou pela espectroscopia de massa que é o padrão ouro para diferenciação das formas AL e ATTR.<sup>46</sup> Outras biópsias de tecidos, tais como: aspirado de gordura abdominal a sensibilidade é variável para ATTR-CM e, no caso da forma selvagem, o aspirado tecido adiposo tem uma baixa sensibilidade de apenas 15%.

## TRATAMENTO DA CARDIOMIOPATIA AMILOIDÓTICA

### Manejo da Insuficiência Cardíaca

No tratamento da Insuficiência Cardíaca seja com fração de ejeção preservada ou reduzida, o fundamental é a

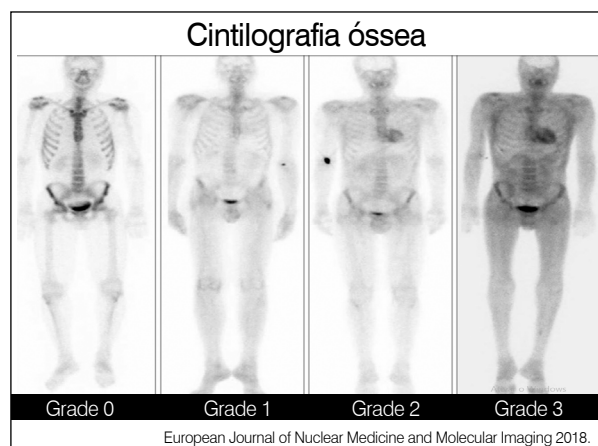


Figura 4. Escore visual semi quantitativo da Cintilografia óssea para diagnóstico Amiloidose TTR.

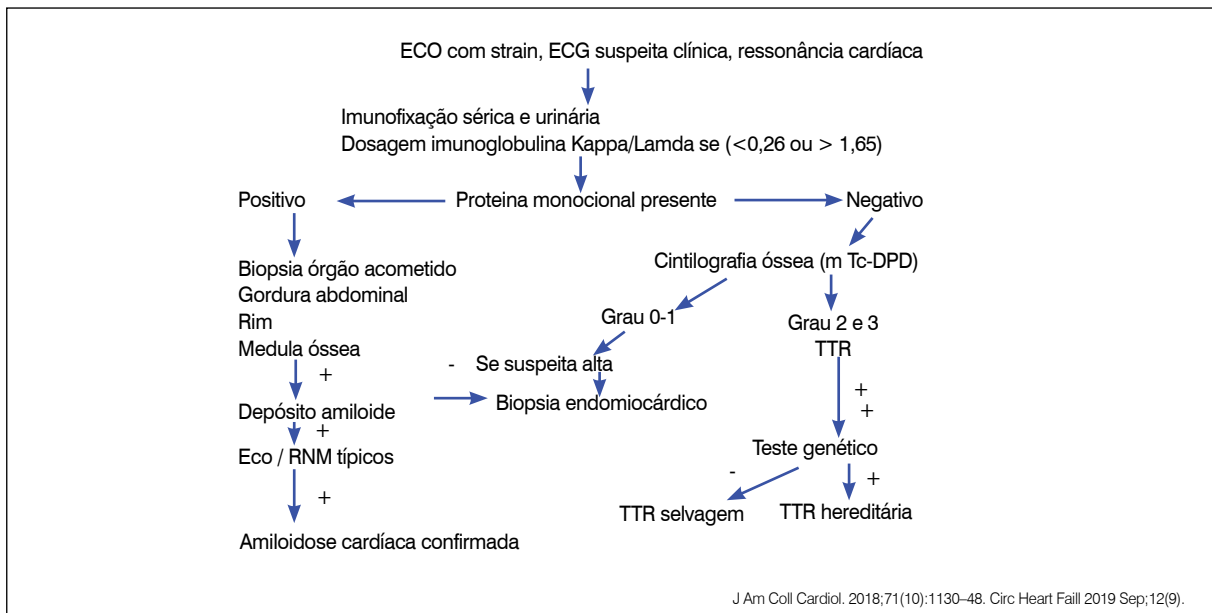


Figura 5. Fluxograma diagnóstico pacientes com Amiloidose cardíaca.

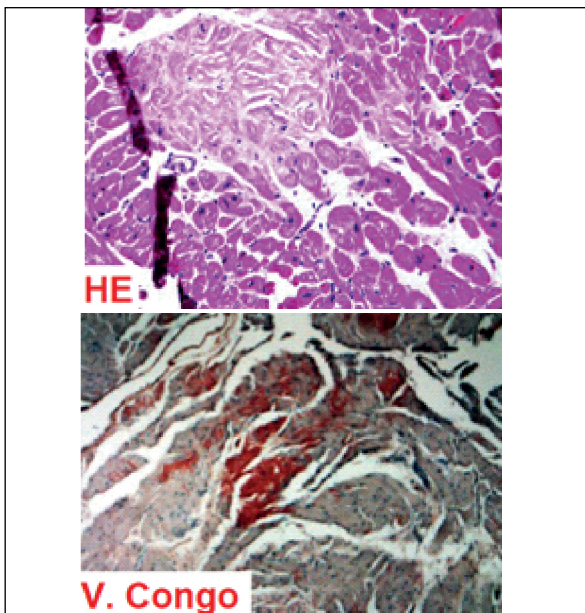


Figura 6. Amiloidose pela hematoxelina eosina e vermelho congo.

manutenção da euvolemia.<sup>22</sup> Uso de diuréticos de alça em combinação com antagonistas de aldosterona, incluindo a restrição de sódio e água podem ser necessários. Esta questão representa um grande desafio que deve ser enfrentado, já que a complacência ventricular está severamente comprometida e pequenos aumentos de volume refletem-se em aumento de pressão capilar pulmonar, e também pequenas reduções de volume, comprometem o débito cardíaco, com hipotensão sintomática e piora da função renal, o que determina uma grande labilidade no status volêmico, ora exigindo uso de diuréticos, ora hidratação. O controle do peso diário, uso de sistemas de bioimpedância como os presentes em alguns desfibriladores podem auxiliar no controle. Medidas

ecocardiográficas como o diâmetro de veia cava e o seu grau de colapso como também no doppler tecidual e mitral, a relação E/e' podem também auxiliar. Como o débito cardíaco é reduzido pela alta complacência de forma constante, com padrão diastólico restritivo, a manutenção de frequência cardíaca mais elevada até certo ponto é extremamente desejável. Alguns pacientes mantêm de base bradicardia que dificulta ainda mais a resolução da hipervolemia, devendo-se considerar o implante de marcapasso e frequência mais elevada para estes pacientes. A frequência cardíaca ideal é difícil de ser prevista, já que os pacientes com amiloidose cardíaca têm uma janela estreita de frequência cardíaca "ótima". O uso de betabloqueador e outras drogas bradicardizantes são contra-indicadas e devem ser suspensas se já estavam em uso, salvo se houver necessidade por frequências cardíacas extremamente elevadas, o que é raro ocorrer na amiloidose. Uso de antagonistas de cálcio não dihidropiridínicos, como verapamil deve ser evitado na ATTR-CM, por relatos de caso, na AL, induzirem a bloqueio atrioventricular total e choque.<sup>47</sup> Não há evidências e recomendações em diretrizes para o uso de antagonistas do sistema renina-angiotensina ou para o uso de inibidores da neprilisina na amiloidose cardíaca e estas medicações costumam ser mal toleradas por hipotensão.<sup>22</sup>

### Manuseio da Fibrilação Atrial (FA)

Séries recentes têm descrito a ocorrência de FA em 40-60% dos pacientes com o diagnóstico de Amiloidose e em praticamente 100% dos pacientes durante a evolução, mais frequente na ATTRwt-CM do que na ATTRh-CM.<sup>2,48</sup> Pode ocorrer anos antes do estabelecimento da Insuficiência Cardíaca.

Quando o paciente se apresenta com IC com fração de ejeção preservada ou reduzida e padrão restritivo, a contribuição da contração atrial ao enchimento ventricular é irrisória, devido à grande elevação da pressão diastólica final. Portanto, a ênfase à manutenção do ritmo sinusal com cardioversão e ablação pode ser indicada em casos selecionados.<sup>22</sup> Os

dados sobre resultados da ablação da FA na CA são limitados, porém quando a FA é recente ou especialmente no flutter, pode ajudar a manter o ritmo sinusal, embora com taxas de sucesso inferior aos dos pacientes sem amiloidose.<sup>49</sup> Amiodarona é o agente antiarrítmico de escolha para manutenção de ritmo sinusal e controle de arritmias ventriculares pelo seu perfil de segurança favorável, apesar de dados limitados.<sup>22</sup>

## Anticoagulação

O risco de trombo cardíaco é aumentado em todos os pacientes com ATTR-CM, mesmo em ritmo sinusal. Estudo recente observou a presença de trombo em 33% dos pacientes que fizeram ecocardiograma transesofágico para cardioversão, a maioria fazendo anticoagulação.<sup>49</sup> Embolização sistêmica e AVC podem ocorrer às vezes como a primeira manifestação clínica, geralmente por paroxismo de FA não reconhecido.<sup>22</sup> Anticoagulação em longo prazo está indicada em todos os pacientes com FA paroxística ou permanente, independente do CHADS score e é recomendado ser feito ecocardiograma transesofágico prévio à cardioversão, mesmo com o paciente fazendo anticoagulação por tempo adequado.<sup>22</sup>

## Implante de Marcapasso

Depósitos de amiloide podem ocorrer no sistema de condução levando a graus variáveis de bloqueios e bradicardia, com um percentual de pacientes necessitando implante de marcapasso definitivo.<sup>27</sup> Na ATTRh-CM outros fatores, como depósito e disfunção do sistema nervoso autônomo podem ser a causa da bradicardia. Síncopes, pré-síncopes ou palpitações podem ocorrer em consequência a doença do nó sinusal, bloqueio atrioventricular e fibrilação atrial com baixa resposta ventricular. A indicação de implante de marcapasso deve seguir as recomendações das diretrizes da *American College of Cardiology, American Heart Association/Heart Rhythm Society (ACC/AHA/HRS)*.<sup>50</sup>

Quando os pacientes evoluem mal, com hipervolemia, o aumento da frequência cardíaca programada do marcapasso pode ser usada como uma ferramenta para aumentar o débito cardíaco e aliviar os sintomas.

## Implante de Ressincronizador (CRT)

Pouquíssimas evidências suportam a indicação de CRT para pacientes com amiloidose cardíaca, visto que a maioria não apresenta o critério primordial de indicação que é o bloqueio de ramo esquerdo com duração do complexo QRS maior que 150ms. Eventos substitutos tais como melhora de classe funcional, da fração de ejeção e redução da regurgitação mitral foram observados nos poucos pacientes analisados em pequenas séries, porém faltam dados sobre hospitalizações e mortalidade.<sup>51</sup>

## Implante de Cardiodesfibrilador (CDI)

O papel do implante do CDI não é bem estabelecido na cardiomiopatia amiloidótica. Apesar de séries pequenas de casos terem demonstrados taxas de desfibrilação com sucesso, não se demonstrou até o momento, benefício de sobrevida com o uso de CDI, portanto as diretrizes atuais não recomendam o implante de cardiodesfibrilador para prevenção primária, apenas para prevenção secundária, de forma individualizada, se houver uma expectativa de vida superior a um ano.<sup>22</sup>

## Transplante (TX) Cardíaco

Para os pacientes com doença avançada, tanto por AL, ATTRh ou ATTRwt, o transplante cardíaco deve ser considerado. Como a AL é uma doença sistêmica, a pesquisa de envolvimento extracardíaco crítico deve ser feita criteriosamente.<sup>51</sup> Apesar da preocupação com a recorrência da doença, e da experiência clínica ser limitada com transplantes cardíacos na AL, dados dos EUA demonstram sobrevida pós-transplante razoável de 89% com um ano e de 76% com cinco anos.<sup>52</sup> Para os pacientes com ATTRh, se a mutação é a Val30Met (ou 50Met), o TX cardíaco pode ser combinado com transplante de fígado.

O TX cardíaco não é uma opção viável para a maioria dos pacientes com ATTR-CM em virtude de sua idade avançada e pela falta de doadores.

## Tratamento Modificador da Doença

O objetivo do tratamento específico na amiloidose é a redução significativa do depósito, diminuição da progressão da doença. e, concomitantemente, a redução da morbimortalidade dos pacientes acometidos.

## Transplante Hepático

Historicamente, foi o primeiro tratamento proposto para redução da transtirretina mutante, em estágio I, por ser o fígado o local da produção desta proteína. Está bem demonstrado que o transplante hepático reduz 95% da TTRh e afeta favoravelmente a evolução da doença, porém alguns pacientes continuam com progressão dos sintomas por depósito agora de TTR *wild-type* nos depósitos prévios por TTRh.<sup>22,53</sup> Por este motivo, além do risco da imunossupressão a longo prazo, número limitado de doadores, exclusão dos pacientes mais idosos, e com doença avançada, bem como pelo advento dos medicamentos estabilizadores e silenciadores, a indicação do TX hepático tem reduzido dramaticamente.

## Terapias específicas para o Tratamento da ATTRh e ATTRwt

Os medicamentos específicos para o tratamento da amiloidose por transtirretina podem ser divididos em três grupos: os estabilizadores da TTR, os de RNA-interferência e os de remoção dos depósitos.

**Grupo 1:** Estabilizadores da TTR: ex: tafamidis, diflunisal, AG10, tolcopone.

**Grupo 2:** Silenciadores da TTR: ex: patsiran e inotersen

**Grupo 3:** Remoção dos depósitos: ex: doxiciclina, PRX004

## TAFAMIDIS

O tafamidis, do grupo dos estabilizadores, se liga com os sítios da tiroxina da molécula da ATTR com alta afinidade e seletividade, de maneira dose dependente, diminuindo a dissociação do tetrâmero da TTR em monômeros, portanto inibindo a agregação e o depósito.

**Estudo para PAF:** estudo de 2012 demonstrou que o tafamidis meglumina lentificou a progressão da polineuropatia em pacientes portadores de ATTRh, com mutação Val30Met ou Val50Met em estágio 1 e 2, levando à aprovação deste medicamento para o tratamento de PAF por ATTRh independente

da mutação, em vários países, incluindo o Brasil, mas não nos Estados Unidos, na dose de 20mg/dia via oral, dose usada no estudo. Esta dose de tafamidis meglumina tem 12,2mg de tafamidis ácido livre, que é o componente ativo.

**Estudo para ATTR-CM:** Em 2018, foi publicado o estudo ATTR-ACT trial, estudo fase 3, que comparou o tafamidis meglumina na dose de 20 e 80mg com placebo em 441 pacientes por 30 meses com ATTRh ou ATTRwt.<sup>54</sup> A análise primária usou o método Finkelstein-Schoenfeld. O uso de tafamidis nas duas doses, foi associado com menor mortalidade de todas as causas com diferença de 13,4% na mortalidade e 32% de redução de risco relativo nas hospitalizações cardiovasculares. Isto foi traduzido num número necessário de tratar 7,5 pacientes para prevenir uma morte após 2,5 anos de tratamento. Também foi observado menor taxa de declínio no teste de caminhada de seis minutos e no Questionário de qualidade de vida de *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire score*. O benefício do tratamento foi identificado com 18 meses de uso. Tafamidis foi bem tolerado com incidência e tipos de efeitos adversos semelhantes ao placebo. Na análise de 11 subgrupos pré-especificados, o *odds ratio* favoreceu o tafamidis sobre o placebo, com exceção dos pacientes em classe funcional III no início do tratamento. Para estes últimos, a taxa de internação por doença cardiovascular foi maior entre os pacientes que tomaram tafamidis. Foi aprovado pelo FDA e pela Anvisa para o tratamento da ATTR-CM. Pela Anvisa, na dose de 80 mg/dia de tafamidis meglumina e pelo FDA (EUA), EMA (Europa) e PMDA (Japão) na dose de 61mg de tafamidis ácido livre, dose bioequivalente. A dose maior foi a aprovada para tratamento da ATTR-CM por benefício maior na mortalidade por todas as causas e redução dos peptídeos natriuréticos em relação à dose de 20mg.<sup>55</sup>

## DIFLUNISAL

Droga anti-inflamatória não hormonal que tem ação como estabilizador da molécula da TTR ao se ligar nos sítios da tiroxina. Seu uso é off-label, com efetividade na PAF e poucos dados na ATTR-CM. A dose para estabilização da TTR, 250mg 12/12hs, é inferior à dose para ação anti-inflamatória, provável causa de poucos efeitos sobre a função renal.

**Estudo para PAF:** Estudo fase III, randomizado, placebo controlado, de 130 pacientes com PAF com diversas mutações, diflunisal na dose de 250mg 12/12hs via oral foi bem tolerado e levou à melhora dos sintomas.<sup>56</sup>

**Estudo para ATTR-CM:** Estudos não cegos, de centros isolados, não randomizados têm demonstrado que o uso do diflunisal está associado a benefícios de sobrevida similar ao tafamidis em um ano, em um estudo, com efeitos adversos em uma minoria de pacientes, incluindo trombocitopenia e disfunção renal.<sup>57</sup> Devido ao seu perfil de segurança encorajador, associado com potencial eficácia e baixo custo, o diflunisal pode ser considerado para pacientes selecionados, sem disfunção renal grave (clearance < 45ml/min/1,73m<sup>2</sup>), sem plaquetopenia, sem sobrecarga de volume ou em dose elevada de diuréticos, sem evidência de recente instabilidade renal e hemodinâmica.<sup>22</sup> Complicações graves do seu uso podem ser evitados com monitorização frequente da função renal, status volêmico e monitorização de sangramento gastrointestinal, além do uso de inibidor de bomba de prótons e suspensão do uso de outros medicamentos

anti-inflamatórios.<sup>22</sup> Exames aconselhados são hemoglobina, plaquetas e função renal, uma semana após o início e repetir a cada três-seis meses.<sup>22</sup>

## PATSIRAN

O Patsiran, do grupo dos silenciadores, é um RNA de interferência acoplado a uma nanopartícula lipídica que tem como alvo o RNA mensageiro da TTR, conecta-se a ele, levando a sua degradação. Estudo fase II em pacientes com FAP a administração de patsiran levou a rápido, dose dependente e duradouro *knockdown* da TTR, tanto *wild-type* como mutante, com diminuição de cerca de até 90% da TTR circulante, na segunda dose de 0,3mg/kg EV cada três semanas.<sup>58</sup>

**Estudo para PAF:** O estudo APOLLO, fase III, randomizado, duplo cego, placebo controlado, avaliou a eficácia e segurança do Patsiran na PAF por ATTRh utilizando o escore de acometimento da neuropatia, o NIS modificado, NIS+7. Este escore combina sintomas sensoriais, motores e do sistema nervoso autônomo. 225 pacientes com ATTRh, 43% com mutação Val50met, foram randomizados 2:1 para receber patsiran, 148 pacientes, ou placebo, 77 pacientes, na dose de 0,3mg/kg cada três semanas por 18 meses intravenoso. A terapia com patsiran foi efetiva com uma diferença muito significativa no escore NIS+7. Reações relacionadas à infusão tanto leves como moderadas ocorreram em aproximadamente 20% dos pacientes que receberam patsiran e em 10% que receberam placebo e incidência similar de efeitos adversos nos dois grupos.<sup>59</sup> Estes resultados levaram à aprovação do Patsiran para tratamento de PAF pelo FDA e pela ANVISA.

**Estudo para ATTR-CM:** Apesar de ter sido um estudo para PAF, no estudo APOLLO, foi avaliado um subgrupo pré-especificado que apresentava um fenótipo misto, com PAF e ATTR-CM, com 126 pacientes, 56% do total de pacientes. Neste grupo de pacientes, o patsiran reduziu a espessura média de parede ventricular, aumentou o volume diastólico final, melhorou o *strain* longitudinal (particularmente na base) e aumentou o débito cardíaco após 18 meses, quando comparado com o placebo. Queda de NT-proBNP ocorreu com nove meses e persistiu durante todo o tempo do estudo.<sup>60</sup> Não há aprovação do uso da droga para ATTR-CM aguardando-se o estudo Apollo B que avaliará o papel do patsiran na ATTR-CM.<sup>22</sup>

## INOTERSEN

Inotersen é um oligonucleotídeo curto, antisense de 20 bases com uma sequência complementar para uma parte do RNAm da TTR. Ao se ligar ao RNAm, promove a sua degradação e, portanto, a diminuição da produção hepática da TTR.<sup>61</sup>

**Estudo para PAF:** estudo NEURO-TTR, fase III, duplo cego, randomizado, placebo controlado 2:1, avaliou eficácia e segurança do inotersen, 300mg semanal, subcutâneo em pacientes com PAF estágio 1 e 2. O objetivo primário incluiu a mudança do NIS+7 e um co-primário, alteração do Norfolk. O grupo do inotersen teve um comportamento bem melhor, na dose de 284mg por semana subcutâneo. Cinco óbitos ocorreram no grupo inotersen e nenhum no grupo placebo. Os eventos adversos mais sérios foram: glomerulonefrite 3% e trombocitopenia 3%, com uma morte associada com trombocitopenia.<sup>61</sup> Foi aprovado pela Anvisa

e pelo FDA com a estratégia de Mitigação de Risco, que inclui dosagem de plaquetas semanal e da função renal e proteinúria a cada 15 dias.

**Estudo para ATTR-CM:** Não há estudo clínico, no entanto estudo *open label* em 22 pacientes com ATTR-CM do estudo Neuro-TTR, 15 deles tinham completado 12 meses de tratamento demonstraram estabilização da doença quando avaliada por espessura de parede ventricular, massa ventricular, teste de caminhada de seis minutos e *strain* na ecocardiografia.<sup>62</sup>

## DROGAS PARA REMOÇÃO DOS DEPÓSITOS

Remoção dos depósitos de amiloide mediada por anticorpos é uma estratégia que está sendo perseguida recentemente. Todos os estudos feitos até então usando com este objetivo, não tiveram sucesso, foram suspensos precocemente por futilidade ou toxicidade. Aguardamos os resultados de um estudo que ainda está na fase 1 de estudos, o PRX004.<sup>63</sup>

## TERAPIAS ESPECÍFICAS PARA O TRATAMENTO DA AL

O objetivo do tratamento para a AL é a redução dos níveis de cadeias leves envolvidas.<sup>51,64</sup> Inicialmente, o esquema usado era a quimioterapia com melfalan e prednisona. Em seguida, o transplante autólogo de células tronco passou a ser o tratamento padrão, com excelentes e rápidos resultados para amiloidose cardíaca quando realizado antes de haver IC avançada.<sup>51</sup> Mais recentemente, para os pacientes com alto grau de tumor e ineligiáveis para o transplante por idade avançada e por IC avançada, foram propostas combinações que incluem inibidores de proteassomas como a ciclofosfamida, bortezomida e dexametasona (esquema CyBORd) ou bortezomida, melfalan e dexametasona, com resultados muito favoráveis na grande maioria dos pacientes.<sup>51</sup> Estudos randomizados comparando estas combinações com melfalan e dexametasona em pacientes com diagnóstico recente de AL estão em andamento, com resultados preliminares sugerindo melhores resultados com a adição do bortezomibe.

Ixazomib é um novo inibidor de proteassoma oral, usado em casos refratários, produz uma resposta hematológica em 52% dos casos e uma resposta do órgão em 56% dos pacientes, na dose de 4mg via oral semanal. Anticorpos monoclonais anti-CD3 como daratumumab usados em mieloma múltiplo têm sido usados em relatos de casos para amiloidose AL refratária, com boa segurança e eficácia.<sup>51</sup>

## Doxiciclina

Antibiótico que demonstrou possuir atividade inibidora da matriz metaloproteinases (MMPs), que são um conjunto de enzimas responsáveis pelo remodelamento tecidual após uma variedade de estímulos. Alguns estudos têm demonstrado que a inibição das MMPs está associada a uma diminuição da toxicidade do depósito das cadeias leves no coração.<sup>65,66</sup> Estudo retrospectivo que analisou 103 pacientes com AL-CA o uso da doxiciclina associada à quimioterapia foi associada a um aumento três vezes maior da resposta do coração e da sobrevida.<sup>66</sup>

## CONCLUSÕES

A amiloidose é uma doença de apresentação cardíaca fenotípica heterogênea e em muitos casos há sintomas sistêmicos antecedendo em anos o aparecimento das manifestações cardíacas. Dessa forma, os clínicos devem ter um alto grau de suspeição para poder direcionar os exames complementares que podem auxiliar no correto diagnóstico e um tratamento precoce direcionado não apenas nas manifestações dos sinais e sintomas decorrentes da síndrome da insuficiência cardíaca mas principalmente no tratamento da etiologia.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Edileide de Barros Correia - participação em *advisory boards* da Pfizer, Alnylam e em estudos multicêntricos da Alnylam e Ionis. Fabio Fernandes - palestras para Pfizer, Alnylam e PTC. Participação de estudos multicêntricos Pfizer, Alnylam e PTC.

## REFERÊNCIAS

- Glenner GG, Ein D, Eanes ED, Bladen HA, Terry W, Page DL. Creation of "amyloid" fibrils from Bence Jones proteins in vitro. *Science*. 1971;174:712-14.
- Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. Systemic cardiac amyloidosis: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009; 120:1203-12.
- Muchtar E, Buadi FK, Dispenzieri A, Gertz MA. Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis: From Basics to New Developments in Diagnosis, Prognosis and Therapy. *Acta Haematol*. 2016; 135:172-90.
- Maurer MS. Noninvasive Identification of ATTRwt Cardiac Amyloid: The Re-emergence of Nuclear Cardiology. *Am J Med*. 2015; 128:1275-80.
- Scully PR, Patel KP, Treibel TA, Thornton GD, Hughes R, Chada-lavada S, et al. Prevalence and outcome of dual aortic stenosis and cardiac amyloid pathology in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *Europ Heart J*. 2020 0, 1-10.
- Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola IL, Sulkava R, Hardy J, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very elderly. *Circulation*. 2017; 135:1203-12.
- Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015; 36:2585-94. [PubMed: 26224076]
- Scully PR, Treibel TA, Fontana M, Lloyd G, Mullen M, Pugliese F, et al. Prevalence of cardiac amyloidosis in patients referred for transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:463-64.
- Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, Khaliq OK, Morgenstern

R, DeLuca A, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2017; 38:2879–87.

10. Jacobson DR, Alexander AA, Tagoe C, Buxbaum JN. Prevalence of the amyloidogenic transthyretin (TTR) V122I allele in 14 333 African-Americans. *Amyloid*. 2015; 22:171–4.
11. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (light-chain) cardiac amyloidosis: a review of diagnosis and therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68:1323–41.
12. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, prognosis, and therapy of transthyretin amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2451–66.
13. Jiang X, Buxbaum JN, Kelly JW. The V122I cardiomyopathy variant of transthyretin increases the velocity of rate-limiting tetramer dissociation, resulting in accelerated amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98:14943–8.
14. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL Amyloidosis and the Heart. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(12) :1323–41
15. Arvanitis M, Simon S, Chan G, Fine D, Beardsley P, LaValley M, et al. Retinol binding protein 4 (RBP4) concentration identifies V122I transthyretin cardiac amyloidosis. *Amyloid*. 2017; 24:120–1.
16. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364:1046–60.
17. Hasserjian RP, Goodman HJ, Lachmann HJ, Muzikansky A, Hawkins PN. Bone marrow findings correlate with clinical outcome in systemic AL amyloidosis patients. *Histopathology*. 2007; 50:567–73.
18. Connors LH, Sam F, Skinner M, Salinaro F, Sun F, Ruberg FL, et al. Heart failure resulting from age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin: a prospective, observational cohort study. *Circulation*. 2016; 133:282–90.
19. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68:1014–20.
20. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1872–91.
21. Mints YY, Doros G, Berk JL, Connors LH, Ruberg FL. Features of atrial fibrillation in wildtype transthyretin cardiac amyloidosis: a systematic review and clinical experience. *ESC Heart Fail*. 2018; 5:772–9.
22. Feng D, Edwards WD, Oh JK, Chandrasekaran K, Grogan M, Martinez MW, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2007;116:2420–6.
23. Damy T, Costes B, Hagege AA, Donal E, Eicher J-C, Slama M, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J*. 2015;37:1826–34
24. Helder MR, Schaff HV, Nishimura RA, Gersh BJ, Dearani JA, Ommen SR, et al. Impact of incidental amyloidosis on the prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing septal myectomy for left ventricular outflow tract obstruction. *Am J Cardiol*. 2014; 114:1396–9.
25. Gonzalez-Lopez E, Gagliardi C, Dominguez F, Quarta CC, Moral FJH-D, Milandri A, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J*. 2017; 38:1895–904.
26. Castano A, Narotsky DL, Hamid N, Khaliq OK, Morgenstern R, DeLuca A, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2017; 38:2879–87.
27. Scully PR, Patel KP, Treibel TA, Thornton GD, Hughes R, Chandalavada S, et al. Prevalence and outcome of dual aortic stenosis and cardiac amyloid pathology in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *European Heart Journal*. 2020; 0, 1–10.
28. Fontana M, Corovic A, Scully P, Moon JC. Myocardial Amyloidosis: The Exemplar Interstitial Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(11 Pt 2):2345–56.
29. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2014;114:1089–1093.
30. Cappelli F, Vignini E, Martone R, Perlini S, Mussinelli R, Sabena A, et al. ECG Features and Arrhythmic Profile in Transthyretin Versus Light Chain Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2020;13(3):e006619.
31. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popovic ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 2012;98(19):1442–8.
32. Mesquita ET, Jorge AJL, Souza CV Junior, Andrade TR. Cardiac amyloidosis and its new clinical phenotype: heart failure with preserved ejection fraction. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1):71–8.
33. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, Kruger J, Longhi S, Ferlito M, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2014;129(18):1840–9.
34. Sun JP, Stewart WJ, Yang XS, Donnell RO, Leon AR, Felner JM, et al. Differentiation of hypertrophic cardiomyopathy and cardiac amyloidosis from other causes of ventricular wall thickening by two-dimensional strain imaging echocardiography. *Am J Cardiol*. 2009;103(3):411–5.
35. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bulluck H, Zumbo G, Knight DS, et al. Magnetic resonance in transthyretin cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(4):466–77.
36. Fontana M, Pica S, Reant P, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Bannoersad SM. Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2015;132(16):1570–9.
37. Baggiano A, Boldrini M, Martinez-Naharro A, Kotecha T, Petrie A, Rezk T, et al. Noncontrast Magnetic Resonance for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 ;13(1 Pt 1):69–80.
38. Martinez-Naharro A, Gonzalez-Lopez E, Corovic A, Mirelis JG, Baksi AJ, Moon JC, et al. High Prevalence of Intracardiac Thrombi in Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(13):1733–34.
39. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(21):2451.
40. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357–77.
41. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1076–84.
42. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404–12.
43. Treglia G, Glaudemans AWJM, Bertagna F, Hazenberg BPC, Erba PA, Giubbini R, et al. Diagnostic accuracy of bone scintigraphy in the assessment of cardiac transthyretin-related amyloidosis: a bivariate meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(11):1945–1955.
44. Musumeci MB, Cappelli F, Russo D, Tini G, Canepa M, Milandri A, et al. Low Sensitivity of Bone Scintigraphy in Detecting Phe64Leu Mutation-Related Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019; pii: S1936-878X(19)31012-5.
45. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM,

- Fontana M, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019;12(9):e006075.
46. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, Theis JD, Bergen HR 3rd., Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood*. 2009;114:4957-9.
47. Pollak A, Falk RH. Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. *Chest*. 1993;104:618-20.
48. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, Dungu J, Banyersad SM, Sattianayagam P, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000098.
49. Mints YY, Doros G, Berk JL, Connors LH, Ruberg FL. Features of atrial fibrillation in wildtype transthyretin cardiac amyloidosis: a systematic review and clinical experience. *ESC Heart Fail*. 2018;5:772-9.
50. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society *J Am Coll Cardiol* .2018;74: e51-e156
51. Macedo AV, Schwartzmann PV, Gusmão BM, Melo MDT, Coelho Filho OR. Advances in the Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Curr Treat. Options in Oncol*. 2020;21:36
52. Colvin M, Smith JM, Hadley N, Skeans MA, Carrico R, Uccellini K, et al. OPTN/SRTR 2016 annual data report: heart. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transplant Surg*. 2018;18(Suppl 1):291-362
53. Vollmar J, Schmid JC, Hoppe-Lotichius M, Barreiros AP, Azizi M, Emrich T, et al. Progression of transthyretin (TTR) amyloidosis in donors and recipients after domino liver transplantation-a prospective single-center cohort study. *Transpl Int*. 2018; 31:1207-15.
54. Maurer MM, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379:1007-1016
55. Mazen H, Thibaud D, Garcia-Pavia P, Judge DP, Merlini G, et al. Efficacy and Safety of Tafamidis Doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT). *Journal of Cardiac Failure*. 2019; 25 (8):S77-S78.
56. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310:2658-67
57. Rosenblum H, Castano A, Alvarez J, Goldsmith J, Helmke S, Maurer MS. TTR (transthyretin) stabilizers are associated with improved survival in patients with TTR cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2018;11: e004769
58. Suhr OB, Coelho T, Buades J, Pouget J, Conceição I, Berk J, et al. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015; 10:109.
59. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018; 379:11-21.
60. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, González-Duarte A, Maurer MS, et al. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Circulation*. 2019; 139:431-43.
61. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):22-31.
62. Benson MD, Dasgupta NR, Rissing SM, Smith J, Feigenbaum H. Safety and efficacy of a TTR specific antisense oligonucleotide in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Amyloid*. 2017; 24:219-25.
63. Galant NJ, Bugyei-Twum A, Rakhit R, Walsh P, Sharpe S, Arslan PE, et al. Substoichiometric inhibition of transthyretin misfolding by immune-targeting sparsely populated misfolding intermediates: a potential diagnostic and therapeutic for TTR amyloidosis. *Sci Rep*. 2016; 6:25080.
64. Quagliato PC, Segundo Neto Elry MV, Assef JA, Barretto RBM, Correia EB, Neto FS, et al. O que há de Novo na Amiloidose Cardíaca? *Arq Bras Cardiol: Imagem Cardiovasc*. 2018;31(3):198-203
65. Biolo A, Ramamurthy S, Connors LH, O'Hara CJ, Meier-Ewert HK, Soo Hoo PT, et al. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in cardiac amyloidosis: relationship to structural, functional myocardial changes and to light chain amyloid deposition. *Circ Heart Fail*. 2008;1(4):249-57.
66. Wechalekar A, Whelan C. Encouraging impact of doxycycline on early mortality in cardiac light chain (AL) amyloidosis. *Blood Cancer J*. 2017;7(3):e546.