



Amiloidose cardíaca

Cardiac amyloidosis

Amiloidosis cardíaca

Mariana Zamprogno da Costa¹, Bárbara Pires de Mello Barenco¹, Bettina Pires de Mello Barenco¹, Emílio Conceição de Siqueira¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características da Amiloidose Cardíaca (AC). **Revisão bibliográfica:** A amiloidose cardíaca resulta de oligômeros amiloides circulantes citotóxicos e fibrilas amiloides que distorcem a estrutura do tecido cardíaco, resultando em espessamento e enrijecimento das paredes ventriculares com insuficiência cardíaca e disfunção condutiva. Existem duas proteínas amiloidogênicas responsáveis por mais de 95% dos acometimentos cardíacos: a amiloidose por cadeia leve (AL) e a amiloidose por transtirretina (ATTR) que se subdivide na forma hereditária (ATTRm) ou adquirida (ATTRwt). Enquanto a AL resulta da produção excessiva de cadeias leves de anticorpos que se dobram incorretamente e se depositam nos tecidos, a ATTR é causado pela deposição extracelular de monômeros de transtirretina mal dobrados. **Considerações finais:** A amiloidose cardíaca é considerada uma causa rara, mas subdiagnosticada de cardiomiopatia restritiva que se não tratada tem curta sobrevida para as suas duas proteínas desencadeantes. Nesse sentido, deve-se ter alta suspeição para AC em pacientes com IC com fração de ejeção preservada, hipertrofia ventricular esquerda inexplicável e envolvimento de órgãos sistêmicos, podendo ser diagnosticada de forma não invasiva por ecocardiografia, ressonância magnética cardíaca ou cintilografia nuclear.

Palavras-chave: Amiloidose, Amiloidose de Cadeia Leve de Imunoglobulina, Doenças do coração.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Cardiac Amyloidosis (CA). **Bibliographic review:** Cardiac amyloidosis results from circulating cytotoxic amyloid oligomers and amyloid fibrils that distort the structure of cardiac tissue, resulting in thickening and stiffening of the ventricular walls with heart failure and conductive dysfunction. There are two amyloidogenic proteins responsible for more than 95% of cardiac involvement: light chain amyloidosis (AL) and transthyretin amyloidosis (ATTR), which is divided into hereditary (ATTRm) or acquired (ATTRwt) forms. While AL results from the excessive production of antibody light chains that misfold and deposit in tissues, ATTR is caused by the extracellular deposition of misfolded transthyretin monomers. **Final considerations:** Cardiac amyloidosis is considered a rare but underdiagnosed cause of restrictive cardiomyopathy that, if left untreated, has a short survival for its two trigger proteins. In this sense, CA should be highly suspected in patients with HF with preserved ejection fraction, unexplained left ventricular hypertrophy and involvement of systemic organs, which can be diagnosed non-invasively by echocardiography, cardiac magnetic resonance or nuclear scintigraphy.

Keywords: Amyloidosis, Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis, Heart diseases.

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras-RJ.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características de la Amiloidosis Cardíaca (AC). **Revisión bibliográfica:** La amiloidosis cardíaca resulta de la circulación de oligómeros de amiloide citotóxicos y fibrillas de amiloide que distorsionan la estructura del tejido cardíaco, lo que produce engrosamiento y rigidez de las paredes ventriculares con insuficiencia cardíaca y disfunción conductiva. Hay dos proteínas amiloidogénicas responsables de más del 95% de la afectación cardíaca: la amiloidosis de cadena ligera (AL) y la amiloidosis por transtiretina (ATTR), que se divide en formas hereditarias (ATTRm) o adquiridas (ATTRwt). Mientras que la AL resulta de la producción excesiva de cadenas ligeras de anticuerpos que se pliegan incorrectamente y se depositan en los tejidos, la ATTR es causada por el depósito extracelular de monómeros de transtiretina mal plegados.

Consideraciones finales: La amiloidosis cardíaca se considera una causa rara pero infradiagnosticada de miocardiopatía restrictiva que, si no se trata, tiene una supervivencia corta para sus dos proteínas desencadenantes. En este sentido, la AC debe ser altamente sospechada en pacientes con IC con fracción de eyección conservada, hipertrofia ventricular izquierda inexplicada y afectación de órganos sistémicos, que pueden ser diagnosticados de forma no invasiva mediante ecocardiografía, resonancia magnética cardíaca o gammagrafía nuclear.

Palabras clave: Amiloidosis, Amiloidosis de cadena ligera por inmunoglobulina, Enfermedades del corazón.

INTRODUÇÃO

A amiloidose refere-se a um grupo de doenças sistêmicas causadas pelo acúmulo extracelular de agregados proteicos insolúveis e mal dobrados em vários órgãos. Os tipos de amiloidose que são comumente associados ao envolvimento cardíaco são amiloidose de cadeia leve de imunoglobulina monoclonal adquirida (AL), amiloidose de transtiretina tipo selvagem ou adquirida (ATTRwt) e amiloidose de transtiretina hereditária (ATTRm). Nesse contexto, a amiloidose cardíaca (AC) é uma doença rara e progressiva resultante do acúmulo de proteínas no músculo cardíaco (STERN LK e PATEL J, 2022; PREGENZER-WENZLER A, et al., 2020).

A cardiomiopatia induzida por amiloide resulta de oligômeros amiloides circulantes citotóxicos e fibrilas amiloides que distorcem a estrutura do tecido cardíaco, resultando em espessamento e enrijecimento das paredes ventriculares com conseqüente insuficiência cardíaca e disfunção condutiva (ZADOK OBI e KORNOWSKI R, 2020; KITTLESON MM, et al., 2020; ASH S, et al., 2021).

A AC pode ser diagnosticada de forma não invasiva por ecocardiografia, ressonância magnética cardíaca ou cintilografia nuclear. A biópsia endomiocárdica pode ser necessária no caso de achados de imagem duvidosos ou dados discordantes. O tratamento visa aliviar os sintomas congestivos e das arritmias subjacentes, além de visar o processo amiloidogênico (SIDDIQI OK e RUBERG FL, 2018).

A AC é considerada uma causa subdiagnosticada de cardiomiopatia restritiva (CHACKO L, et al., 2019). Nesse contexto, torna-se essencial o conhecimento acerca dessa doença, a fim de propiciar adequado diagnóstico e tratamento efetivo dos sintomas e da etiologia da AC. O objetivo do estudo foi analisar as características da Amiloidose Cardíaca.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição e epidemiologia

A amiloidose consiste em uma doença que acomete múltiplos sistemas, ocasionada pela deposição de proteínas fibrilares insolúveis nos tecidos, os quais que perdem sua conformação, levando à disfunção de vários órgãos, incluindo o coração (SIMÕES MV, et al., 2020; GARCIA-PAVIA P, et al., 2021; POVAR-ECHEVERRÍA M, et al., 2020). O amilóide é uma proteína fibrilar insolúvel em água que é rica em uma estrutura de folha β . A proteína precursora de amilóide causa distúrbios de dobramento e polimeriza, acumula-se e agrega-se como fibras insolúveis (SAITO Y, et al., 2021).

Existem mais de 30 tipos de proteínas amiloidogênicas, das quais duas são responsáveis por mais de 95% dos acometimentos cardíacos: a amiloidose por cadeia leve (AL), que está associada à produção monoclonal de imunoglobulinas em decorrência de discrasia dos plasmócitos; e a amiloidose por transtirretina (ATTR), proteína transportadora de retinol e tiroxina produzida no fígado, a qual pode ser secundária a sua mutação ou hereditária (ATTRm) ou adquirida (ATTRwt), que ocorre devido a alterações pós-transcricionais e de chaperonas, relacionadas ao envelhecimento (SIMÕES MV, et al., 2020). A minoria dos casos de CA (<5%) é atribuída a amiloide A, apolipoproteína AI ou peptídeo natriurético de cadeia pesada ou atrial (ANP). Tanto a AL quanto a ATTR compartilham semelhanças cardíacas estruturais com a marca registrada do espessamento biventricular e biatrial difuso (ZADOK OBI e KORNOWSKI R, 2020).

Enquanto a AC AL resulta da produção excessiva de cadeias leves de anticorpos que se dobram incorretamente e se depositam nos tecidos, a ATTR é causado pela deposição extracelular de monômeros de transtirretina mal dobrados (HARTNETT J, et al., 2021).

Embora considerada uma doença rara, dados recentes sugerem que a AC é subestimada como causa de doenças ou síndromes cardíacas comuns. Avanços recentes em imagens cardíacas, estratégias diagnósticas e terapias melhoraram o seu reconhecimento (STERN LK e PATEL J, 2022; GIANCATERINO S, et al., 2020).

Fisiopatologia da AC por cadeia leve

A causa subjacente da amiloidose AL é geralmente uma pequena população de células B clonais ou plasmócitos, enquanto apenas cerca de 10% dos pacientes têm mieloma múltiplo evidente ou, em casos raros, um linfoma de células B secretor ativo. Em aproximadamente 70% dos casos de amiloidose AL, a expressão da cadeia leve lambda pode ser encontrada. A disfunção cardíaca observada na amiloidose AL é atribuída à deposição intersticial das cadeias leves de imunoglobulinas, mas também à sua toxicidade direta. As cadeias leves livres amiloidogênicas podem induzir nos miócitos uma disfunção lisossomal, estresse oxidativo, apoptose e desregulação das vias de transdução de sinalização da Mitogen-Activated Protein (MAP) quinase e autofagia. Esses achados sugerem que os efeitos citotóxicos intracelulares diretos das cadeias leves de imunoglobulinas são, pelo menos parcialmente, responsáveis pela rápida progressão da doença e mau prognóstico (CHACKO L, et al., 2019; YILMAZ A, et al., 2021).

Fisiopatologia da AC por Transtirretina

A transtirretina (TTR) é uma proteína transportadora de retinol e hormônio tireoidiano sintetizada pelo fígado, que circula como um tetrâmero estável. A transtirretina mostra uma tendência para formar fibrilas amilóides quando os tetrâmeros se dissociam em monômeros TTR. A proteína de ligação ao holoretinol (RBP) se liga e estabiliza a TTR tetramérica, sugerindo que baixas concentrações de RBP podem ser um fator de risco para cardiomiopatia ATTR. A clivagem dos tetrâmeros de TTR em monômeros amiloidogênicos suscetíveis à agregação é, portanto, considerada uma etapa determinante da velocidade na formação de amiloide. A desestabilização de tetrâmeros e o acúmulo de monômeros de TTR são consequência de mutações genéticas na *transtirretina* (ATTRm) ou, se ausente, estão associados a processos relacionados à idade que são apenas parcialmente compreendidos (ATTRwt) (YILMAZ A, et al., 2021; MAURER MS, et al., 2019; YAMAMOTO H e YOKOCHI T, 2019; GONZÁLEZ- LÓPEZ E, et al., 2017).

Quadro Clínico

O amilóide pode se depositar em qualquer estrutura cardíaca, incluindo o endocárdio, válvulas, miocárdio, epicárdio e pericárdio parietal. A principal patologia na amiloidose cardíaca é o espessamento e enrijecimento biventricular causando uma cardiomiopatia restritiva com disfunção diastólica (ASH S, et al., 2021). Contração prejudicada, condução atrioventricular prejudicada, fibrilação atrial e arritmia letal também são observadas na amiloidose cardíaca (SAITO Y, et al., 2021).

A dispnéia aos esforços é um sintoma comum de AC; no entanto, alguns pacientes podem apresentar mais sintomas de insuficiência cardíaca do lado direito, como edema de membros inferiores e ascite. Fadiga e fraqueza estão relacionadas ao baixo débito cardíaco e muitas vezes atribuídas a sintomas inespecíficos do envelhecimento (DONNELLY JP e HANNA M, 2017).

Pacientes com AC atendem à definição de insuficiência cardíaca com fração de ejeção (FE) preservada, que engloba sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, disfunção diastólica e FE $\geq 50\%$. No entanto, mesmo que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE) medida esteja preservada ou mesmo na faixa de referência normal, o volume sistólico e o débito cardíaco são reduzidos devido a um volume diastólico final do VE diminuído e função diastólica do VE prejudicada. De fato, a característica fisiopatológica da AC é a disfunção diastólica, enquanto a disfunção sistólica ventricular geralmente é aparente em estágios mais avançados e avançados da doença (ZADOK OBI e KORNOWSKI R, 2020).

A infiltração amilóide dos ventrículos resulta em paredes ventriculares rígidas com baixa complacência e pressões de enchimento elevadas. Tanto a AL quanto o ATTR demonstram o aparecimento de hipertrofia concêntrica, embora um subgrupo de pacientes com CA (particularmente ATTR) possa apresentar hipertrofia septal assimétrica mimetizando cardiomiopatia hipertrófica (ZADOK OBI e KORNOWSKI R, 2020; POVAR-ECHEVERRÍA M, et al., 2020).

Além da insuficiência cardíaca, estudos têm demonstrado altas taxas de arritmias, incluindo fibrilação atrial (FA), outras taquicardias supraventriculares, arritmias ventriculares e doença de condução intrínseca entre as cardiomiopatias AL e ATTR. Arritmias como essas são frequentemente altamente sintomáticas e mal toleradas em pacientes cardíacos amiloides e podem exigir tratamento rápido e individualizado. Acredita-se que os mecanismos que levam à arritmia na amiloidose cardíaca sejam multifatoriais. Demonstrou-se que a deposição de fibrila amilóide e a infiltração do miocárdio causam espessamento da parede atrial e ventricular, relaxamento prejudicado e enchimento restritivo. A pressão de enchimento elevada leva à dilatação atrial, predispondo a FA e outras arritmias atriais. Além disso, acredita-se que a deposição de amiloide nos átrios promova fibrose miocárdica e remodelação estrutural, novamente predispondo à FA (GIANCATERINO S, et al., 2020; HARTNETT J, et al., 2021).

As arritmias atriais parecem ser mais prevalentes na amiloidose cardíaca do que na população geral. As estimativas de prevalência da população variam entre o tipo de amiloidose, e a ATTRwt geral parece estar associada ao maior risco de FA comórbida (GIANCATERINO S, et al., 2020; MAURER MS, et al., 2019; TERNACLE J, et al., 2019).

Ademais, na AL, o amilóide pode se depositar dentro e/ou ao redor das pequenas arteríolas do coração, resultando na síndrome clínica de angina ou, em alguns casos, infarto do miocárdio (SIDDIQI OK e RUBERG FL, 2018).

Manifestações extra cardíacas da AC

Outros sistemas de órgãos comumente envolvidos na amiloidose AL incluem os rins (manifestando-se comumente como síndrome nefrótica), tecidos moles, trato gastrointestinal e sistema nervoso autônomo. A neuropatia periférica é relativamente comum, apresentando-se com parestesia ou disestesia tipicamente em uma distribuição de "luva e meia". A neuropatia autonômica é uma importante pista diagnóstica, manifestando-se como hipotensão ortostática, diarreia e constipação alternadas e disfunção erétil (SIDDIQI OK e RUBERG FL, 2018; MARTINEZ-NAHARRO A, et al., 2018).

Acredita-se que a amiloidose cardíaca ATTR do tipo ATTRwt seja amplamente restrita ao coração, embora ocorra deposição de tecidos moles e possa se manifestar clinicamente como síndrome do túnel do carpo bilateral, ruptura do tendão do bíceps e estenose espinhal. Em contraste, a amiloidose cardíaca ATTRm, muitas vezes também envolve o sistema nervoso periférico e autônomo, dependendo da mutação (SIDDIQI OK e RUBERG FL, 2018).

Diagnóstico

A AC deve ser suspeitada em pacientes com IC com fração de ejeção preservada, hipertrofia ventricular esquerda inexplicável e envolvimento de órgãos sistêmicos, como neuropatia, anemia, disfunção renal, sangramento e trombose, disautonomia e distúrbios da condução atrioventricular, síndrome de tunel do carpo de ambos os lados, ruptura do tendão do bíceps, hipotensão ortostática, estenose do canal vertebral, alterações digestivas e intolerância a medicações anti-hipertensivas. Apenas 20% têm sintomas cardíacos

predominantes, o envolvimento cardíaco isolado ocorre em menos de 5% dos casos, e a grande maioria tem envolvimento de mais de um órgão (MACEDO AVS, et al., 2020; SIMÕES MV, et al., 2020).

Como o espessamento da parede ventricular na amiloidose é devido à infiltração miocárdica e não à hipertrofia, as voltagens do eletrocardiograma (ECG) tendem a diminuir à medida que a doença progride. No ECG, baixas voltagens (definida como todas as derivações dos membros < 5 mm de altura) é encontrada em uma alta proporção de pacientes e está frequentemente associada a desvio extremo do eixo esquerdo ou direito. Padrões de pseudo-infarto podem ocorrer em aproximadamente 50% dos pacientes com amiloidose cardíaca AL. Além disso, o bloqueio atrioventricular pode ser observado em até 22% dos pacientes com amiloidose cardíaca. Atrasos de condução intraventricular e bloqueios de ramo também são características eletrocardiográficas comuns da amiloidose cardíaca e são mais comumente observados na ATTR (SIDDIQI OK e RUBERG FL, 2018; MARTINEZ-NAHARRO A, et al., 2018; DORBALA S, et al., 2020).

A marca clássica da AC é a combinação de baixa voltagem no ECG e aumento da espessura da parede do ventrículo esquerdo (VE) no ecocardiograma. No ecocardiograma, a espessura da parede do VE superior a 12 mm (6 mm a 10 mm é normal) na ausência de hipertensão deve levantar suspeita de CA. Além disso, no ecocardiograma, pode haver espessamento das paredes atriais, valvas atrioventriculares, deposição intramural do ventrículo esquerdo com aumento da espessura miocárdica, sinais de disfunção diastólica e redução da função longitudinal do VE em estágio subclínico. Os diagnósticos diferenciais incluem cardiomiopatia hipertrófica, estenose valvar aórtica, insuficiência renal crônica avançada e outras cardiomiopatias infiltrativas (HOTTA VT, et al., 2020; DONNELLY JP e HANNA M, 2017). A troponina-T cardíaca, outro indicador confiável de morte de cardiomiócitos, é um indicador prognóstico negativo útil na amiloidose cardíaca AL e ATTR.

O peptídeo natriurético tipo B (BNP) e o proBNP N-terminal (NT-proBNP) estão elevados em todos os casos de insuficiência cardíaca, mas podem estar desproporcionalmente elevados na amiloidose cardíaca devido à compressão direta dos cardiomiócitos e estresse causado por pressões de enchimento elevadas. Assim, podem ser úteis na detecção de envolvimento cardíaco na amiloidose sistêmica ou na avaliação da gravidade da doença. A troponina-T cardíaca (cTnT), outro indicador confiável de morte de cardiomiócitos, é um indicador prognóstico negativo útil na amiloidose cardíaca AL e ATTR (HOTTA VT, et al., 2020; DONNELLY JP e HANNA M, 2017; ASH S, et al., 2021).

Simões MV, et al. (2020) descreve que: *“a ressonância magnética cardíaca possui alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico, sendo utilizada com o intuito de diferenciar a AC de outras miocardiopatias”*. Ainda, de acordo com o autor: *“A deposição amiloide no miocárdio determina incremento do volume de distribuição do contraste paramagnético nas regiões do miocárdio, no local onde os cardiomiócitos são substituídos ou deslocados por fibrose ou inflamação, cursando com padrão de realce tardio (RT) mais comumente subendocárdico difuso e circunferencial do VE”* (SIMÕES MV, et al., 2020).

A cintilografia com pirofosfato de tecnécio (PYP scan) é um estudo de imagem nuclear que detecta a transtirretina cardíaca e pode ser usado (em conjunto com outras investigações clínicas) para diagnosticar a amiloidose ATTR. Devido à sua natureza menos invasiva em relação às biópsias cardíacas, esse método é o preferido, embora envolva exposição à radiação ionizante. As varreduras PYP requerem a injeção de um radiotraçador (Tecnécio Pirofosfato, conhecido como TC-PYP) na circulação venosa. Outros traçadores como Tc-DPD e Tc-HMDP também são usados, mas são menos comuns. Uma vez injetado, o radiotraçador se liga às fibrilas amilóides ATTR (ASH S, et al., 2021).

Embora a biópsia seja um método valioso para obter tecido para confirmar a infiltração amiloide, a coloração com vermelho Congo, que identifica a infiltração amiloide como birrefringência verde-maçã típica usando luz polarizada, não diferencia os dois tipos relevantes de AC. Embora a biópsia cardíaca seja mais provável de revelar depósitos de amiloide em casos com envolvimento cardíaco, o tecido pode ser obtido de outros locais, como gordura abdominal, medula óssea e rim. Nesse cenário, a imuno-histoquímica e a espectrometria de massa podem ser usadas. A aspiração de gordura é um procedimento mais simples do que a biópsia endomiocárdica. Embora seu desempenho seja limitado na ATTR, pode ser adequado no AL, pois 84% dos pacientes apresentam resultado positivo (MACEDO AVS, et al., 2020).

Amiloidose cardíaca e formação de trombos

A AC tem sido associada a um alto risco de trombo intracardíaco, acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em comparação com a população geral. A infiltração amiloide miocárdica envolvendo os átrios direito e esquerdo tem sido sugerida como um mecanismo fisiopatológico que leva à redução da contratilidade atrial, estase sanguínea, disfunção endotelial e hipercoagulabilidade relativa predispondo à formação de trombos. Estudos recentes mostraram que a presença de FA na amiloidose cardíaca parece acarretar um risco ainda maior de trombo intracardíaco e maior risco de acidente vascular cerebral (GIANCATERINO S, et al., 2020; HARTNETT J, et al., 2021).

Estudos de autópsia e ecocardiográficos relataram achados de trombos intracardíacos em até 33% dos pacientes com amiloidose cardíaca. Trombos foram encontrados predominantemente nos átrios direito e esquerdo e apêndices atriais, e 30% a 40% dos pacientes com trombo intracardíaco tinham mais de um trombo. Dos subtipos, amiloidose AL parece estar associado ao maior risco de trombo intracardíaco (GIANCATERINO S, et al., 2020).

Tratamento da amiloidose cardíaca

Os cuidados de suporte de pacientes com amiloidose cardíaca abrangem diferentes aspectos clínicos, incluindo tratamento de insuficiência cardíaca, arritmias, distúrbios de condução e tromboembolismo (GARCIA-PAVIA P, et al., 2021; ÇAVUSOGLU Y, et al., 2019).

O tratamento específico da amiloidose AL cardíaca deve ser realizado por equipes multidisciplinares envolvendo especialistas em oncohematologia e cardiologia e, sempre que possível, os pacientes devem ser encaminhados para centros especializados. Pacientes com amiloidose AL não só têm uma malignidade hematológica, mas também o envolvimento de múltiplos órgãos os torna particularmente frágeis e suscetíveis à toxicidade do tratamento. As abordagens terapêuticas dependem da avaliação de risco que é definida em muitas circunstâncias pelo grau de envolvimento cardíaco e a resposta cardíaca depende também da resposta hematológica (GARCIA-PAVIA P, et al., 2021).

Na AC ATTR, as estratégias para terapias modificadoras da doença visam várias etapas ao longo do processo de produção de amiloide, incluindo silenciamento de genes para evitar a produção de TTR de hepatócitos (patisiran e inotersen), estabilização de TTR (Diflunisal) para evitar a dissociação de tetrâmeros de TTR, anticorpos anti-TTR, inibição de agregação de oligômeros de TTR e degradação de fibrilas ATTR com o objetivo de reverter o processo da doença, restaurar a função cardíaca e, conseqüentemente, melhorar a morbimortalidade. Se não tratada, a sobrevida varia de menos de seis meses para AC AL e de três a cinco anos para a ATTR (MACEDO AVS, et al., 2020; STERN LK e PATEL J, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A amiloidose cardíaca é considerada uma causa rara, mas subdiagnosticada de cardiomiopatia restritiva que se não tratada tem curta sobrevida para as suas duas proteínas desencadeantes. Nesse sentido, deve-se ter alta suspeição para AC em pacientes com IC com fração de ejeção preservada, hipertrofia ventricular esquerda inexplicável e envolvimento de órgãos sistêmicos, podendo ser diagnosticada de forma não invasiva por ecocardiografia, ressonância magnética cardíaca ou cintilografia nuclear.

REFERÊNCIAS

1. ASH S, et al. Cardiac amyloidosis-A review of current literature for the practicing physician. Clin Cardiol, 2021; 44(3): 322-331.
2. BARBOSA-FERREIRA JM, OLIVEIRA AA. Utilidade de Biomarcadores na Suspeita de Amiloidose Cardíaca: Oportunidade para Diagnóstico mais Frequente e Precoce. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2022; 119(2): 223-224.
3. ÇAVUSOGLU Y, et al. Cardiac amyloidosis: Recent advances in the diagnosis and therapy. Turk Kardiyol Dern Ars, 2019; 47(2): 1-34.

4. CHACKO L, et al. Cardiac Amyloidosis: Updates in Imaging. *Curr Cardiol Rep*, 2019; 21(9): 108.
5. DONNELLY JP, HANNA M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med*, 2017; 84(12): 12-26.
6. DORBALA S, et al. How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020; 13(6): 1368-1383.
7. GARCIA-PAVIA P, et al. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail*, 2021; 23(4): 512-526.
8. GIANCATERINO S, et al. Management of Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol*, 2020; 6(4): 351-361.
9. GONZÁLEZ- LÓPEZ E, et al. Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Progress and Hope. Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2017; 70(11): 991-1004.
10. HARTNETT J, et al. Electrophysiological Manifestations of Cardiac Amyloidosis: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*, 2021; 3(4): 506-515.
11. HOTTA VT, et al. Cardiac amyloidosis: non-invasive diagnosis. *Rev Assoc Med Bras*, 2020; 66(3): 345-352.
12. KITTLESON MM, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2020; 142(1): 7-22.
13. MACEDO AVS, et al. Advances in the Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Curr Treat Options Oncol*, 2020; 21(5): 36.
14. MARTINEZ-NAHARRO A, et al. Cardiac amyloidosis. *Clin Med (Lond)*, 2018; 18(2): 30-35.
15. MAURER MS, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*, 2019; 12(9): e006075.
16. POVAR-ECHEVERRÍA M, et al. Cardiac amyloidosis: a review of a series of cases. *Arch Cardiol Mex*, 2020; 90(3): 259-265.
17. PREGENZER-WENZLER A, et al. Utility of Biomarkers in Cardiac Amyloidosis. *JACC Heart Fail*, 2020; 8(9): 701-711.
18. SAITO Y, et al. Molecular Mechanisms of Cardiac Amyloidosis. *Int J Mol Sci*, 2021; 23(1): 25.
19. SIDDIQI OK, RUBERG FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med*, 2018; 28(1): 10-21.
20. SIMÕES MV, et al. Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: Novos Paradigmas na Amiloidose Cardíaca. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2020; 115(5): 945-948.
21. STERN LK, PATEL J. Cardiac Amyloidosis Treatment. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*, 2022; 18(2): 59-72.
22. TERNACLE J, et al. Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*, 2019; 74(21): 2638-2651.
23. YAMAMOTO H, YOKOCHI T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Fail*, 2019; 6(6): 1128-1139.
24. YILMAZ A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol*, 2021; 110(4): 479-506.