



Atualizações sobre amiloidose cardíaca

Updates on cardiac amyloidosis

Actualizaciones sobre amiloidosis cardíaca

Luciana Gonçalves de Oliveira¹, Raianny de Sousa¹, Marcus Vinicius Henriques Brito¹, Joao Vitor Dias Pereira¹, Wander Ricardo Quadros da Silva¹, Ana Karoline Brito de Oliveira¹, Anderson Bentes de Lima¹.

RESUMO

Objetivo: Revisar as principais informações atualizadas quanto à fisiopatologia, diagnóstico e terapia modificadora da doença da amiloidose cardíaca. **Métodos:** Revisão de literatura do tipo integrativa publicada no período de 2019 a 2024, contemplando estudos disponíveis nas línguas inglesa e portuguesa. **Resultados:** Foram identificados, nas bases de dados, 5.880 artigos relacionados ao tema, dos quais, desses, 32 foram selecionados para a extração de dados e a discussão dos resultados obtidos. **Considerações finais:** Muitos avanços recentes têm sido alcançados no diagnóstico e na terapia modificadora da doença da amiloidose cardíaca. Por exemplo, a cintilografia óssea emergiu como uma ferramenta crucial para o diagnóstico precoce e não invasivo dessa condição médica. Além disso, tratamentos moduladores da doença, como Tafamidis e Bortezomibe, têm alterado de forma significativa a perspectiva para os pacientes com amiloidose cardíaca, o que pode proporcionar uma melhor qualidade de vida, além de uma maior expectativa de vida para esses indivíduos.

Palavras-chave: Amiloidose Cardíaca, Diagnóstico, Tratamentos.

ABSTRACT

Objective: To review the latest updated information regarding the pathophysiology, diagnosis, and disease-modifying therapy of cardiac amyloidosis. **Methods:** An integrative literature review of studies published between 2019 and 2024, including articles available in English and Portuguese. **Results:** A total of 5,880 articles related to the topic were identified in the databases, of which, among these, 32 were selected for data extraction and discussion of the obtained results. **Final considerations:** Many recent advances have been achieved in the diagnosis and disease-modifying therapy of cardiac amyloidosis. For example, bone scintigraphy has emerged as a crucial tool for the early and noninvasive diagnosis of this medical condition. Additionally, disease-modifying treatments such as Tafamidis and Bortezomib have significantly changed the perspective for patients with cardiac amyloidosis, which may provide a better quality of life, as well as a greater life expectancy for these individuals.

Keywords: Cardiac Amyloidosis, Diagnosis, Treatments.

RESUMEN

Objetivo: Revisar la información más actualizada sobre la fisiopatología, el diagnóstico y la terapia modificadora de la enfermedad de amiloidosis cardíaca. **Métodos:** Revisión de literatura de tipo integrativa publicada en el período de 2019 a 2024, incluyendo estudios disponibles en los idiomas inglés y portugués. **Resultados:** Se identificaron en las bases de datos 5.880 artículos relacionados con el tema, de los cuales, de estos, 32 fueron seleccionados para la extracción de datos y la discusión de los resultados obtenidos. **Consideraciones finales:** Se han logrado muchos avances recientes en el diagnóstico y la terapia

¹ Universidade do Estado do Pará (UEPA), Marabá - PA.

modificadora de la enfermedad de amiloidosis cardíaca. Por ejemplo, la gammagrafía ósea ha surgido como una herramienta crucial para el diagnóstico temprano y no invasivo de esta condición médica. Además, tratamientos moduladores de la enfermedad, como Tafamidis y Bortezomib, han cambiado significativamente la perspectiva de los pacientes con amiloidosis cardíaca, lo que puede proporcionar una mejor calidad de vida, además de una mayor expectativa de vida para estos individuos.

Palabras clave: Amiloidosis Cardíaca, Diagnóstico, Tratamientos.

INTRODUÇÃO

A amiloidose cardíaca (AC) é uma condição complexa e progressiva caracterizada pela deposição anormal de fibrilas de proteína amiloide no tecido cardíaco, resultando em disfunção cardíaca significativa.¹ Essa patologia pode ser causada por diferentes tipos de amiloidose, incluindo amiloidose de cadeia leve (AL) e amiloidose relacionada à transtirretina (ATTR), com implicações distintas em termos de diagnóstico e tratamento (SIMÕES MV, et al., 2021; MESQUITA ET, et al., 2017). De forma geral a amiloidose cardíaca apresenta uma variedade de manifestações clínicas, incluindo perda ponderal, fadiga, dispneia, edema e insuficiência cardíaca congestiva. Dessa forma, muitas vezes representa um desafio diagnóstico devido à sua semelhança com outras condições cardíacas (SIMÕES MV, et al., 2021).

Anteriormente, a amiloidose por transtirretina hereditário (ATTRv) era considerada principalmente de relevância neurológica, enquanto a amiloidose por transtirretina do tipo selvagem (ATTRwt) era associada predominantemente a manifestações sistêmicas. Essa distinção era atribuída à prevalência de sintomas neurológicos, como neuropatias, relatados em casos de amiloidose ATTRv. Por outro lado, a amiloidose ATTRwt sempre foi reconhecida como a principal causa de cardiomiopatia. No entanto, com o recente avanço no entendimento da doença e o desenvolvimento de modalidades diagnósticas não invasivas, a amiloidose ATTRv também tem sido implicada como causa de cardiomiopatia.

Apesar desses progressos, ainda há um grande número de casos de amiloidose ATTR não diagnosticados (SIMÕES MV, et al., 2021; MESQUITA ET, et al., 2017). Nos últimos anos, avanços significativos têm sido feitos no entendimento da fisiopatologia, diagnóstico precoce e opções terapêuticas para a amiloidose cardíaca, proporcionando novas perspectivas para o manejo clínico dessa doença debilitante. Dessa forma, a presente revisão teve como objetivo revisar as principais informações atualizadas quanto fisiopatologia, diagnóstico e terapia modificadora da doença da amiloidose cardíaca.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão da literatura integrativa, realizada nas etapas seguintes:

Pergunta norteadora e critérios de inclusão

Primeira etapa consistiu na seleção de uma pergunta de pesquisa norteadora: “Quais as evidências mais atualizadas em relação à fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da amiloidose cardíaca?”. Foram determinados critérios de inclusão: artigos científicos dos últimos 5 anos; produções com acesso livre; artigos na língua inglesa ou portuguesa. Foram determinados critérios de exclusão: monografias; editoriais de revistas; cartas ao editor; relatos de casos; resumos de anais; artigos anteriores ao ano de 2019; produções em língua diferente do inglês e/ou português; estudos com acesso restrito e/ou pago.

Estratégia de busca

Foram realizadas as buscas nas bases de dados PUBMED, BVS (LILACS) e Cochrane Library no ano de 2024. Foi montada uma estratégia de busca com os termos Mesh para a base de dados PUBMED: #1 “Cardiac amyloidosis” OR “Hereditary Amyloidosis, Transthyretin-Related” OR “Transthyretin Amyloidosis” OR “hereditary transthyretin amyloidosis” OR “Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis” OR “amyloidcardiomyopathy” AND #2 “Diagnosis”[Mesh] OR “diagnosticimaging” [Subheading] OR “diagnosis” [Subheading]#1 AND #3 Therapeutics OR Treatments#1 AND #4 Pathophysiology. A mesma estratégia foi utilizada na base de dados Cochrane Library e para a base de dados BVS foram feitas adaptações com os termos do Decs.

Seleção de artigos e Extração de dados

Inicialmente os artigos foram exportados para o QCRI Rayyan para a remoção de duplicatas e seleção de dados por meio da leitura de títulos e resumos (OUZZANI M. et al., 2016). Os artigos selecionados foram lidos na íntegra e escolhidos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão do presente estudo. O processo de seleção de dados foi explicitado na Figura 1. Após a seleção dos artigos foi realizada extração de dados por meio de planilhas no programa Microsoft Excel®. Foram coletados dados de caracterização dos artigos: autor, ano, país de realização do estudo, objetivo do estudo, metodologia e principais achados do estudo.

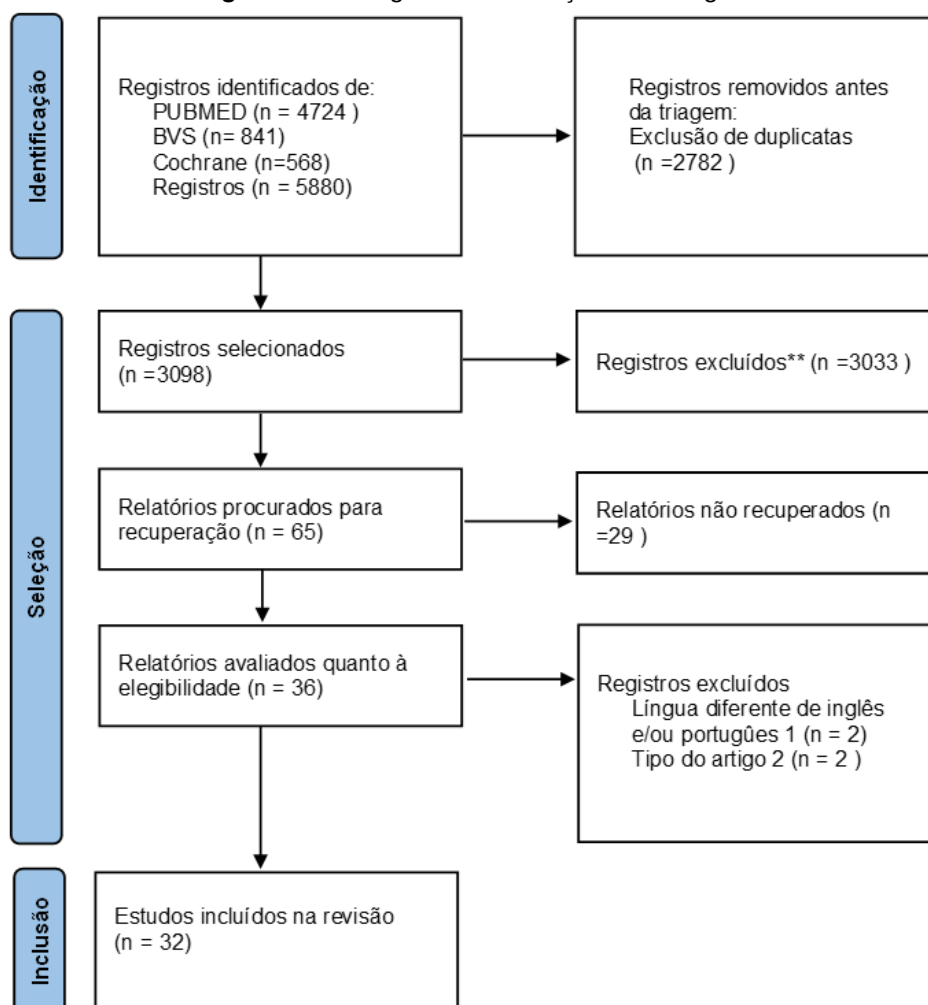
Análise crítica dos achados e discussão dos resultados

Após sumarização das características metodológicas dos estudos, os dados foram categorizados e discutidos segundo o conteúdo do estudo quanto à fisiopatologia, técnicas diagnósticas e tratamentos modificadores de doenças.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados inicialmente 5.880 artigos, dos quais 32 foram incluídos na revisão, conforme (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma da Seleção dos Artigos.



Fonte: Sousa R, et al., 2025.

Em relação ao ano de publicação, 8 artigos datam do ano de 2023¹⁵⁻³¹, seguidos do ano de 2021(n=7)¹⁰⁻²² e 2020 (n=7)¹²⁻⁴, 2022 (n=5)¹¹⁻¹, seguidos de 2024 (n=3)²⁵⁻² e 2019 com 2 artigos^{7,13}. Em relação à língua

de publicação, com exceção de 1 artigo publicado em português³⁴, todos os outros foram publicados em inglês. Além disso, foram incluídos 4 artigos sobre fisiopatologia^{9,12,27,2}, 14 artigos que discorrem sobre diagnóstico da amiloidose cardíaca^{15,21,11-30,36,31,34-6,33-3} e 14 estudos sobre tratamentos modificadores de doenças^{23,5,25,28,7,13,29-32,26,22,16,4,1} (**Quadro 1**).

Quadro 1 - Características dos estudos sobre amiloidose cardíaca, no período de 2019 a 2024.

Autor, ano, país	Objetivo	Métodos	Principais Achados
Fisiopatologia			
Diagnóstico			
Hasegawa et al., 2022, Japão	Esclarecer a utilidade e segurança da aspiração com agulha fina do corpo adiposo abdominal na cardiomiopatia não isquêmica.	Este estudo incluiu 77 pacientes consecutivos com suspeita de cardiomiopatia não isquêmica que apresentavam disfunção e/ou hipertrofia ventricular esquerda. Todos os pacientes foram submetidos à FPFNA abdominal e biópsia endomiocárdica.	Aspiração com agulha fina do corpo adiposo abdominal é simples e útil para o teste de triagem inicial de amiloidose cardíaca em pacientes com cardiomiopatia não isquêmica.
Kessler et al., 2023, Alemanha	Implementar um método de quantificação de depósitos amiloides cardíacos em pacientes com suspeita de amiloidose cardíaca e comparar o desempenho com a pontuação visual	Estudo experimental não randomizado	A avaliação quantitativa da captação do traçador cardíaco pode melhorar a precisão do diagnóstico e a classificação de risco.
Polo et al., 2023, Espanha	Determinar quais achados ecocardiográficos auxiliam no diagnóstico de AC em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda (HVE) admitidos por Insuficiência cardíaca descompensada.	Estudo observacional retrospectivo em uma coorte de 85 pacientes com HVE admitidos por descompensação de IC, no qual foi realizada varredura com ^{99m} Tc-DPD para descartar AC por transtirretina. Os achados ecocardiográficos obtidos foram comparados entre os grupos AC e não AC.	Em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda internados por descompensação de IC, existem diversas características ecocardiográficas (HVE, tamanho reduzido da cavidade ventricular esquerda, preservação relativa do estiramento apical, dilatação do átrio direito e função ventricular direita alterada) que estão associadas ao diagnóstico de amiloidose cardíaca.
Deux et al., 2021, França	Avaliar o papel da TC no diagnóstico e prognóstico da AC.	Estudo prospectivo com participantes com AC, participantes com hipertrofia cardíaca não amiloide e participantes sem hipertrofia. Todos os participantes realizaram tomografia	A TC mostrou aumento significativo do volume extracelular medido e presença de disfunção coronariana microvascular, qualquer que seja o tipo de amiloidose. O

		computadorizada cardíaca.	volume extracelular e os parâmetros de perfusão tomográfica correlacionaram-se com o prognóstico dos participantes com AC. Em conjunto, estes resultados destacaram o potencial da TC cardíaca no diagnóstico de AC.
Ochi et al., 2020, Japão	Investigar o papel potencial da avaliação combinada da cintilografia com ^{99m} Tc-PYP e medição do nível sérico de troponina T cardíaca de alta sensibilidade para diferenciação de amiloidose cardíaca em pacientes hospitalizados por Insuficiência cardíaca ou arritmias.	Estudo clínico aberto. Todos os participantes foram diagnosticados por meio de biópsia ou critérios cardíacos. Havia dois grupos: Grupo A com participantes que foram diagnosticados antes da introdução do método estudado (n=8) e grupo B com participantes que foram diagnosticados após a introdução do método estudado (n=31).	Abordagem integrada que consiste na medição de hs-cTnT e cintilografia com ^{99m} Tc-PYP aumenta significativamente a taxa de diagnóstico de ATTRwt e tem um alto potencial para identificar pacientes com ATTRwt com uma variedade de fenótipos clínicos.
Vergaro et al., 2023, Reino Unido	Avaliar o desempenho diagnóstico para AC do N-terminal do peptídeo natriurético tipo B e da troponina T de alta sensibilidade.	O estudo incluiu 1.149 pacientes consecutivos submetidos a investigação diagnóstica para suspeita de AC. Pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo 1 com suspeitos de amiloidose de cadeia leve amiloide (n=139, 40%, na coorte de derivação; n= 457, 57%, na coorte de validação) e grupo 2 com participantes espessura da parede aumentada (n= 309, 90%, na coorte de derivação; n = 627, 78%, na coorte de validação) incluindo pacientes com espessura da parede do VE aumentada.	Os biomarcadores cardíacos podem refinar o algoritmo diagnóstico em pacientes com suspeita de AC. NT-proBNP<180 ng/L e hs-TnT<14 ng/L excluem de forma confiável o diagnóstico, tanto na população geral quanto nos subgrupos encaminhados para AL-AC ou (pseudo) hipertrofia cardíaca.
Chatzantonis et al., 2021, Alemanha	Avaliar o valor diagnóstico da Ressonância magnética cardíaca em comparação com a biópsia endomiocárdica invasiva para o diagnóstico de AC.	Estudo retrospectivo com pacientes (n=160) que sofriam de sintomas de insuficiência cardíaca na presença de hipertrofia ventricular esquerda (definida como espessura máxima da parede do VE ≥12 mm) que não poderia ser explicada por condições de carga anormais. Apenas	A RMC não invasiva apresenta excelente acurácia diagnóstica e rendimento em relação à AC. Quando combinada com estudos de proteínas monoclonais, a RMC pode diferenciar ATTR de AL com alta precisão e valor preditivo. No entanto,

		pacientes submetidos a Ressonância magnética cardíaca não invasiva e biópsia endomiocárdica invasiva, respectivamente, foram incluídos.	a biópsia endomiocárdica invasiva continua sendo um padrão-ouro invasivo seguro e permite diferenciar a AC de outras cardiomiopatias que também podem causar hipertrofia do ventrículo esquerdo.
Baggiano et al., 2020, Reino Unido	Avaliar o uso diagnóstico do T1 nativo para detectar amiloidose cardíaca em uma grande coorte prospectiva de pacientes encaminhados por suspeita de amiloidose sistêmica.	Neste estudo, 868 pacientes com suspeita de AC encaminhados entre 2015 e 2017 foram submetidos a RMC com realce tardio com gadolínio (RTG), mapeamento T1 e uma série de investigações clínicas.	O T1 miocárdico nativo permite que o diagnóstico de AC seja feito sem necessidade de contraste de gadolínio em uma grande proporção de pacientes com suspeita de amiloidose sistêmica.
Tratamento			
Dasgupta et al., 2019, EUA	Avaliar a segurança e eficácia a longo prazo da terapia com o ligo núcleo tídeos antisense específicos para transtirretina, inotersen, na cardiomiopatia por transtirretina.	Estudo clínico aberto. Pacientes com cardiomiopatia transtirretina hereditária ou de tipo selvagem (NYHA I-III) com espessura da parede do VE $\geq 1,3$ cm e evidência clínica de insuficiência cardíaca congestiva (10 hereditários, 23 do tipo selvagem). Para medidas de eficácia utilizado TC6M, peptídeo natriurético tipo beta e ecocardiograma no início do estudo e a cada 6 meses. Para parâmetros estruturais realizado ressonância magnética.	A análise dos pacientes tratados com inotersen durante 2 e 3 anos é consistente não apenas com a falta de progressão da doença, mas também, em alguns casos, com a redução da carga amiloide cardíaca. Embora seja mais notável em pacientes com amiloidose ATTR hereditária, a falta de progressão da cardiomiopatia em pacientes com doença ATTR de tipo selvagem é encorajadora.
Chamling et al., 2023, Alemanha	Analisar cuidadosamente o benefício terapêutico do tafamidis em pacientes com ATTRwt e ATTRwt-CM após um ano de terapia com base em imagens seriadas de ressonância magnética cardiovascular multiparamétrica.	Estudo retrospectivo unicêntrico. Analisado dados clínicos, laboratoriais e de imagem de RMC de 40 pacientes com amiloidose ATTR (34 homens/6 mulheres, 77 ± 5 anos) e presença de manifestação cardíaca (ATTR-CM) que foram/são tratados e monitorados usando procedimentos padronizados.	O tafamidis não melhora o fenótipo cardíaco em pacientes com ATTRwt-CM após um ano de terapia. No entanto, o tafamidis parece retardar a progressão da doença cardíaca em pacientes com ATTRwt-CM em comparação com

			aqueles sem terapia com tafamidis.
Tsai et al., 2023, Taiwan	Investigar a eficácia do tafamidis em pacientes com A97S ATTR-CM hereditário após 6 meses de tratamento.	Análise retrospectiva de pacientes (n=20) com cardiomiopatia amilóide por transtirretina que receberam tratamento com tafamidis (61 mg/dia).	Os pacientes com A97S ATTR-CM hereditário neste estudo apresentaram níveis diminuídos de NT-proBNP após 6 meses de tratamento com tafamidis, e essa redução foi especialmente pronunciada naqueles com envolvimento cardíaco mais grave.
Barrett et al., 2020, EUA	Relatar os resultados após o transplante cardíaco em pacientes com amiloidose cardíaca com base em uma grande experiência em um único centro.	Estudo retrospectivo por meio da revisão de prontuários. Este estudo examinou as características pré-transplante e os resultados pós-transplante no grupo de transplantados (n=31) em comparação com a população total de transplantes em nosso centro.	O transplante de pacientes cuidadosamente selecionados com amiloidose cardíaca AL e ATTR resultou em resultados pós-transplante aceitáveis, com sobrevida semelhante à dos pacientes submetidos a transplante para todas as outras condições
Razvi et al., 2023, Reino Unido e Itália	Relatar resultados a longo prazo do transplante cardíaco em pacientes com amiloidose cardíaca por transtirretina em dois centros terciários.	Estudo retrospectivo realizado ao longo de 3 décadas. Quatorze pacientes (12 homens, 2 mulheres) com amiloidose cardíaca por transtirretina foram submetidos ao transplante cardíaco, incluindo 11 com ATTR-CM de tipo selvagem e 3 com ATTR-CM variante.	O transplante cardíaco em pacientes selecionados com ATTR-CM é uma intervenção robusta que restaura a qualidade de vida e prolonga a sobrevida do paciente. O risco de recorrência de amiloide do aloenxerto cardíaco a curto e médio prazo parece ser insignificante.
Judge et al., 2019 EUA	Avaliou segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica de AG10 em pacientes ATTR-CM com insuficiência cardíaca crônica sintomática.	Estudo clínico randomizado. Indivíduos de classe funcional II a III da ATTR-CM, New York Heart Association (n = 49, mutante ou tipo selvagem) foram randomizados.	O tratamento com AG10 foi bem tolerado, atingiu as concentrações plasmáticas alvo e demonstrou estabilização quase completa da ATTR.
Rapezzi et al., 2021	Determinar se existe um efeito diferencial entre a amiloidose transtirretina variante e a transtirretina de tipo selvagem no uso de Tafamidis.	Os dados são do ATTR-ACT, um estudo multicêntrico de fase III, internacional, de 3 braços, desenho paralelo, controlado por placebo, duplo-cego, randomizado.	A redução na mortalidade e no declínio funcional com o tratamento com tafamidis é semelhante em

		Houve 335 pacientes com ATTRwt (201 tafamidis, 134 placebo) e 106 com ATTRv (63 tafamidis, 43 placebos) inscritos.	ambos os subtipos da doença.
Shah et al., 2024	Examinar o efeito do tafamidis na função cardíaca em pacientes com ATTR-CM.	Análise exploratória post hoc do Tafamidisem pacientes com ATTR-AC, um ensaio clínico randomizado de fase 3 multicêntrico, internacional, duplo-cego, controlado por placebo.	Em comparação com o placebo, o tafamidis, 80 mg, atenuou o declínio da função sistólica e diastólica do VE ao longo de 30 meses em pacientes com ATTR-CM.

Legenda: AC – Amiloidose Cardíaca; AL – AC – Amiloidose Cardíaca do tipo cadeia leve de imunoglobulinas; ATTR – Amiloidose por Transtirretina; ATTR – CM – Cardiomiopatia por amiloidose relacionada a transtirretina; FPFNA – Aspiração por agulha fina do corpo adiposo; hs-cTnT – Alta sensibilidade cardíaca troponina T; NT- proBNP – N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; 99mTC-PYP – Pirofosfato tecnécio TC99m; RMC – Ressonância magnética cardíaca; TC – Tomografia Computadorizada; TC6M – Teste de Caminhada de 6 minutos. **Fonte:** Sousa R, et al., 2025.

Fisiopatologia da Amiloidose Cardíaca

As amiloidoses cardíacas são classificadas em três categorias distintas: a amiloidose AL, resultante da produção de cadeias leves monoclonais amiloidogênicas por um clone de células plasmáticas; a amiloidose hereditária TTR (ATTRv), ocasionada pelo acúmulo de transtirretina mutada (TTR); e a amiloidose TTR de tipo selvagem (ATTRwt), que não é de origem hereditária (ARGON A, et al., 2024). A amiloidose AL é uma doença que afeta vários órgãos, embora haja geralmente predomínio de envolvimento em um órgão específico. O rim é frequentemente o primeiro órgão a ser afetado, manifestando-se através da síndrome nefrótica (STELMACH-GOLDYŚ A,et al., 2022). Em seguida, o coração é o segundo órgão mais frequentemente afetado. Existe uma leve predominância em homens.

Embora a doença possa ocorrer em qualquer idade a partir da quarta década, é mais comum após a quinta década de vida. A amiloidose AL é reconhecida como a forma mais grave entre as amiloidoses cardíacas (ARGON A, et al., 2024). Em relação a amiloidose por transtirretinas, é importante destacar que a principal função da transtirretina (pré-albumina) produzida pelo fígado é transportar tiroxina e retinol. O gene responsável pela codificação dessa proteína está localizado no cromossomo 18. Embora em certas condições, como dano genético e envelhecimento, possa adquirir propriedades amiloidogênicas na forma monomérica, em seu estado normal, essa proteína é um homotetrâmero. Mutações pontuais que desestabilizam o tetrâmero estão envolvidas na amiloidogênese hereditária. Mais de 100 mutações amiloidogênicas são relatadas na TTR (ARGON A, et al., 2024).

Apesar de surgirem de proteínas precursoras diferentes, os mecanismos fundamentais subjacentes à patogênese da amiloide são comparáveis, já que a habilidade de uma proteína se tornar amiloidogênica reside em sua capacidade de adotar múltiplas conformações. A formação de amiloide acontece quando uma proteína perde sua estrutura dobrada fisiológica e funcional, ou não consegue adquiri-la. Diversos fatores podem desencadear a inadequada dobragem e agregação de proteínas, como a proteólise anormal, mutações pontuais e modificações pós-traducionais, como fosforilação, oxidação e glicação. A proteína ou peptídeo mal dobrado então se agrupa com outros semelhantes para formar oligômeros, que circulam na corrente sanguínea e se depositam como fibrilas altamente organizadas no espaço intersticial dos órgãos-alvo (GRIFFIN JM,et al., 2021).

Na amiloidose cardíaca, os mecanismos de disfunção orgânica provavelmente são multifatoriais, resultando de uma combinação de fatores, incluindo a deposição extracelular de amiloide no tecido parenquimatoso, o que leva à ruptura mecânica da estrutura do tecido, assim como à proteotoxicidade das fibrilas ou proteínas pré-fibrilares, resultando em inflamação, geração de espécies reativas de oxigênio, apoptose e autofagia, que podem ser observadas antes mesmo da deposição de fibrilas (GRIFFIN JM, et al.,

2021). Isso conduz a uma fisiologia restritiva, disfunção diastólica e, finalmente, se manifesta clinicamente como insuficiência cardíaca (ITZHAKI BZO, et al., 2020). A deposição de fibrilas amiloides resulta em lesão celular, dano tecidual e, por fim, disfunção orgânica. Embora o tipo de amiloidose cardíaca não possa ser diferenciado com base nos padrões de deposição, parece haver uma predominância de depósitos difusos, pericelulares, endocárdicos e arteriais ou arteriolas na amiloidose AL, e depósitos nodulares na amiloidose TTR.

Tanto na amiloidose cardíaca AL quanto na TTR, os grandes depósitos de amiloide no espaço extracelular do miocárdio resultam na perda da arquitetura e função normal do tecido, levando a um espessamento progressivo e rigidez da parede biventricular sem dilatação ventricular compensatória, o que culmina em uma miopatia restritiva e baixo débito cardíaco (ITZHAKI BZO, et al., 2020). Além disso, na amiloidose AL, as cadeias leves livres circulantes provocam citotoxicidade, elevando o estresse oxidativo e ativando a via de sinalização p38 MAPK. Essa ativação da via p38 MAPK também resulta na liberação de NT-proBNP. Por outro lado, na amiloidose TTR, monômeros e oligômeros circulantes de TTR também foram sugeridos como agentes causadores de citotoxicidade direta (STELMACH-GOŁDYŚ A, et al., 2022).

A doença inicial é caracterizada por disfunção diastólica isolada com função sistólica normal, mas à medida que a fisiologia restritiva progressiva da doença se torna evidente, a infiltração atrial está presente e frequentemente causa disfunção contrátil. A infiltração amiloide dos ventrículos resulta em paredes ventriculares rígidas, com má complacência e pressões de enchimento elevadas. Tanto na amiloidose cardíaca AL (AL-CA) quanto na amiloidose relacionada à transtirretina (ATTR-CA), observa-se o desenvolvimento de hipertrofia concêntrica (ITZHAKI BZO, et al., 2020). Clinicamente, a progressiva disfunção diastólica se manifesta através de sintomas como dispnéia aos esforços, ortopneia e dispnéia paroxística noturna. Na insuficiência cardíaca do ventrículo direito, podem surgir sintomas de edema periférico e ascite (ITZHAKI BZO, et al., 2020).

Diagnóstico e Exames complementares

Os primeiros passos para um diagnóstico preciso da amiloidose cardíaca envolvem a obtenção de uma história clínica detalhada, a avaliação dos sintomas e a suspeita clínica da doença com base no exame físico. Essa suspeita é então confirmada por meio de estudos laboratoriais e imagens cardíacas. Em relação aos exames complementares a biópsia endomiocárdica é considerada padrão-ouro com histologia vermelha do Congo demonstrando a birrefringência verde-maçã patognomônica sob luz polarizada (WISNIOWSKI B e WECHALEKAR A, 2020; HASEGAWA K, et al., 2022).

Outros métodos diagnósticos também foram considerados, como biópsias de órgãos afetados combinadas com descobertas significativas em exames ecocardiográficos. Identificar precocemente e distinguir a amiloidose relacionada à transtirretina (TTR-CA) são fundamentais para o tratamento e prognóstico apropriados. Embora a biópsia, quando combinada com análises adicionais como genotipagem ou imuno-histoquímica, possa confirmar o diagnóstico e diferenciar a TTR-CA, sua realização, especialmente através de biópsia endomiocárdica (EMB), não pode ser considerada um procedimento de rotina devido aos riscos potenciais de complicações invasivas.

No entanto, a gordura subcutânea abdominal, a medula óssea e a glândula salivar menor são os locais substituto que podem ser frequentemente utilizados para a detecção de amiloide (WISNIOWSKI B e WECHALEKAR A, 2020; HASEGAWA K, et al., 2022). Já em relação a ecocardiografia, é frequentemente o primeiro exame a levantar suspeitas para o diagnóstico de amiloidose cardíaca. Entre todos os achados característicos da amiloidose cardíaca, o mais comum é o espessamento do ventrículo esquerdo (VE). Esse achado serve como um ponto de partida útil para suspeitar de amiloidose cardíaca, porém, é inespecífico, podendo ser observado em várias condições, como hipertensão arterial, valvopatia aórtica, doença miocárdica ou mesmo devido a treinamento físico intenso (POLO JM, et al., 2023).

Além do aumento da espessura da parede do VE, presença de aparência granular cintilante do miocárdio ventricular, aumento da espessura das válvulas atrioventriculares ou do septo interatrial e derrame pericárdico são pistas diagnósticas adicionais, mas não são específicas para AC. A Tomografia Computadorizada (TC)

cardíaca é uma técnica primária para auxiliar na avaliação das artérias coronárias e na detecção de estenoses em pacientes com dor torácica. Na avaliação de cardiomiopatias isquêmicas e não isquêmicas, a TC pode ser empregada para examinar o realce miocárdico em imagens tardias, além de permitir a determinação do volume extracelular, uma função semelhante à Ressonância Magnética Cardíaca (DEUX JF, et al., 2021).

Outra técnica utilizada para auxiliar no diagnóstico de amiloidose cardíaca é a cintilografia óssea. Atualmente um dos principais traçadores de imagem utilizados é o pirofosfato de ^{99m}Tc , o único disponível no Brasil. Embora o componente estrutural do depósito amiloide ao qual o ^{99m}Tc -pirofosfato se liga no coração não seja conhecido, um mecanismo de captação cálcio-dependente é amplamente aceito (KESSLER L, et al., 2023; WU Z e YU C, 2021; KIM S. H, et al., 2020; OCHI Y, et al., 2020; VELAGA J, et al., 2022). Já a Ressonância Magnética Cardiovascular (RMC) surgiu como uma técnica de imagem não invasiva robusta que proporciona informações abrangentes e detalhadas sobre a função e estrutura cardíacas.

Especificamente, a técnica de imagem com realce tardio de gadolínio (LGE) é capaz de identificar de maneira confiável um padrão característico de dano miocárdico indicativo de amiloidose cardíaca (CHATZANTONIS G, et al., 2021). Além disso, novas técnicas de RMC, como o mapeamento T1 e a medição da fração de volume extracelular (ECV) do miocárdio, prometem uma avaliação aprimorada, mesmo de alterações estruturais sutis no músculo cardíaco. Outro estudo relata que o uso de T1 miocárdico nativo permite que o diagnóstico de AC seja feito de forma confiável, sem necessidade de contraste de gadolínio, em 42% dos pacientes com suspeita de amiloidose sistêmica (BAGGIANO A, et al., 2020).

Além disso, não há um marcador laboratorial específico para o diagnóstico da amiloidose cardíaca. No entanto, a troponina e os peptídeos natriuréticos têm se mostrado úteis na avaliação do comprometimento cardíaco causado pela amiloidose, proporcionando um meio de diagnóstico não invasivo, acessível e relativamente econômico. A detecção de alterações persistentes desses biomarcadores é um sinal de alerta para a presença de comprometimento cardíaco devido à amiloidose (VERGARO G, et al., 2023; ZHANG Y e CHAOLU H, 2022).

Tratamento

Em relação ao tratamento, embora a amiloidose ATTR e AL resultem na deposição de fibrilas amilóides e danos aos órgãos envolvidos, os regimes de tratamento são distintos. As terapias são geralmente mais eficazes se administradas antes que ocorra disfunção cardíaca significativa. A deposição de amiloide, causadora de danos aos órgãos, é observada tanto na amiloidose ATTR quanto na AL, porém, os regimes de tratamento dessas doenças diferem. No tratamento da ATTR, o principal enfoque é o silenciamento da TTR, que está envolvida na síntese da proteína no fígado, a estabilização da TTR para prevenir o dobramento incorreto através da ligação ao tetrâmero, e a eliminação da TTR para promover a depuração do amiloide do organismo. O estabilizador TTR tafamidis, tornou-se uma opção de tratamento para a cardiomiopatia amiloide (CHAMLING B, et al., 2023; TSAI CH, et al., 2023; WANG J, et al., 2023; SINGH BM, et al., 2021; RAPEZZI C, et al., 2021; SHAH SJ, et al., 2024; SUKAINA M, et al., 2024).

Além disso, novas abordagens terapêuticas como patisiran e inotersen, que reduzem a produção hepática de TTR na amiloidose hereditária ATTR, também apresentam resultados promissores (MARQUES N, et al., 2020; DASGUPTA NR, et al., 2020). O tratamento da amiloidose AL tem como objetivo normalizar os níveis de cadeias leves, visando assim aliviar os sintomas da doença e restaurar a funcionalidade dos órgãos afetados. Diversos agentes terapêuticos podem ser utilizados para reduzir os níveis de cadeias leves. O agente alquilantemelfalano e o inibidor de proteassomabortezomibe são frequentemente mencionados como opções de tratamento de primeira linha (RAVAL M, et al., 2023).

Outras opções terapêuticas incluem medicamentos imunomoduladores, como a talidomida (em combinação com melfalano em dose baixa), lenalidomida e pomalidomida; inibidores de proteassoma, como bortezomibe (reversível), carfilzomibe (Kyprolis, Amgen; irreversível) e ixazomibe (Ninlaro, Millennium/Takeda Oncology; reversível); e anticorpos monoclonais, como daratumumab e isatuximab (Sarclisa, Sanofi Genzyme) (ALSOMALI D, et al., 2022). Há ainda várias outras medicações modificadoras de doença sendo estudadas, como a droga AG10 (JUDGE DP, et al., 2019). Em relação aos tratamentos com transplantes, não

deve ser realizado quando a disfunção miocárdica for considerada muito avançada e irreversível, o que comprometeria o resultado de um procedimento ortotópico. O transplante cardíaco ortotópico deve ser reservado para pacientes com AC-AL grave e insuficiência cardíaca em estágio terminal (ALSOMALI D, et al., 2022). No entanto, quando bem indicado resultou em resultados pós-transplante aceitáveis, com sobrevida semelhante à dos pacientes submetidos a transplante para todas as outras condições (RAZVI Y, et al., 2023; BARRETT CD, et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O comprometimento miocárdico na amiloidose costuma ser frequente e ainda é subdiagnosticado. O cardiologista deve sempre pesquisar a amiloidose cardíaca quando estiver diante de achados de restrição, aumento de espessura ventricular e/ou insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Muitos avanços recentes têm sido alcançados no diagnóstico e na terapia modificadora da doença, e os métodos diagnósticos menos invasivos direcionam para achados precoces e na melhora no prognóstico desses pacientes. A cintilografia óssea emergiu como uma ferramenta crucial para o diagnóstico precoce e não invasivo. Além disso, tratamentos moduladores da doença, como Tafamidis e Bortezomibe, têm alterado significativamente a perspectiva da amiloidose cardíaca. Ademais, existe a necessidade da realização de estudos clínicos randomizados sobre tratamentos ainda pouco estudados, como é o caso da droga AG10. O rastreamento familiar é fundamental, além do diagnóstico do caso índice. Nos casos relacionados à hereditariedade, é necessário a condução por orientação genética.

REFERÊNCIAS

1. ALSOMALI D, et al. Treatment of Amyloid Light Chain Cardiac Amyloidosis: Systematic Review and Future Directions. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2022; 20(10): 609–18.
2. ARGON A, et al. Cardiac Amyloidosis: Clinical Features, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Turk Patoloji Derg*. 2024; 40(1): 1–9.
3. BAGGIANO A, et al. Noncontrast Magnetic Resonance for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; 13(1): 69–80.
4. BARRETT CD, et al. Outcomes in Patients With Cardiac Amyloidosis Undergoing Heart Transplantation. *JACC Hear Fail*. 2020; 8(6): 461–8.
5. CHAMLING B, et al. Therapeutic value of tafamidis in patients with wild-type transthyretin amyloidosis (ATTRwt) with cardiomyopathy based on cardiovascular magnetic resonance (CMR) imaging. *Clin Res Cardiol [Internet]*. 2023; 112(3): 353–62.
6. CHATZANTONIS G, et al. Diagnostic value of cardiovascular magnetic resonance in comparison to endomyocardial biopsy in cardiac amyloidosis: a multi-centre study. *Clin Res Cardiol [Internet]*. 2021; 110(4): 555–68.
7. DASGUPTA NR, et al. Inotersen therapy of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Amyloid*. 2020; 27(1): 52–8.
8. DEUX JF, et al. Diagnostic value of extracellular volume quantification and myocardial perfusion analysis at CT in cardiac amyloidosis. *Radiology*. 2021; 300(2): 326–35.
9. FERNANDES F, et al. Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca – 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 117(3): 561–98.
10. GRIFFIN JM, ROSENBLUM H, et al. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Cardiac Amyloidosis. *Circ Res*. 2021; 128(10): 1554–75.
11. HASEGAWA K, et al. Abdominal Fat Pad Fine-Needle Aspiration for Diagnosis of Cardiac Amyloidosis in Patients with Non-Ischemic Cardiomyopathy Evidence from a Cohort of 77 Cardiac Biopsy Cases. *Int Heart J*. 2022; 63(1): 49–55.
12. ITZHAKI BZO e KORNOWSKI R. Cardiac care of patients with cardiac amyloidosis. *Acta Haematol*. 2020; 143(4): 343–51.

13. JUDGE DP, et al. Transthyretin Stabilization by AG10 in Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(3): 285–95.
14. KESSLER L, et al. Quantitative 99mTc-DPD-SPECT/CT assessment of cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol*. 2023; 30(1): 101–11.
15. KIM SH, et al. Diagnostic performance of PET for detection of cardiac amyloidosis: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiol [Internet]*. 2020; 76(6): 618–25.
16. MARQUES N, et al. Specific therapy for transthyretin cardiac amyloidosis: A systematic literature review and evidence-based recommendations. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9(19).
17. MESQUITA ET, et al. Amiloidose cardíaca e seu novo fenótipo clínico: Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. *Arq Bras Cardiol*. 2017; 109(1): 71–80.
18. MOREIRA RR, et al. Amiloidose cardíaca. *Brazilian J Heal Rev*. 2022; 5(5): 18451–9.
19. OCHI Y, et al. Integrated diagnostic approach to wild-type transthyretin cardiac amyloidosis with the use of high-sensitivity cardiac troponin T measurement and 99mTc-pyrophosphate scintigraphy. *J Cardiol*. 2020; 75(1): 12–9.
20. OUZZANI M, et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev [Internet]*. 2016; 5(1): 1–10.
21. POLO JM, et al. Echocardiographic markers of cardiac amyloidosis in patients with heart failure and left ventricular hypertrophy. *Cardiol J*. 2023; 30(2): 266–75.
22. RAPEZZI C, et al. Efficacy of Tafamidis in Patients With Hereditary and Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Further Analyses From ATTR-ACT. *JACC Hear Fail*. 2021; 9(2): 115–23.
23. RAVAL M, et al. A review of recent advances in the diagnosis of cardiac amyloidosis, treatment of its cardiac complications, and disease-modifying therapies. *F1000Research*. 2023; 12:1–11.
24. RAZVI Y, et al. Cardiac transplantation in transthyretin amyloid cardiomyopathy: Outcomes from three decades of tertiary center experience. *Front Cardiovasc Med*. 2023; 9.
25. SHAH SJ, et al. Effect of Tafamidis on Cardiac Function in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: A Post Hoc Analysis of the ATTR-ACT Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2024; 9(1): 25–34.
26. SINGH BM, et al. A Systematic Review of Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Cureus*. 2021; 9.
27. STELMACH-GOŁDYŚ A, et al. Physiology, Diagnosis and Treatment of Cardiac Light Chain Amyloidosis. *J Clin Med*. 2022; 11(4).
28. SUKAINA M, et al. Efficacy of tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg*. 2024; 86(1): 433–8.
29. TSAI CH, et al. Cardiomyopathy Efficacy of Tafamidis in Patients with Ala97Ser Hereditary Transthyretin Cardiac Amyloidosis: A Six-Month Follow-Up Study. *Acta Cardiol Sin*. 2023; 39(4): 619–27.
30. VELAGA J, et al. Multimodality Imaging in the Diagnosis and Assessment of Cardiac Amyloidosis. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9.
31. VERGARO G, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity troponin T hold diagnostic value in cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail*. 2023; 25(3): 335–46.
32. WANG J, et al. Tafamidis treatment in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine [Internet]*. 2023; 63(37): 102172.
33. WISNIEWSKI B e WECHALEKAR A. Confirming the diagnosis of amyloidosis. *Acta Haematol*. 2020; 143(4): 312–21.
34. WU Z, YU C. Diagnostic performance of CMR, SPECT, and PET imaging for the detection of cardiac amyloidosis: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord [Internet]*. 2021; 21(1): 1–12.
35. ZHANG Y e CHAOLU H. Papel Diagnóstico do NT-proBNP em Pacientes com Comprometimento por Amiloidose Cardíaca: Uma Metanálise. 2022; 119(85): 212–22.
36. ZHAO H, et al. Performance of bone tracer for diagnosis and differentiation of transthyretin cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostic Interv Radiol*. 2021; 27(6): 802–10.