

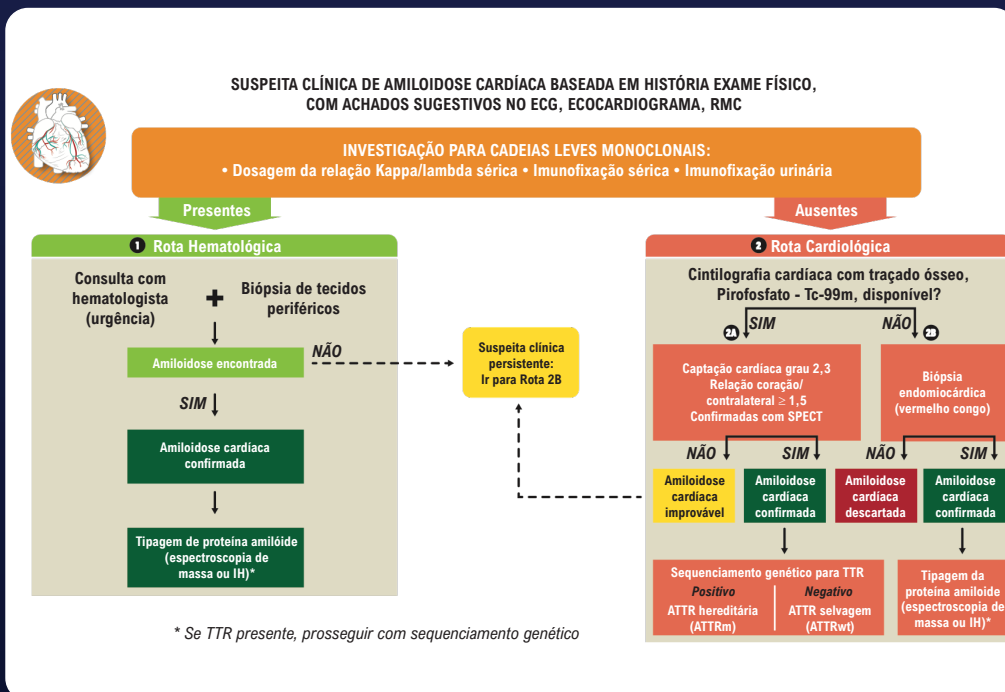


Figura 4 da Página 142.

Editor-chefe

Lídia Zytynski Moura

Editor-convidado

Marcus Vinicius Simões

Coeditor

Fabiana Goulart
Marcondes-Braga

José Albuquerque de
Figueiredo Neto

Evandro Tinoco Mesquita

ABPAR e as Necessidades dos Pacientes com Amiloidose

Amiloidose: Doença Rara ou Subdiagnosticada?

Posicionamento sobre Amiloidose Cardíaca DEIC 2021

Amiloidose Cardíaca e Estenose Aórtica

Tratamento da IC em Pacientes com Amiloidose Cardíaca

Manejo da ICFeP Associada à Amiloidos

Arritmias Ventriculares na Amiloidose Cardíaca

Novos Paradigmas na Amiloidose Cardíaca

Ressonância Magnética Cardíaca e Amiloidose



Sumário - Contents

Editorial - Editorial

A ABPAR e as Necessidades dos Pacientes com Amiloidose no Brasil

ABPAR and the Needs of Patients with Amyloidosis in Brazil

Liana Cláudia Uriarte Ferronato

.....página 74

Editorial - Editorial

Amiloidose: Doença Rara ou Subdiagnosticada?

Amyloidosis: Rare or Underdiagnosed Disease?

Mariano Napoli Llobera e Atilio Costa Vitali

.....página 76

Editorial - Editorial

A Importância do Posicionamento sobre Amiloidose Cardíaca do DEIC/GEMIC/SBC 2021 para a Prática Clínica

The Importance of the DEIC/GEMIC/SBC 2021 Position Statement on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis to Clinical Practice

Marcus Vinicius Simões e Fabio Fernandes

.....página 80

Editorial - Editorial

ATTRv: uma Doença Multissistêmica Requer uma Abordagem Multiprofissional

ATTRv: a Multisystemic Disease Requires a Multiprofessional Approach

Carolina Lavigne Moreira e Wilson Marques Júnior

.....página 84

Artigo Original - Original Article

Registro em Amiloidose Transtirretina do Estado de São Paulo (REACT-SP)

Registry of Transthyretin Amyloidosis in the State of São Paulo (REACT-SP)

Fabio Fernandes, Caio Cafezeiro, Renata Margarida do Val, Alexandra Patrícia Zilli Vieira, Wilson Marques, Edileide Barros Correia, Alzira Alves Siqueira Carvalho, Antonio Carlos Palandrini Chagas, Acary Souza Bulle Oliveira, Paulo Victor Sgobi de Souza, Wladimir Bocca Vieira de Resende Pinto, Ariane Vieira Scarlatelli Macedo, Murillo Oliveira Antunes, Pedro Velloso Schwartzmann, Sandrigo Mangini, Marcus Vinicius Simões

.....página 86

Artigo de Revisão - Review Article

Amiloidose Cardíaca e Estenose Aórtica: Quando Devemos Pensar e Como Tratar?

Cardiac Amyloidosis and Aortic Stenosis: When to Consider it and How to Treat it?

Marcelo Kirschbaum, Aristóteles Conte Alencar Neto, Vitor Emer de Egypto Rosa, Félix José Alvarez Ramires, Alexandre Antonio Cunha Abizaíd, Fábio Sandoli de Brito Junior Flávio Tarasoutchi, Roberto Kalil Filho, Fábio Fernandes

.....página 90

Artigo de Revisão - Review Article

Como Conduzir o Tratamento da Insuficiência Cardíaca do Paciente com Amiloidose

How to Treat Heart Failure in Patients with Cardiac Amyloidosis

Fabiana Goulart Marcondes-Braga e Carlos Aurélio dos Santos Aragão

.....página 95

Artigo de Revisão - Review Article

Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada e Amiloidose Cardíaca: Implicações para o Tratamento

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Cardiac Amyloidosis: Implications for Treatment

Luiz Claudio Danzmann, João Ricardo Cambruzzi Zimmer, Anna Paula Tscheika

.....página 98

Artigo de Revisão - Review Article

Arritmias Ventriculares na Amiloidose Cardíaca: É Possível Prevenir a Morte Súbita?

Ventricular Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis: It is Possible to Prevent Sudden Death?

Carlos A. Dumont e María Inés Sosa Liprandi

.....página 103

Ponto de Vista - Viewpoint

Novos Paradigmas na Amiloidose Cardíaca: A Experiência Atual da Região Nordeste do Brasil

New Paradigms in Cardiac Amyloidosis: The Current Experience of the Northeast Region of Brazil

Tonnison Silva, Carlos Eduardo Lucena Montenegro, Marcelo Dantas Tavares de Melo, Luiz Ritt, André Luiz Cerqueira Almeida

.....página 112

Ponto de Vista - Viewpoint

Ressonância Magnética Cardíaca e Amiloidose: Como ela pode Ajudar no Raciocínio Clínico?

Cardiac Magnetic Resonance and Amyloidosis: How can it Assist Clinical Reasoning?

Ibraim Masciarelli F. Pinto

.....página 115

Ponto de Vista - Viewpoint

Ecocardiograma Abrangente na Amiloidose Cardíaca. O Que É? Para Quem?

Comprehensive Echocardiogram: What is it? For which Patients?

Marcelo Iorio Garcia

.....página 120

Ponto de Vista - Viewpoint

Qual a Importância das Pistas Clínicas, como não Errar em Segui-las?

What is the Importance of Clinical Clues, and How can we Avoid Mistakes in Following Them?

Salvador Rassi, Daniela do Carmo Rassi, Aguinaldo Figueiredo Freitas Junior

.....página 124

Ponto de Vista - Viewpoint

Cintilografia Cardíaca com Marcadores Ósseos para o Clínico: Quando Solicitar? Como Interpretar o Resultado?

Cardiac Scintigraphy with Bone Markers in Clinical Practice: When to Solicit the Exam? How to Interpret the Results?

Marcus V. Simões

.....página 127

Ponto de Vista - Viewpoint

Teste Genético na Amiloidose: Para quem?

Genetic Testing in Amyloidosis: For Whom?

Paulo Vinicius Ramos Souza, Fabio Fernandes, Felix José Alvarez Ramires

.....página 130

Ponto de Vista - Viewpoint

Uma Abordagem Prática para o Diagnóstico Diferencial das Miocardiopatias com Fenótipo Infiltrativo

A Practical Approach to Differential Diagnosis of Cardiomyopathies with Infiltrative Phenotypes

Ligia Lopes Balsalobre Trevizan e Sandrigo Mangini

.....página 132

Ponto de Vista - Viewpoint

Fluxogramas para o Diagnóstico da Amiloidose Cardíaca: Como Aplicá-los na Prática?

Flowcharts for Diagnosis of Cardiac Amyloidosis: How to Apply Them in Practice?

Luis E. Rohde

.....página 139

Ponto de Vista - Viewpoint

Terapias Modificadoras de Doenças para Cardiomiopatia Amilóide por Transtirretina

Disease Modifying Therapies for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

Ariane Vieira Scarlatelli Macedo, Fábio Fernandes, Renato Delascio Lopes

.....página 144

Ponto de Vista - Viewpoint

Indicações de Anticoagulação na Amiloidose Cardíaca

Indications for Anticoagulation in Cardiac Amyloidosis

Marcelo Westerlund Montera

.....página 147

Relato de Caso - Case Report

Síncope de Repetição: Cenário Inicial de Apresentação da Amiloidose por Transtirretina. Benefícios do Tratamento Modificador da Doença

Recurrent Syncope: Initial Presentation of Transthyretin Amyloidosis. Benefits of Disease-Modifying Treatment

Edileide de Barros Correia, Larissa Ventura Ribeiro Bruscky, Berenice Cataldo Oliveira Valério, Ana Cristina de Souza Murta, Fabiano Castro Albrecht, Ibraim Masciarelli Francisco Pinto, Paola Emanuela Poggio Smanio

.....página 149

Relato de Caso - Case Report

Taquicardia Ventricular Sustentada como Apresentação Isolada de Cardiomiopatia Amiloidótica por Transtirretina - Val50Met

Sustained Ventricular Tachycardia as an Isolated Presentation of Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy - Val50Met

Edileide de Barros Correia, Larissa Ventura Ribeiro Bruscky, Kelin Chen, Priscila Cestari Quagliato, Yoná Afonso Francisco, Ana Cristina de Souza Murta

.....página 153

Relato de Caso - Case Report

Amiloidose Cardíaca Transtirretina Familiar Homozigótica Val122Ile Mimetizando Cardiomiopatia Hipertrófica

Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis with Homozygous Val122Ile Mutation Mimicking Hypertrophic Cardiomyopathy

Caio Rebouças Fonseca Cafezeiro, Aristoteles Comte de Alencar Neto, Bruno Vaz Kerges Bueno, João Henrique Rissato, André Luiz Dabarian, Viviane Tiemi Hotta, Fábio Fernandes

.....página 157

Relato de Caso - Case Report

Insuficiência Cardíaca Secundária a Amiloidose Transtirretina

Heart Failure Due to Cardiac Transthyretin Amyloidosis

Humberto Butzke da Motta, Guilherme Oliveira Magalhães Costa, Andreia Biolo

.....página 161

Relato de Caso - Case Report

Primeiro Transplante Duplo Coração-Fígado em Amiloidose por Mutação da Transtirretina no Brasil: Impacto do Fígado na Redução de Anticorpos anti-HLA

First Combined Heart-Liver Transplant in Amyloidosis Due to Transthyretin Mutation in Brazil: Impact of the Liver on Reducing anti-HLA Antibodies

Sandriago Mangini, Bianca de Cássia Sabbion, Robinson Poffo, Sérgio Paiva Meira Filho, Márcio Dias de Almeida, Fernando Bacal

.....página 167



ABC

Heart Failure & Cardiomyopathy

Diretor Científico

Fernando Bacal

Editor-Chefe

Lídia Zytynski Moura

Coeditores

Fabiana G. Marcondes-Braga
José Albuquerque de Figueiredo Neto
Evandro Tinoco Mesquita

Editores Associados**Epidemiologia/Comorbidades/
Geriatría**

Odilson Marcos Silvestre
Miguel Morita Fernandes-Silva

**Insuficiência Cardíaca
Aguda e Suporte Circulatório
no Agudo**

Mucio Tavares de Oliveira Junior

**Qualidade Assistencial e
Desfechos**

Sabrina Bernadez-Pereira

**Transplante Cardíaco e
Assistência Ventricular**

Fernando Bacal

**Cirurgia na Insuficiência
Cardíaca**

Alexandre Siciliano Colafranceschi

**Insuficiência Cardíaca com Fração
de Ejeção Preservada**

Luiz Claudio Danzmann

**Arritmia, Procedimentos
Invasivos e Estimulação
Cardíaca**

Leandro Ioschpe Zimerman

**Exercício, Reabilitação e Teste
Cardiopulmonar**

Renata Castro

Cardiomiopatias

Marcus Vinícius Simões

Cardiogenética

Marcelo Imbroinise Bittencourt

Imagem Cardíaca Molecular

Claudio Tinoco Mesquita

**Ressonância e Tomografia
Cardíaca**

Otávio Rizzi Coelho Filho

**Ecocardiografia e Ultrassonografia
na Insuficiência Cardíaca**

Marcelo Iorio Garcia

**Insuficiência Cardíaca
Translacional**

Luís Eduardo Rohde

Cardiomiopatia Chagásica

Salvador Rassi

Pericardiopatia

Fábio Fernandes

Cardiologia Digital

Germano Emílio Conceição Souza

Doenças Raras

Sandra Marques e Silva

Biomarcadores

Humberto Villacorta Junior

Hipertensão Pulmonar

Marcelo Luiz da Silva Bandeira

**Insuficiência Cardíaca na
Criança e Adolescente**

Estela Azeka

Cardio-oncologia

Wolney de Andrade Martins

**Atenção Multidisciplinar em
Insuficiência Cardíaca**

Eneida Rejane Rabelo da Silva

Design em Estudos Clínicos

Jefferson Luis Vieira

**Cuidados Integrados em
Insuficiência Cardíaca**

Silvia Marinho Martins Alves

Conselho Editorial

André Rodrigues Durães – Hospital Geral Roberto Santos, Salvador, BA – Brasil

Andréia Biolo – Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS – Brasil

Antonio Carlos Pereira Barreto – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Carlos Eduardo Rochitte – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Denilson Campos de Albuquerque – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Dirceu Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Edimar Alcides Bocchi – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Fábio Fernandes – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Fernando Antibas Atik – Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF – Brasil

João Manoel Rossi Neto – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP – Brasil

Luís Beck-da-Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil

Marcelo Westerlund Montera – Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Maria da Consolação Vieira Moreira – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG – Brasil

Renato Delascio Lopes – Duke University, Durham – EUA

Ricardo Mourilhe-Rocha – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Silvia Moreira Ayub Ferreira – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Representantes da Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC) no Conselho de Cardiomiopatias

Eugenio Cingolani – Cedars-Sinai Medical Center, Smidt Heart Institute, Los Angeles – EUA

María Ines Sosa Liprandi – Sanatorio Güemes, Buenos Aires – Argentina

Representantes da Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC) no Conselho de Insuficiência Cardíaca

Jose Luis Barisani – Instituto Cardiovascular Adventista, Buenos Aires – Argentina

Juan Esteban Gomez-Mesa – Fundación Valle del Lili Hospital Universitario, Cali – Colômbia

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente (Licenciado)

Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes

Presidente

Celso Amodeo

Diretor Financeiro

Ricardo Mourilhe Rocha

Diretor Científico

Fernando Bacal

Diretor Administrativo

Olga Ferreira de Souza

Diretor de Qualidade Assistencial

Sílvio Henrique Barberato

Diretor de Comunicação

Harry Corrêa Filho

Diretor de Tecnologia da Informação

Leandro Ioschpe Zimmerman

Diretor de Relações Governamentais

Nasser Sarkis Simão

Diretor de Relação com Estaduais e Regionais

João David de Souza Neto

Diretor de Promoção de Saúde

Cardiovascular – SBC/Funcor

José Francisco Kerr Saraiva

Diretora de Departamentos Especializados

Andréa Araujo Brandão

Diretor de Pesquisa

David de Pádua Brasil

Coordenadora de Ciência, Tecnologia e Inovações

Ludhmila Abrahão Hajjar

Coordenador de Educação Médica Continuada

Brivaldo Markman Filho

Coordenadora de Acompanhamento da Gestão e Controle Interno

Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Coordenador de Compliance e Transparência

Marcelo Matos Cascudo

Coordenador de Assuntos Estratégicos

Hélio Roque Figueira

Editor do ABC Cardiol

Carlos Eduardo Rochitte

Editor do IJCS

Claudio Tinoco Mesquita

Coordenador da Universidade do Coração

Evandro Tinoco Mesquita

Coordenador de Normatizações e Diretrizes

Brivaldo Markman Filho

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Carlos Romerio Costa Ferro

SBC/AM – Kátia do Nascimento Couceiro

SBC/BA – Gilson Soares Feitosa Filho

SBC/CE – Gentil Barreira de Aguiar Filho

SBC/DF – Alexandra Oliveira de Mesquita

SBC/ES – Tatiane Mascarenhas Santiago Emerich

SBC/GO – Leonardo Sara da Silva

SBC/MA – Mauro José Mello Fonseca

SBC/MG – Henrique Patrus Mundim Pena

SBC/MS – Gabriel Doreto Rodrigues

SBC/MT – Marcos de Thadeu Tenuta Junior

SBC/NNE – Nivaldo Menezes Filgueiras Filho

SBC/PA – Dilma do Socorro Moraes de Souza

SBC/PB – Lenine Angelo Alves Silva

SBC/PE – Fernando Ribeiro de Moraes Neto

SBC/PI – Luiz Bezerra Neto

SBC/PR – Raul DAurea Mora Junior

SOCERJ – Wolney de Andrade Martins

SBC/RN – Maria Sanali Moura de Oliveira Paiva

SOCERON – Daniel Ferreira Mugrabi

SOCERGS – Mario Wiehe

SBC/SC – Amberson Vieira de Assis

SBC/SE – Eryca Vanessa Santos de Jesus

SOCESP – João Fernando Monteiro Ferreira

Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA – Antonio Carlos Palandri Chagas

SBC/DCC – Bruno Caramelli

SBC/DCC/CP – Klebia Magalhães Pereira
Castello Branco

SBC/DCM – Celi Marques Santos

SBC/DECAGE – Izo Helber

SBC/DEIC – Evandro Tinoco Mesquita

SBC/DERC – Gabriel Leo Blacher Grossman

SBC/DFCVR – Antoinette Oliveira Blackman

SBC/DHA – Audes Diógenes de
Magalhães Feitosa

SBC/DIC – Carlos Eduardo Rochitte

SBCCV – Eduardo Augusto Victor Rocha

SOBRAC – Ricardo Alkmim Teixeira

SBHCI – Ricardo Alves da Costa

DCC/GAPO – Danielle Menosi Gualandro

DCC/GECETI – Luiz Bezerra Neto

DCC/GECO – Roberto Kalil Filho

DCC/GEMCA – Roberto Esporcatté

DCC/GERTC – Adriano Camargo de
Castro Carneiro

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DEIC/GEMIC – Marcus Vinicius Simões

DERC/GECESP – Clea Simone Sabino de
Souza Colombo

DERC/GEEN – Lara Cristiane Terra
Ferreira Carreira

DERC/GERCPM – Carlos Alberto
Cordeiro Hossri

GECIP – Marcelo Luiz da Silva Bandeira

GECEG – Carlos Alberto Pastore

DCC/GETA – Carlos Vicente Serrano Junior

DCC/GECEA – Sandra Marques e Silva

ABC Heart Failure & Cardiomyopathy

Volume 117, Nº 2, Outubro, Novembro, Dezembro 2021



Av. Marechal Câmara, 160 - 3º andar - Sala 330
20020-907 • Centro • Rio de Janeiro, RJ • Brasil

Tel.: (21) 3478-2700

E-mail: arquivos@cardiol.br

<http://abccardiol.org/>

SciELO: www.scielo.br

Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500
e-mail: comercialsp@cardiol.br

Produção Editorial

SBC – Tecnologia da Informação e
Comunicação Núcleo Interno de Publicações

Produção Gráfica e Diagramação

SBC - Departamento Interno de Design

Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade dos anunciantes, assim como os conceitos emitidos em artigos assinados são de exclusiva responsabilidade de seus autores, não refletindo necessariamente a opinião da SBC.

Material de distribuição exclusiva à classe médica. Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia não se responsabilizam pelo acesso indevido a seu conteúdo e que contrarie a determinação em atendimento à Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 96/08 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que atualiza o regulamento técnico sobre Propaganda, Publicidade, Promoção e informação de Medicamentos. Segundo o artigo 27 da insígnia, "a propaganda ou publicidade de medicamentos de venda sob prescrição deve ser restrita, única e exclusivamente, aos profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar tais produtos (...)".

Garantindo o acesso universal, o conteúdo científico do periódico continua disponível para acesso gratuito e integral a todos os interessados no endereço: www.arquivosonline.com.br.

A ABPAR e as Necessidades dos Pacientes com Amiloidose no Brasil

ABPAR and the Needs of Patients with Amyloidosis in Brazil

Liana Cláudia Uriarte Ferronato^{ID}

Associação Brasileira de Paramiloidose (ABPAR), São Paulo, SP – Brasil

A Associação Brasileira de Paramiloidose (ABPAR)¹ foi fundada em 17 de novembro de 1989, no Salão de Convenções do Hotel Rio Copa, na cidade do Rio de Janeiro. Em dezembro desse mesmo ano, adquiriu personalidade jurídica após registro em cartório e publicação no Diário Oficial.

A partir daí seus integrantes começaram a luta contra os inúmeros obstáculos na divulgação e prevenção da doença dos pezinhos ou polineuropatia amiloidótica familiar, como era conhecida a amiloidose hereditária por transtirretina. Por falta de informação, a população brasileira não chegava a procurar auxílio e, quando ocorria, os órgãos públicos não o prestavam, recusando-se a investir material e financiamento nesse grave e fatal problema de saúde.

Além de acompanhar as pesquisas médico-científicas na busca de uma solução para os portadores da amiloidose hereditária por transtirretina, a ABPAR também entende que é de grande importância o enfoque educacional, por meio de palestras, eventos regionais com pacientes e familiares e com médicos das diversas áreas ligadas aos cuidados com essa enfermidade.

A ABPAR, através das funções destacadas em seu Estatuto Social, busca uma aliança com a ciência para aprimorar a relação do portador e seus familiares, lidando com a realidade para maior aceitação consciente da doença e para o aumento da capacidade de reação na busca por tratamento e qualidade de vida.

Com a morte do pai da Sra. Glaide Mara, em março de 2008, a associação ficou adormecida até o ano de 2011.

Reativação da ABPAR em 2011

A primeira reunião aconteceu na residência da Sra. Glaide Mara, em 14 de maio de 2011, onde assumiu-se o compromisso de iniciar uma divulgação da associação e agregar novos membros. Foram marcados vários encontros, arrecadando-se contribuições para dar entrada na reativação da associação.

Palavras-chave

Amiloidose; Amiloidose Hereditária; Amiloidose Hereditária TTP; Amiloidose Hereditária associada a TTR - PAF - CAF; Cardiomiopatia Amiloidótica; Neuropatia Amiloidótica; ABPAR - Associação Brasileira de Paramiloidose; Doenças Raras.

Correspondência: Liana Cláudia Uriarte Ferronato •

Associação Brasileira de Paramiloidose

Av. Paulista, 1439, cj 12. CEP: 01311-926, São Paulo, SP – Brasil.

Email: liana@abpar.org.br

Artigo recebido em 08/09/2021, revisado em 24/09/2021, aceito em 24/09/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210018>

Em 18 de setembro de 2011 houve o quinto encontro de acordo com a publicação no jornal *O Dia* e, a partir do encontro, foi eleita a nova diretoria da ABPAR, mantendo o Sr. Roberto Beltrami como presidente e Glaide foi eleita vice-presidente. Foi registrado estatuto da ABPAR em conformidade com o novo código civil.

Depois disso, diante das propostas todas se esvaírem e os membros adoecerem cada vez mais, os encontros foram ficando mais difíceis, as negativas judiciais foram se acumulando e a força desse grupo foi se perdendo. E então a ABPAR novamente adormeceu.

Em 2014, um novo grupo de pacientes se reuniu, após conversas em redes sociais com o tema amiloidose, e resolvem, mais uma vez, reativar a associação, sendo Fabio Almeida presidente até setembro de 2020. Em setembro de 2020, foi eleita para a gestão atual.

Para explicar um pouco sobre a amiloidose hereditária por transtirretina, podemos dizer que o Brasil é um país endêmico devido à sua colonização, apresentando, por essa razão, em sua grande maioria, as variantes de mutação genética portuguesa VAL50MET e africana ILE142, além de muitas outras dos demais povos que vieram para cá, de diversas origens. A amiloidose hereditária por transtirretina pode apresentar fenótipos cardíaco, neuropático ou misto, dependendo da mutação. Devido a essa diversidade, a idade de início da doença pode variar muito, podendo iniciar a partir dos 20 anos. A expectativa de vida, após os primeiros sintomas é de 10 anos para aqueles com fenótipo de neuropatia sem tratamento ou 5 para os cardíacos, que ainda não possuem opção terapêutica disponível no Sistema Único de Saúde.

Hoje assumi esse compromisso com o intuito de manter a instituição e, principalmente, para continuar o trabalho de divulgação da doença, essencial para que tenhamos os tratamentos que hoje já existem, mas que ainda precisam de aprovação e distribuição no sistema de saúde nacional.

O trabalho da ABPAR é também voltado à busca de informações que orientem os portadores e seus familiares sobre onde procurar atendimento especializado e quais os tratamentos disponíveis, bem como às tentativas de criar mais centros de referência que possam facilitar o acesso de pacientes a locais mais próximos de suas moradias.

Além disso, a ABPAR se mobiliza para que os novos tratamentos sejam aprovados pelos órgãos competentes, através de reuniões em que leva médicos especialistas e portadores, encaminhamento de ofícios e cartas para parlamentares que trabalhem pela causa e para os órgãos que decidem sobre a incorporação e distribuição desses novos tratamentos, além de campanhas nas redes sociais, movimentos de conscientização e abaixo-assinados. Atualmente temos um abaixo-assinado ainda em aberto, que já conta com mais de 35.000 assinaturas,

pedindo a precificação e também a incorporação de dois novos fármacos mais recentes e que atendem os estágios mais graves da doença, o Inoteresen e o Patisiran. Durante o período de conferência desse artigo, tivemos a informação do Ministério da Saúde que foi resolvida essa questão e ambos os medicamentos foram precificados e aprovados como categoria 1, que se refere à tratamento inovador.

Portanto, atendendo às necessidades dos portadores com amiloidose por transtirretina no Brasil, nosso trabalho se volta basicamente a procurar e formar redes de apoio que ofereçam diagnóstico e tratamento multidisciplinar, porque a doença afeta diversos órgãos do paciente, tanto na forma neuropática

quanto na cardíaca. Esse trabalho é bastante difícil, uma vez que não temos todas as formas terapêuticas ao alcance de todos, seja pelo fato de ainda não serem ofertadas pelo Sistema Único de Saúde, pelo altíssimo custo, inviabilizando a compra particular, seja pela dificuldade de encontrar médicos que conheçam a doença e saibam o que fazer pelos pacientes.

Hoje nosso maior desafio está justamente nessas três situações apresentadas: diagnóstico precoce, criação de mais centros de referência e acesso aos tratamentos para todas as formas e estágios da amiloidose por transtirretina. Não é tarefa fácil, mas entendo que todos temos direito à vida e é nosso dever buscar tratamento, uma vez que ele existe.

Referência

1. Associação Brasileira de Paramiloidose [Internet]. São Paulo: ABPAR; c2021 [cited 2021 Sep 26]. Available from: www.abpar.org.br.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Amiloidose: Doença Rara ou Subdiagnosticada?

Amyloidosis: Rare or Underdiagnosed Disease?

Mariano Napoli Llobera¹  e Atilio Costa Vitali² 

Research fellowship, Division of Cardiology, Health Sciences North Hospital, Sudbury,¹ Ontario - Canadá

Medical Director of Heart Failure Disease Management Program, Division of Cardiology, Health Sciences North Hospital,² Sudbury, Ontario - Canadá

em nome do Conselho de Miocardiopatia da Sociedade Interamericana de Cardiologia

Amiloidose é o termo geral para uma condição clínica causada quando uma entre mais de 30 proteínas precursoras diferentes com estrutura terciária instável se dobra de forma alterada e agrega como fibrilas amiloides insolúveis que se depositam no espaço extracelular de órgãos e tecidos moles. A classificação da amiloidose é baseada no tipo de proteína precursora.^{1,2}

Especificamente, a amiloidose cardíaca (AC) é um tipo de cardiomiopatia restritiva, na qual a infiltração de fibrilas amiloides no tecido miocárdico resulta em rigidez ventricular progressiva, espessamento da parede e disfunção diastólica devido à fisiologia restritiva, que normalmente se manifesta como insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP). Quando a doença está avançada, também pode ser observada disfunção sistólica.^{3,4}

A AC pode clinicamente simular outras doenças cardiovasculares; portanto, acredita-se que seja subdiagnosticada e a verdadeira prevalência e incidência são incertas.²

Entre os muitos tipos de amiloidose, quase todos os casos de AC clínica (> 95%) são de amiloidose por transtirretina (ATTR) ou amiloidose de cadeias leves (AL).

Amiloidose por transtirretina

A amiloidose por transtirretina (ATTR) é causada pela deposição de transtirretina (TTR), proteína sintetizada pelo fígado, que possui estrutura tetramérica estável e cuja função é o transporte de hormônios tireoidianos e retinol. A TTR pode se dissociar em monômeros e oligômeros e, em seguida, ser depositada como fibrilas amiloides, de forma natural (wtATTR ou “tipo selvagem”, anteriormente conhecida como amiloidose sistêmica senil) ou genética (hATTR ou “hereditária”).⁴

O número de pacientes que recebem diagnóstico de ATTR tem aumentado ao longo dos anos, e considera-se que pode ser mais prevalente do que a AL.

Palavras-chave

Amiloidose; Insuficiência Cardíaca; Cardiomiopatia Restritiva.

Correspondência: Mariano Napoli Llobera •

41 Ramsey Lake Road, Sudbury ON P3E 5J1, Canadá

E-mail: mariano.napoli1@gmail.com

Artigo recebido em 09/09/2021, revisado em 24/09/2021, aceito em 24/09/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210019>

Segundo diversos estudos, depósitos de ATTR têm sido identificados em 25% das autópsias em pacientes acima de 80 anos. Utilizando métodos não invasivos de imagem, estimou-se que a ATTR representa 13% dos pacientes com ICFEP e 16% daqueles submetidos à troca valvar aórtica transcutânea para estenose aórtica grave de baixo fluxo e baixo gradiente com fração de ejeção preservada (paradoxal).⁵

Se a instabilidade da estrutura tetramérica da TTR for devida a uma mutação genética, ocorrerá uma condição predominantemente neurológica ou cardíaca. A hATTR é considerada uma doença rara, com prevalência inferior a 1 por 100.000 habitantes. Atualmente, existem mais de 120 mutações que podem causar a ATTR, a mutação mais frequente em todo o mundo tem sido a Val30Met, que é endêmica em Portugal, Suécia, Japão, Brasil e Espanha. Essa mutação pode causar polineuropatia sensorio-motora simétrica e ascendente, disautonomia e, em 43% dos casos, acometimento cardíaco.⁵

Amiloidose por cadeias leves de imunoglobulina

A amiloidose por cadeias leves de imunoglobulina (AL) é causada pelo depósito multissistêmico de cadeias leves de imunoglobulina, consequência da discrasia das células plasmáticas. A incidência atualmente relatada é de 1 em 100.000 pessoas, sendo mais frequente naquelas com idade superior a 40 anos, comprometendo fígado, pulmões, rins, baço e sistema nervoso autônomo e periférico. O acometimento cardíaco, que ocorre de 50% a 70% dos casos, é considerado um fator prognóstico, pois as cadeias leves apresentam maior cardiotoxicidade que a TTR e, consequentemente, menor resposta ao tratamento da insuficiência cardíaca.⁶

É importante diferenciar clinicamente ATTR de AL, pois têm diversos cursos clínicos.

De modo geral, a ATTR apresenta desenvolvimento lentamente progressivo, sendo mais frequente em idosos do sexo masculino. A AL geralmente tem um curso rapidamente progressivo, apresentando-se em idades mais jovens e com menor predominância masculina.⁴

Diagnóstico e manejo

Deve-se suspeitar de AC quando o paciente apresentar sintomas e sinais de ICFEP com aumento inexplicável da espessura da parede do ventrículo esquerdo (> 12 mm) e 1 ou mais manifestações clínicas.^{5,7,8} (Tabela 1)

Sinais clínicos da AC com ecocardiografia, ressonância magnética cardíaca, biomarcadores elevados e captação de grau 2-3 com 99mTc-PYP (pirofosfato) na cintilografia, com exclusão de proteína monoclonal pelo teste de cadeias leves no soro e na urina que poderia causar AL, confere um valor preditivo positivo de 100% para o diagnóstico da ATTR.⁸ (Tabela 2)

Nestes casos, a biópsia não é necessária e o teste genético deve ser realizado para distinguir entre a variante “hereditária” e a “selvagem”. Quando há suspeita de AL, a biópsia de medula óssea e outros tecidos são indicados (almofada de gordura, salivar ou endomiocárdico). O exame microscópico mostrará uma birrefringência verde-maçã pelo vermelho Congo.^{5,8} (Figura 1)

Em pacientes com insuficiência cardíaca por amiloidose, será fundamental a manutenção da euvolemia por meio de restrição hídrica e diuréticos. Não há evidências em favor do uso de betabloqueadores, inibidores de neprilina, bloqueadores de receptores da angiotensina ou bloqueadores de receptores de aldosterona. Ao contrário, estes podem induzir hipotensão, expondo uma neuropatia autonômica.⁵

O primeiro e único medicamento indicado para reduzir a mortalidade cardiovascular e a hospitalização cardiovascular em adultos com hATTR ou wtATTR é tafamidis, em uma dose diária de 80 mg, que estabiliza o tetrâmero da TTR e reduz a formação da TTR.^{8,9}

Tabela 1 – Manifestações extracardíacas dos subtipos comuns da amiloidose cardíaca

Manifestações extracardíacas	AL	hATTR	wtATTR
Renais	Insuficiência renal Síndrome nefrótica	Insuficiência renal mais leve (devido principalmente à insuficiência cardíaca)	
Autonômicas		Hipotensão ortostática Gastroparesia Disfunção sexual	
Neurológicas		Neuropatia sensorio-motora periférica (predominante na hATTR) Síndrome do túnel do carpo (bilateral) Estenose espinhal (predominantemente lombar)	
Musculoesqueléticas	Pseudohipertrofia (macroglossia)	Fraqueza muscular Artropatia Fadiga Caquexia	Ruptura do tendão do bíceps
Gastrointestinais	Náusea, constipação, saciedade precoce, inchaço abdominal	Enzimas hepáticas elevadas	
Hematológicas	Sangramento e hematomas periorbitais		
Manifestações oculares		Opacidades vítreas	

AL: amiloidose por cadeias leves de imunoglobulina; hATTR: amiloidose hereditária por transtirretina; wtATTR: amiloidose por transtirretina, tipo selvagem
Adaptado de Fine M, Davis M, Anderson K, Delgado D, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society Joint Position Statement on the Evaluation and Management of Patients with Cardiac Amyloidosis. CJA. 2020; 20:322-334

Tabela 2 – Achados principais na amiloidose cardíaca

Eletrocardiografia	Ecocardiografia	Biomarcadores	Ressonância magnética cardíaca
-QRS de baixa voltagem (desproporcional à espessura da parede do VE) -Anormalidades de baixa progressão da onda R (padrão de pseudoinfarto) -Bloqueio de ramo esquerdo -Fibrilação atrial -Bloqueio AV	-Hipertrofia VE inexplicada -Dilatação biatrial -Hipertrofia da parede livre do VD -Aspecto granular do miocárdio -Disfunção VE diastólica -Estenose aórtica baixo fluxo e baixo gradiente -GLS anormal com <i>apical sparing</i> (padrão de “cereja no bolo”) -Strain apical/ média do médio e basal > 1,0 -Hipertensão pulmonar moderada -Pequenos derrames pericárdicos e pleurais	-Elevação inexplicada e persistente da troponina cardíaca de baixo nível -Elevação significativa de BNP ou NT-proBNP -BNP e troponina são mais elevados na AL	-RTG subendocárdico difuso -RTG transmural posterior -Aumento de T1 miocárdico nativo -Volume extracelular alto

AL: amiloidose por cadeias leves de imunoglobulina; AV: atrioventricular; BNP: brain natriuretic peptide; GLS: global longitudinal strain; NT-proBNP: N-terminal proBNP; RTG: realce tardio pelo gadolínio; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo
Adaptado de Papinglotis G, Basmpa L, Farmakis D. Cardiac Amyloidosis: epidemiology, diagnosis and therapy. ESC. 2021; 19:19-21

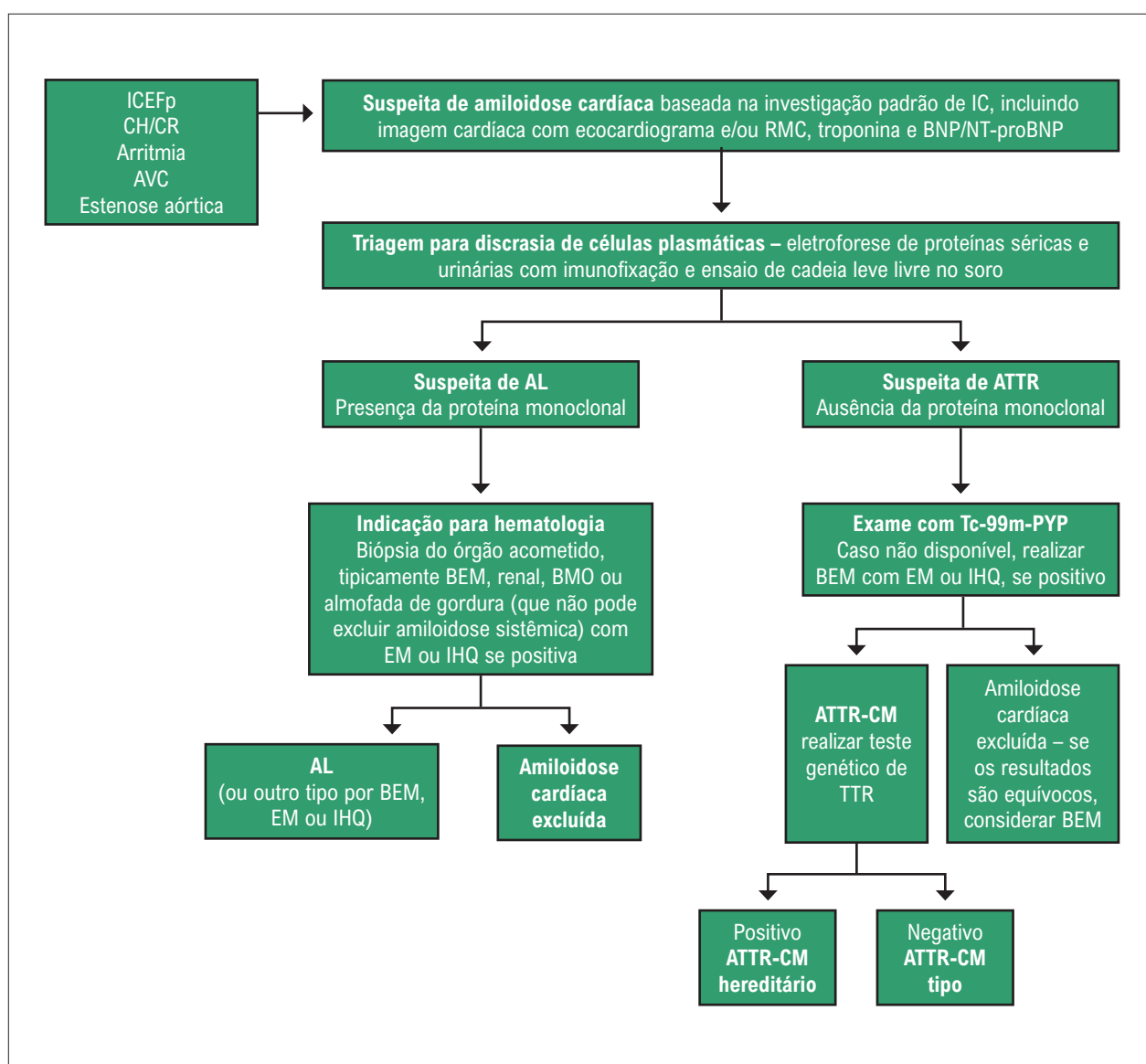


Figura 1 – Algoritmo diagnóstico para avaliação suspeita de amiloidose cardíaca. AL: amiloidose por cadeias leves de imunoglobulina; ATTR: amiloidose por transtiretina; AVC: acidente vascular cerebral; BEM: biópsia endomiocárdica; BMO: biópsia da medula óssea; BNP: brain natriuretic peptide; CH: cardiomiopatia hipertrófica; CR: cardiomiopatia restritiva; EM: espectrometria de massa; IC: insuficiência cardíaca; ICEFp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; IHQ: imunohistoquímica; PYP: pirofosfato; RMC: ressonância magnética cardíaca. Adaptado de Fine M, Davis M, Anderson K, Delgado D, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society Joint Position Statement on the Evaluation and Management of Patients with Cardiac Amyloidosis. *CJCA*. 2020; 20:322-334

O transplante cardíaco desempenha um papel pequeno devido ao acometimento de múltiplos órgãos. Pacientes com AL têm amiloidose não cardíaca significativa e não são candidatos adequados para transplante cardíaco, exceto quando são submetidos a transplante autólogo de células-tronco ou quimioterapia em altas doses. Os pacientes com wtATTR têm a doença clinicamente isolada no coração e, como tal, parecem ser candidatos mais adequados. No entanto, a maioria dos pacientes recebe o diagnóstico na sétima ou oitava década de vida e são excluídos com base na idade. Os pacientes com hATTR são mais jovens e podem ser candidatos se a neuropatia amiloide for ausente ou leve.^{6,8}

Outros mecanismos terapêuticos continuam a ser investigados, como a supressão da proteína TTR, por meio de transplante hepático ou silenciadores genéticos, e a eliminação de depósitos pela doxíciclina e epigallocatequina-3-galato.^{1,8}

Em resumo, a AC é uma entidade que está sendo diagnosticada com mais frequência. O uso de técnicas não invasivas, como a cintilografia com 99mTc-PYP, ressonância magnética cardíaca e análise de cadeias leves no sangue e na urina, permitem a identificação e o tratamento precoce desta doença, cuja incidência e prevalência continuam incertas.

Referências

1. García-Pavía P, Tomé-Esteban MT, Rapezzi C. Amiloidosis. También una Enfermedad del Corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(9):797-808. doi: 10.1016/j.recsp.2011.05.003.
2. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, Milandri A, Gagliardi C, Bartolomei I, et al. Cardiac Amyloidosis: The Great Pretender. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):117-24. doi: 10.1007/s10741-015-9480-0.
3. Fontana M, Ćorović A, Scully P, Moon JC. Myocardial Amyloidosis: The Exemplar Interstitial Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(11):2345-56. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.06.023.
4. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, 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(38):2585-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehv338.
5. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(21):2451-66. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.075.
6. 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(12):1323-41. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.053.
7. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda SI, Merlini G, Saraiva MJ, et al. Amyloid Fibril Proteins and Amyloidosis: Chemical Identification and Clinical Classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016;23(4):209-13. doi: 10.1080/13506129.2016.1257986.
8. Fine NM, Davis MK, Anderson K, Delgado DH, Giraldeau G, Kitchlu A, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society Joint Position Statement on the Evaluation and Management of Patients with Cardiac Amyloidosis. *Can J Cardiol*. 2020;36(3):322-34. doi: 10.1016/j.cjca.2019.12.034.
9. Maurer MS, 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(11):1007-16. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

A Importância do Posicionamento sobre Amiloidose Cardíaca do DEIC/GEMIC/SBC 2021 para a Prática Clínica

The Importance of the DEIC/GEMIC/SBC 2021 Position Statement on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis to Clinical Practice

Marcus Vinicius Simões¹ e Fabio Fernandes²

Divisão de Cardiologia, Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,¹ Ribeirão Preto, SP – Brasil

Instituto do Coração – HC FMUSP;² São Paulo, SP – Brasil

A última edição dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* nos traz a publicação do Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca do DEIC/GEMIC/SBC. Esse documento foi fruto do trabalho colaborativo de muitos experts da área, expoentes da Cardiologia Nacional, mas também incluiu outros especialistas como neurologistas, hematologistas e médicos nucleares.

A necessidade de reunirmos essa constelação de colaboradores reflete um aspecto fundamental da amiloidose: uma doença complexa e multifacetada, com acometimentos orgânicos múltiplos e que necessita do concurso de várias especialidades para seu manejo na integralidade. De fato, esse foi um aspecto positivo do documento: sua abrangência e seu caráter multidisciplinar.

É oportuno que afirmemos aqui as razões que levaram o DEIC/GEMIC/SBC a produzir este documento, cumprindo a missão de produzir documentos que contribuam para a atualização científica e para a educação médica, trazendo balizamentos necessários para guiar a prática da cardiologia baseada em evidências científicas. O sentido de urgência para tal ação foi a percepção clara da recente e profunda reformulação de conceitos acerca da amiloidose cardíaca (AC), incluindo evidências de que se trata de uma doença mais prevalente do que antes se imaginava, do expressivo avanço nos métodos de imagem que permitem seu diagnóstico de forma não invasiva e do surgimento de novos tratamentos específicos que podem mudar a história natural da doença (Figura 1).

Amiloidose cardíaca é causa frequente de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

O principal fenótipo cardiológico da AC é de uma miocardiopatia restritiva infiltrativa, cujos aspectos mais gerais de sintomas e aumento da espessura das paredes ventriculares e remodelamento concêntrico do ventrículo esquerdo, se superpõe àqueles da insuficiência cardíaca com fração de

ejeção preservada (ICFep), produzida por fatores de risco como hipertensão arterial, obesidade, diabetes e envelhecimento. Desta forma, a AC deve ser considerada como diagnóstico diferencial nos pacientes exibindo ICFep.¹

Vale lembrar que dentre as diferentes proteínas amiloidogênicas que podem se depositar no miocárdio e cursar com AC, a transtiretina na forma *wild type* (AC-ATTRwt), que é intimamente ligada ao envelhecimento, é a mais frequentemente reportada em várias séries da literatura médica especializada. Isso se repete tanto em grandes centros de referência, como também em registros de mundo real.² Nesse sentido, artigo recente mostrou um aumento muito expressivo da AC como causa de hospitalizações por insuficiência cardíaca em várias regiões dos Estados Unidos, entre os anos 2000 e 2012, ultrapassando a taxa de 65 casos por 100.000 pessoas/ano, indicando que a AC não é uma doença rara de acordo com os critérios atuais da Organização Mundial da Saúde (Figura 2).³

É importante lembrar que não há estatísticas semelhantes no nosso meio que permitam confirmar a prevalência mais elevada da AC na população brasileira. Essa é uma lacuna que esperamos que seja preenchida num futuro breve.

Diagnóstico não invasivo usando cintilografia com traçadores ósseos

Dentre todos os avanços no cenário clínico da AC, o mais impactante foi o desenvolvimento das bases para um diagnóstico não invasivo da AC-ATTR, prescindindo do uso da biópsia endomiocárdica. No célebre estudo publicado por Perugini et al. em 2005, restou bem demonstrado que os pacientes com AC-ATTR exibiam acúmulo miocárdico intenso e anômalo de alguns agentes bifosfonados utilizados para cintilografia óssea. Nesse estudo seminal, apenas pacientes com AC-ATTR exibiam captação de ^{99m}Tc-DPD (3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxylic acid) equivalente ou superior à captação dos arcos costais (graus 2 ou 3), enquanto nenhum dos pacientes com AC ligada a cadeias leves (forma AL) apresentavam o mesmo comportamento.⁴

Posteriormente, identificou-se que certo percentual (20% a 30%) dos pacientes com AC-AL também poderiam exibir captação expressiva de marcadores ósseos, sendo fundamental a exclusão da presença de cadeias leves de imunoglobulina para uma confirmação diagnóstica de AC-ATTR nos pacientes com cintilografia cardíaca positiva com marcadores ósseos. No estudo fundamental de Gillmore et al., esse conjunto de resultados (cintilografia cardíaca com marcador ósseo grau 2 ou 3 + exclusão de cadeia leves) obteve especificidade e valor preditivo de 100%,

Palavras-chave

Amiloidose; Cardiomiopatia; Métodos Diagnósticos; Tratamento.

Correspondência: Marcus Vinicius Simões •

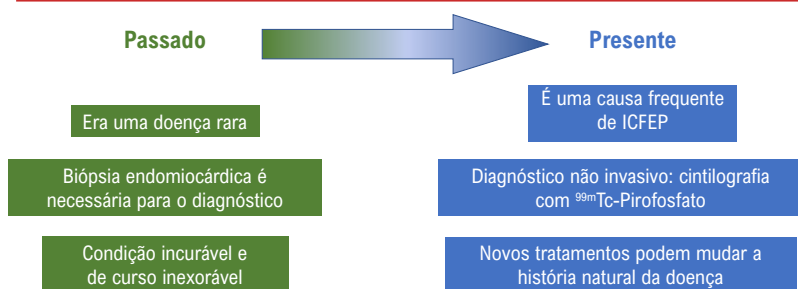
Av. Bandeirantes 3900, Campus da USP, Bairro Monte Alegre, Ribeirão Preto - SP CEP:14049-900

E-mail: msimoes@fmrp.usp.br

Artigo recebido em 09/09/2021, revisado em 24/09/2021, aceito em 24/09/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210021>

Amiloidose Cardíaca Novos conceitos sobre uma doença antiga



Simões MV et. Posicionamento sobre o Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca – DEIC/GEMIC/SBC, Arq Bras Cardiol 2021; online ahead print DOI: 10.3660/abc.20210718

Figura 1 – Ilustração delineando os aspectos envolvidos na profunda reformulação de conceitos sobre a amiloidose cardíaca que se avolumaram nos últimos anos. ICfEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

Aumento da hospitalização por HF associada a amiloidose cardíaca nos EUA

Gilstrap LG et al. Circ Heart Fail 2019;12:e005407

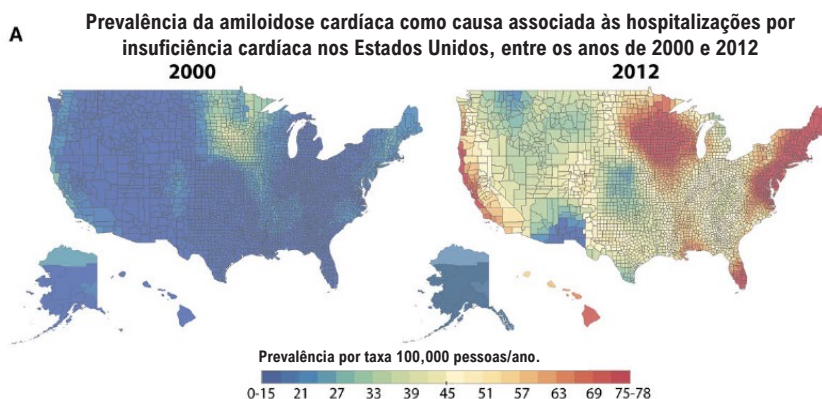


Figura 2 – Ilustração mostrando no “mapa de calor” o aumento da prevalência da amiloidose cardíaca como causa associada às hospitalizações por insuficiência cardíaca nos Estados Unidos, entre os anos de 2000 e 2012. Reproduzido a partir de (Gilstrap et al., 2019).

definindo os critérios não invasivos para o diagnóstico da AC-ATTR que passaram a ser um padrão de conduta ao redor do mundo.⁵

Esses aspectos fundamentais foram os norteadores das escolhas realizadas pelo painel de experts que criou o fluxograma para o diagnóstico da AC do nosso Posicionamento e que é reproduzido na Figura 3. Essa é, isoladamente, a peça mais importante de todo o documento, com a qual se espera poder orientar o fluxo diagnóstico da AC no dia-a-dia da prática cardiológica.

Novos tratamentos específicos

Não há dúvidas de que qualquer esforço despendido para melhorarmos nossa capacidade diagnóstica de uma determinada

condição só seria plenamente válido e recompensado se pudéssemos vincular esse achado ao emprego de tratamentos específicos capazes de aliviar sintomas e prolongar a vida dos nossos pacientes. E o surgimento de novas terapias específicas para a AC tem sido a mola fundamental que alimenta as pesquisas e as iniciativas para elevarmos o nível assistencial para um diagnóstico mais preciso e mais precoce da AC.

O estabilizador de tetrâmeros da transtirretina, tafamidis, foi a primeira droga para tratamento específico da AC-ATTR testado em estudo multicêntrico randomizado e velado, o estudo ATTRACT.⁶ Os resultados principais do ATTRACT mostraram que o emprego do tafamidis associou-se à redução significativa da mortalidade por todas as causas em 30% (HR = 0,70, 95% IC:

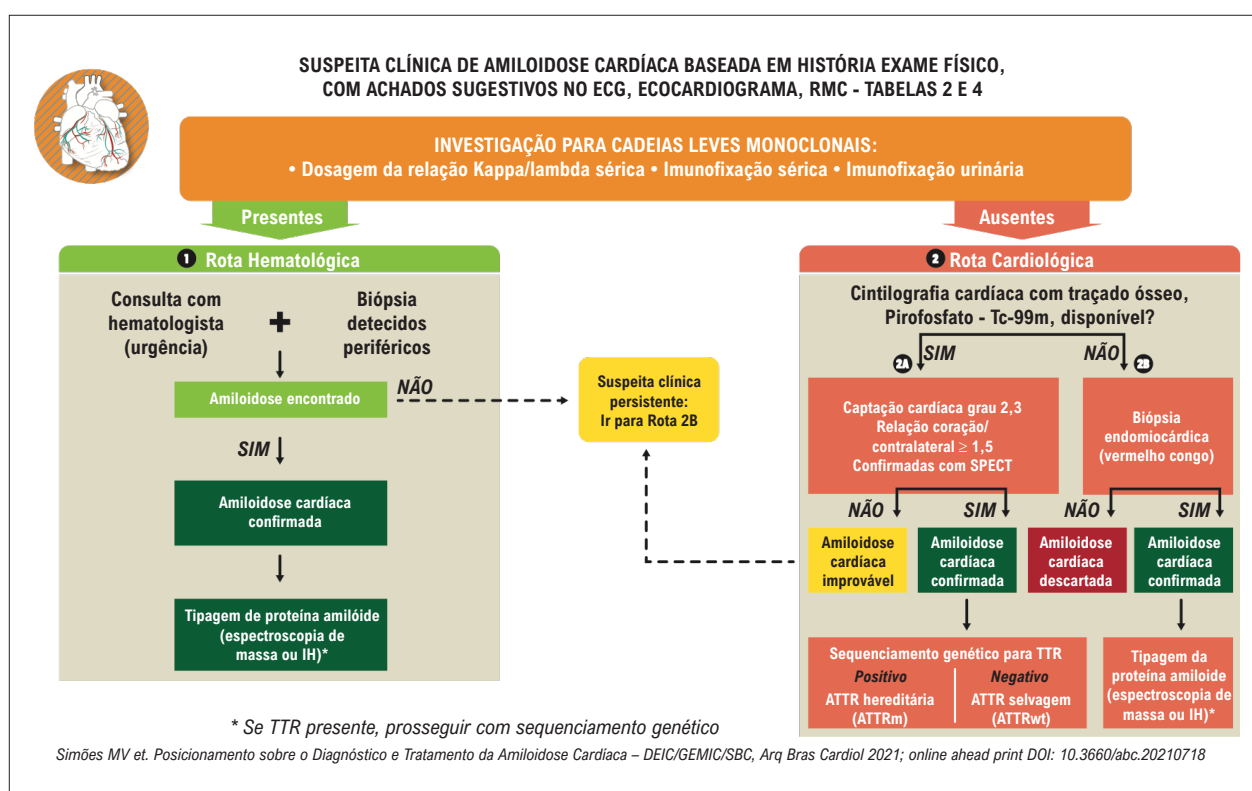


Figura 3 – Fluxograma para o diagnóstico da AC.

0,51 a 0,96) e redução de hospitalizações/ano da ordem de 32% (HR = 0,68%; IC 95%: 0,56 a 0,81). Dessa forma, o tafamidis é o primeiro tratamento específico da AC-ATTR capaz de mudar a história natural da doença, tendo recebido aprovação da ANVISA para o tratamento da AC-ATTR no Brasil.

Outras moléculas muito promissoras estão sendo desenvolvidas e testadas neste momento em estudos multicêntricos fase 3, incluindo estratégias de silenciamento da expressão gênica da produção da TTR pelas plataformas de “small interference RNA”(patisiran) e oligonucleotídeos “anti-sense” (eplontersen).

É relevante lembrarmos que assistimos recentemente à incorporação de significativos avanços no tratamento da AC-AL, utilizando anticorpos monoclonais e o transplante de medula óssea autólogo, que estão associados a impacto positivo surpreendente na mortalidade da AC-AL, desde que os pacientes sejam encaminhados em estágios evolutivos mais precoces, o que realça a necessidade de um diagnóstico mais preciso e mais ágil desta doença.⁷

Comentários finais

Como revisamos aqui, há fortes evidências sugerindo que a AC seja uma condição de relativa prevalência, mas amplamente subdiagnosticada. O surgimento de novas terapias capazes de mudar a história natural desta doença grave traz a necessidade de um diagnóstico mais precoce e mais seguro. A publicação do Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca do DEIC/GEMIC/SBC 2021 reveste-se de importância fundamental neste momento por contribuir

para a incorporação destes novos conceitos na prática clínica e trazer os balizamentos embasados nas evidências científicas mais recentes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados; Análise estatística; Obtenção de financiamento; Redação do manuscrito; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Simões MV, Fernandes F.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, Milandri A, Gagliardi C, Bartolomei I, et al. Cardiac Amyloidosis: The Great Pretender. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):117-24. doi: 10.1007/s10741-015-9480-0.
2. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2019;140(1):16-26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038169.
3. Gilstrap LG, Dominici F, Wang Y, El-Sady MS, Singh A, Di Carli MF, et al. Epidemiology of Cardiac Amyloidosis-Associated Heart Failure Hospitalizations Among Fee-for-Service Medicare Beneficiaries in the United States. *Circ Heart Fail*. 2019;12(6):e005407. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005407.
4. 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. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.073.
5. 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. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612.
6. Maurer MS, 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(11):1007-16. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.
7. Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA*. 2020;324(1):79-89. doi: 10.1001/jama.2020.5493.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

ATTRv: uma Doença Multissistêmica Requer uma Abordagem Multiprofissional

ATTRv: a Multisystemic Disease Requires a Multiprofessional Approach

Carolina Lavigne Moreira¹ e Wilson Marques Júnior^{1,2} 

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Medicina Translacional (INCT-TM),² Ribeirão Preto, SP – Brasil

Variantes patogênicas do gene da transtiretina (TTRv) resultam na produção de fibrilas amiloidogênicas que se depositam no espaço extracelular de muitos tecidos, resultando em uma doença multissistêmica amiloidogênica (ATTRv). Podem ser afetados diversos tecidos em diferentes combinações, incluindo os nervos periféricos e o sistema cardíaco, que tipicamente são os principais alvos, mas também os rins, olhos, sistema gastrointestinal, sistema nervoso central e estruturas musculoesqueléticas.¹

A ATTRv é uma doença progressiva² que resulta em óbito, aproximadamente, num período de 8 a 15 anos após o início da doença, ainda mais rapidamente quando o sistema cardíaco é envolvido precocemente.³ Porém, a história natural da doença tem mudado com a introdução de tratamentos que, por meio de diferentes mecanismos, diminuem a produção de fibrilas amiloides.⁴

Uma doença tão complexa exige uma interação multiprofissional coordenada para fornecer o melhor

atendimento aos pacientes. Considerando as especialidades médicas, cardiologistas, neurologistas, oftalmologistas, gastroenterologistas, nefrologistas e geneticistas bem treinados devem trabalhar em estreita colaboração tanto no tratamento de pacientes que já manifestaram a doença quanto no acompanhamento de portadores assintomáticos, com a finalidade de detectar o início da doença e quando o tratamento será muito mais eficaz. No entanto, para o melhor atendimento, além de profissionais treinados na área de amiloidose, é necessário que haja uma instituição capaz de fornecer um conjunto complexo de investigações preparadas, incluindo neurofisiologia (com avaliação de pequenas fibras), biópsia de pele, outras biópsias, imagem de ressonância magnética e cintilografia.

Por esses motivos, nós acreditamos que esses pacientes devam ser acompanhados em centros de referência terciários que devem interagir de perto com os médicos locais, a fim de oferecer o melhor atendimento no melhor momento aos pacientes com essa complexa doença.

Palavras-chave

Cardiomiopatia; Polineuropatia; Transtiretina; TTR.

Correspondência: Wilson Marques Júnior •

Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento.

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Campus da USP - Monte Alegre. Av. Bandeirantes, 3900.

CEP: 14049-900, Ribeirão Preto, SP - Brasil.

E-mail: wmjunior@fmrp.usp.br

Artigo recebido em 19/09/2021, revisado em 26/09/2021, aceito em 26/09/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210026>

Referências

1. Koike H, Katsuno M. Transthyretin Amyloidosis: Update on the Clinical Spectrum, Pathogenesis, and Disease-Modifying Therapies. *Neurol Ther.* 2020;9(2):317-33. doi: 10.1007/s40120-020-00210-7.
2. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. Rapid Progression of Familial Amyloidotic Polyneuropathy: A Multinational Natural History Study. *Neurology.* 2015;85(8):675-82. doi: 10.1212/WNL.0000000000001870.
3. Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD, et al. Expert Consensus Recommendations to Improve Diagnosis of ATTR Amyloidosis with Polyneuropathy. *J Neurol.* 2021;268(6):2109-22. doi: 10.1007/s00415-019-09688-0.
4. Russo M, Gentile L, Toscano A, Aguenouz M, Vita G, Mazzeo A. Advances in Treatment of ATTRv Amyloidosis: State of the Art and Future Prospects. *Brain Sci.* 2020 Dec 9;10(12):952. doi: 10.3390/brainsci10120952.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Registro em Amiloidose Transtirretina do Estado de São Paulo (REACT-SP)

Registry of Transthyretin Amyloidosis in the State of São Paulo (REACT-SP)

Fabio Fernandes,¹ Caio Cafezeiro,¹ Renata Margarida do Val,¹ Alexandra Patrícia Zilli Vieira,¹ Wilson Marques,² Edileide Barros Correia,³ Alzira Alves Siqueira Carvalho,⁴ Antonio Carlos Palandrini Chagas,⁴ Acary Souza Bulle Oliveira,⁵ Paulo Victor Sgobi de Souza,⁵ Wladimir Bocca Vieira de Resende Pinto,⁵ Ariane Vieira Scarlatelli Macedo,⁶ Murillo Oliveira Antunes,⁷ Pedro Velloso Schwartzmann,⁸ Sandrigo Mangini,⁹ Marcus Vinicius Simões²

Instituto do Coração-HC FMUSP,¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,³ São Paulo, SP – Brasil

Centro Universitário de Saúde ABC,⁴ São Paulo, SP – Brasil

Associação Paulista para o Desenvolvimento da Medicina Hospital São Paulo,⁵ São Paulo, SP – Brasil

Instituto de Pesquisa e Inovação Tecnológica da Santa Casa de São Paulo,⁶ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus,⁷ Bragança Paulista, SP – Brasil

Clinicor Clínica Cardiológica,⁸ Ribeirão Preto, SP – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,⁹ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A amiloidose é uma doença sistêmica com envolvimento de diversos órgãos caracterizada pela deposição de fibrilas amiloides. O conhecimento do perfil epidemiológico, clínico e genético da população acometida por amiloidose no país é de fundamental importância em estratégias para estabelecer o diagnóstico bem como as estratégias terapêuticas.

Objetivo: Avaliar as variáveis epidemiológicas, clínicas, laboratoriais, de imagem e tratamento dos pacientes com amiloidose cardíaca por transtirretina (TTR).

Material e métodos: Estudo multicêntrico, retrospectivo, prospectivo e observacional baseado na coleta de dados da história natural dos pacientes com amiloidose TTR seguidos no estado de São Paulo.

Resultados: Permitir um mapa da distribuição regional da doença, aumentando o conhecimento da doença entre clínicos e especialistas nas diversas especialidades. Avaliar pacientes com amiloidose por TTR formas familiar e selvagem além de acompanhar indivíduos com genótipo positivo e fenótipo negativo.

Conclusão: As informações coletadas poderão evidenciar uma maior conscientização da doença, criação de novos fluxogramas diagnósticos e de tratamento com impacto direto no conhecimento da história natural da doença e prognóstico dos pacientes.

Palavras-chave: Amiloidose; Hipertrofia Ventricular; Insuficiência Cardíaca.

Abstract

Background: Amyloidosis is a systemic disease that involves multiple organs, characterized by the deposition of amyloid fibrils. Knowledge regarding the epidemiological, clinical, and genetic profile of the population affected by amyloidosis throughout the country is of fundamental importance for establishing diagnostic and therapeutic strategies.

Objective: To evaluate the epidemiological, clinical, laboratory, imaging, and treatment variables of patients with TTR cardiac amyloidosis.

Materials and methods: A multicenter, retrospective, prospective, and observational study based on collection of data on the natural history of patients with TTR amyloidosis, followed in the state of São Paulo.

Results: To make it possible to map the regional distribution of the disease, increasing knowledge about the disease among clinicians and specialists in different areas. To evaluate patients with hereditary and wild-type TTR amyloidosis, in addition to following individuals with positive genotype and negative phenotype.

Correspondência: Fábio Fernandes •

Grupo de Miocardiopatias. Av Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, Cerqueira César, SP - Brasil.

E-mail: fabio.fernandes@incor.usp.br

Artigo recebido em 20/09/2021, revisado em 04/10/2021, aceito em 04/10/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210028>

Conclusion: The information collected may show greater awareness of the disease, development of new diagnostic and treatment flowcharts with a direct impact on knowledge of the natural history of the disease and patient prognosis.

Keywords: Amyloidosis; Ventricular Hypertrophy; Heart Failure.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Introdução

A amiloidose é caracterizada pela deposição de fibrilas amiloides no espaço extracelular de diversos órgãos, tais como o coração, nervos periféricos e trato gastrointestinal.^{1,2} Os dois tipos mais comuns de amiloidose são as derivadas das proteínas monoclonais (AL) e aquelas derivadas das proteínas transtirretina hepáticas (TTR). A forma TTR ainda pode ser dividida em dois tipos: hereditária, quando há uma mutação genética conhecida que cause a doença (ATTRh) e a tipo selvagem (ATTRwt, anteriormente conhecida como amiloidose senil).³

Distúrbios na proteína TTR a dissociam em monômeros, que se agregam formando fibrilas amiloides e infiltram a matriz extracelular. A sua consequência no coração é o aumento da espessura da parede ventricular e da rigidez miocárdica, além de espessamento valvar e do septo interatrial. Os pacientes apresentam um fenótipo de cardiomiopatia hipertrófica, evoluindo para uma miocardiopatia restritiva associada à síndrome de insuficiência cardíaca com prognóstico reservado.⁴

As mutações relacionadas com a amiloidose TTR podem estar associadas com fenótipos específicos, com predileção para acometimento cardíaco ou neurológico, por exemplo.⁵ Porém, diversos outros fatores também podem influenciar o fenótipo e prognóstico, incluindo idade, sexo, fatores ambientais e herança materna.⁶ A cardiopatia amiloidótica é comumente associada à mutação Val122Ile, enquanto a polineuropatia amiloidótica familiar por TTR é mais relacionada à mutação Val30Met.³

A ATTR era considerada uma causa rara de insuficiência cardíaca, mas talvez fosse somente subdiagnosticada. A cintilografia óssea com tecnécio como técnica diagnóstica, associada aos avanços nas possibilidades terapêuticas vêm mudando a prevalência da doença.^{7,8} A sintomatologia inespecífica desta doença e seu fenótipo heterogêneo tornam esta tarefa desafiadora, porém identificar pacientes em um estágio inicial é fundamental para o uso dos medicamentos modificadores da doença, com melhor oportunidade para impactar o curso clínico dos pacientes.

O conhecimento do perfil epidemiológico, clínico e genético da população acometida por amiloidose no estado de São Paulo, sua idade e tempo para o diagnóstico, exames realizados, especialidade médica consultada, evolução do quadro clínico e o tratamento utilizados podem ser extremamente úteis. Essas informações são carentes no Brasil e podem permitir a adoção de políticas públicas de conscientização da doença, direcionamento de investimentos e criação de novos fluxogramas diagnósticos e de tratamento com impacto direto no conhecimento da história natural da doença e prognóstico dos pacientes.

Objetivos

Primário

Descrever a população afetada pela amiloidose associada à TTR avaliando as variáveis epidemiológicas, clínicas e métodos complementares laboratoriais e de imagem bem como os tipos de tratamento dos pacientes no estado de São Paulo.

Métodos

Desenho e população do estudo

Trata-se de estudo multicêntrico, retrospectivo, prospectivo e observacional. Serão incluídos pacientes de ambos os sexos, com idade mínima de 18 anos, em seguimento de amiloidose associada à TTR incluindo tanto a doença hereditária quanto o tipo selvagem, incluindo polineuropatia e cardiomiopatia ou mesmo os participantes com mutações da TTR, porém ainda sem alterações clínicas amiloidose, no estado de São Paulo.

Os dados serão coletados dos prontuários do paciente no serviço de origem, após a última visita de seguimento, devendo ser realizado a captação de dados através da plataforma online (REDCap). Serão registrados dados de todas as consultas de pacientes e estes serão inseridos no registro de dados/banco de dados eletrônico. Há uma estimativa de 600 pacientes a serem incluídos no estudo.

Os centros de pesquisa que estarão participando: Instituto do Coração-HC FMUSP, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Centro Universitário de Saúde ABC, Associação Paulista para o Desenvolvimento da Medicina Hospital São Paulo, Instituto de Pesquisa e Inovação Tecnológica da Santa Casa de São Paulo, Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus, Clínica Clínica Cardiológica e Hospital Israelita Albert Einstein. Poderão ser selecionados centros com volume de pacientes com formas de ATTR. Novos centros poderão ser incluídos com inclusão de pelo menos 10 pacientes com ATTR.

Cada unidade de pesquisa deverá obter aprovação do Comitê de ética em pesquisa (CEP) local para participar do REACT, antes de começar a inscrever pacientes. A pesquisa somente será realizada em unidades onde foi obtida a aprovação junto ao CEP. É de responsabilidade do investigador obter a aprovação futura do protocolo do estudo.

Os pacientes serão inscritos na pesquisa com base nos resultados da genotipagem realizada antes da sua última consulta e de acordo com as práticas padrão da unidade. A genotipagem de TTR é necessária para confirmar a elegibilidade do paciente. Para pacientes com mutação da

TTR documentada, a(s) mutação(ões) será(ão) inseridas no registro médico do paciente.

Todos os testes necessários para confirmar um diagnóstico de ATTR serão realizados antes da última consulta.

Critérios de inclusão

• Características do paciente e da doença

1. Sexo masculino e feminino ≥ 18 anos.

2. Mutação da TTR genotipada confirmada, com ou sem diagnóstico de ATTR ou de amiloidose associada à TTR do tipo selvagem. A confirmação da amiloidose associada à TTR do tipo selvagem será determinada pela confirmação genotipada de que o paciente não possui uma mutação conhecida no gene TTR (isto é, é apenas transportador do alelo do tipo selvagem), por meio de teste genético e um dos seguintes critérios (A, B ou C):

a. Evidência de envolvimento cardíaco por ecocardiograma, conforme definido pela espessura média da parede do ventrículo esquerdo, de > 12 mm, e presença de amiloide no tecido cardíaco da biópsia confirmada como amiloide TTR pela espectrometria de massa ou imuno-histoquímica; ou

b. Evidência de envolvimento cardíaco por ecocardiograma, conforme definido pela espessura média da parede do ventrículo esquerdo, de > 12 mm, e presença de amiloide em tecido não cardíaco confirmada como amiloide TTR pela espectrometria de massa ou imuno-histoquímica; ou

c. Evidência de envolvimento cardíaco por ecocardiograma, conforme definida pela espessura média da parede do ventrículo esquerdo, de > 12 mm, sem evidência de amiloidose primária (cadeia leve) e presença de amiloide em tecido cardíaco, indiretamente confirmado por cintilografia com um “traçador ósseo”, por exemplo, ^{99m}Tc -DPD [^{99m}Tc -ácido 3,3-difosfato-1,2-propanodicarboxílico], ^{99m}Tc -PYP [pirofosfato] e ^{99m}Tc -HMDP [difosfonato de hidroximetileno] com grau de Perugini ≥ 2 .

Critérios de exclusão

• Pacientes com amiloidose primária ou secundária

Análise estatística

A análise de resultados clínicos será realizada em todos os pacientes inscritos com dados disponíveis. Os resultados serão examinados para todo o grupo de pacientes, bem como através de estratificação de variáveis importantes que possam afetar os resultados (por exemplo, mas não limitado a variante de TTR, idade, raça, gênero, país de origem, receptor de transplante).

Os dados para as variáveis contínuas serão apresentados como estatísticas de posição e escala (média e desvio padrão, e/ou mediana e intervalo interquartil). Variáveis categóricas serão apresentadas como frequências absolutas e relativas. As comparações entre coortes e subgrupos serão feitas por meio do teste do qui-quadrado para variáveis categóricas.

O teste t de Student será usado para comparações pareadas e não pareadas, quando apropriado. Testes não paramétricos (*Wilcoxon rank-sum test*) serão usados quando os dados não estiverem normalmente distribuídos.

Limitações dos métodos de pesquisa

A natureza observacional deste estudo tem o potencial de introduzir viés de seleção ou averiguação. A população de estudo poderia ser mais heterogênea. Fatores de confusão levam a estimativas tendenciosas de associações de fatores ou tratamentos de risco com o resultado e, portanto, afetam a validade das conclusões do estudo. Métodos analíticos (como regressão multivariada, correspondente) deveriam ser utilizados para controlar a ocorrência de fatores de confusão. Outras limitações potenciais à validade do estudo incluem dados faltantes.

Cronograma do projeto

Etapas	Data planejada
Início da coleta de dados (primeiro sujeito primeira consulta: FSFV)	15 outubro 2021
Fim da coleta de dados (último sujeito última consulta: LSLV)	15 dezembro 2022
Relatório de progresso do estudo	Relatórios de progresso do estudo devem ser enviados em maio de 2022
Relatório final do estudo	23 dezembro 2022

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Fernandes F, Cafezeiro C, Val RM, Vieira APZ, Marques W, Correia EB, Carvalho AAS, Chagas ACP, Oliveira ASB, Souza PVS, Pinto WBVR, Macedo AVS, Antunes MO, Schwartzmann PV, Mangini S, Simões MV. Obtenção de dados: Fernandes F, Cafezeiro C, Val RM, Vieira APZ, Marques W, Correia EB, Carvalho AAS, Chagas ACP, Oliveira ASB, Souza PVS, Pinto WBVR, Macedo AVS, Antunes MO, Schwartzmann PV, Mangini S, Simões MV. Análise e interpretação dos dados: Fernandes F, Cafezeiro C, Val RM, Vieira APZ, Marques W, Correia EB, Carvalho AAS, Chagas ACP, Oliveira ASB, Souza PVS, Pinto WBVR, Macedo AVS, Antunes MO, Schwartzmann PV, Mangini S, Simões MV. Análise estatística: Fernandes F, Cafezeiro C, Val RM, Vieira APZ, Marques W, Correia EB, Carvalho AAS, Chagas ACP, Oliveira ASB, Souza PVS, Pinto WBVR, Macedo AVS, Antunes MO, Schwartzmann PV, Mangini S, Simões MV. Obtenção de financiamento: Fernandes F, Val RM. Redação do manuscrito: Fernandes F, Simões MV, Cafezeiro C, Vieira APZ. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fernandes F, Cafezeiro C, Val RM, Vieira APZ, Marques W, Correia EB, Carvalho AAS, Chagas ACP, Oliveira ASB, Souza PVS, Pinto WBVR, Macedo AVS, Antunes MO, Schwartzmann PV, Mangini S, Simões MV. Supervisão / como investigador principal: Fernandes F, Cafezeiro C, Val RM, Vieira APZ, Marques W, Correia EB, Carvalho AAS, Chagas ACP, Oliveira ASB, Souza PVS, Pinto WBVR, Macedo AVS, Antunes MO, Schwartzmann PV, Mangini S, Simões MV.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por Grant Pfizer 68322757.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzieri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB. Evolving Landscape in the Management of Transthyretin Amyloidosis. *Ann Med*. 2015;47(8):625-38. doi: 10.3109/07853890.2015.1068949.
2. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2012;126(10):1286-300. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915.
3. Buxbaum JN, Tagoe CE. The Genetics of the Amyloidoses. *Annu Rev Med*. 2000;51:543-69. doi: 10.1146/annurev.med.51.1.543.
4. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the Cardiomyopathies: A Position Statement From the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehm342.
5. Carr AS, Pelayo-Negro AL, Evans MR, Laurà M, Blake J, Stancanelli C, et al. A Study of the Neuropathy Associated With Transthyretin Amyloidosis (ATTR) in the UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(6):620-7. doi: 10.1136/jnnp-2015-310907.
6. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Gallelli I, Lorenzini M, et al. Transthyretin-Related Amyloidoses and the Heart: A Clinical Overview. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(7):398-408. doi: 10.1038/nrcardio.2010.67.
7. 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. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612.
8. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1716793.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Amiloidose Cardíaca e Estenose Aórtica: Quando Devemos Pensar e Como Tratar?

Cardiac Amyloidosis and Aortic Stenosis: When to Consider it and How to Treat it?

Marcelo Kirschbaum, Aristóteles Conte Alencar Neto, Vitor Emer de Egypto Rosa, Félix José Alvarez Ramires, Alexandre Antonio Cunha Abizaid, Fábio Sandoli de Brito Junior Flávio Tarasoutchi, Roberto Kalil Filho, Fábio Fernandes^{ID}

Instituto do Coração Incor-HC FMUSP, São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Estenose aórtica é a doença valvar mais prevalente na prática clínica. A forma selvagem da amiloidose por transtiretina tem incidência aumentada em indivíduos idosos, usualmente acima de 70 anos de idade. Amiloidose e estenose aórtica são duas doenças que atingem populações semelhantes, logo, podem coexistir no mesmo paciente.

Pacientes com amiloidose e estenose aórtica têm níveis séricos desproporcionalmente mais elevados de troponina e NT-proBNP comparativamente aos pacientes com estenose aórtica importante pura além de maior hipertrofia ventricular. As decisões terapêuticas nesses pacientes têm que ser individualizadas e prontamente discutidas pelo heart team. Nesse artigo discutimos essa associação e as possibilidades terapêuticas valvares além da possibilidade de tratamento específico da amiloidose.

Relato do Caso

J.P.S, 73 anos, sexo masculino, natural e procedente da Bahia. Antecedente diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica, hiperplasia prostática benigna e glaucoma bilateral. Em seu histórico familiar, seu pai havia falecido de doença de Chagas e sua mãe de infarto agudo do miocárdio. Fazia uso de losartana 50 mg, ácido acetilsalicílico 100 mg, e finasterida/doxazosina.

Procurou atendimento ambulatorial, referindo que há 2 meses iniciou quadro de dispnéia progressiva aos moderados esforços, ortopneia e palpitações taquicárdicas. Ao exame físico chamava atenção presença de um sopro ejetivo rude mesossistólico 3+/6 com irradiação para carótidas e um sopro protodiastólico aspirativo 3+/6, ambos em foco aórtico. Não apresentava sinais de edema ou turgência jugular significativos. Na ocasião, foi aventado o diagnóstico síndrome de insuficiência cardíaca; diagnóstico anatômico/etiológico de dupla lesão aórtica degenerativa. Foi prescrito furosemida 40 mg e solicitado exames complementares.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Fração de Ejeção Preservada.

Correspondência: Fábio Fernandes •

Grupo de Miocardiopatias. Av Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, Cerqueira César, SP - Brasil.

E-mail: fabio.fernandes@incor.usp.br

Artigo recebido em 19/09/2021, revisado em 30/09/2021, aceito em 30/09/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210027>

Retornou após 2 meses, apresentando dispnéia aos mínimos esforços e com seguintes exames complementares:

-Eletrocardiograma de 12 derivações: bradicardia sinusal e sobrecarga de câmaras esquerdas.

-Ecocardiografia bidimensional: Fibrocalcificação importante em valva aórtica, com redução da mobilidade de suas válvulas, velocidade máxima do jato de 4,9 m/s e gradiente sistólico médio de 50 mmHg (velocidades > 4 m/s e gradiente médio > 40 mmHg significam estenose importante); regurgitação aórtica discreta a moderada e pressão sistólica da artéria pulmonar estimada em 50 mmHg. A função sistólica biventricular era preservada; havia disfunção diastólica grau I e aumento atrial moderado.

Com essas novas informações, foi indicada a troca valvar aórtica por prótese biológica e solicitados exames pré-operatórios. Cineangiogramografia não demonstrou lesões obstrutivas. Euroscore II era de 1,45%.

Após 3 anos da primeira avaliação, o paciente foi submetido a troca valvar aórtica com prótese biológica nº 23, e realização de miectomia devido a achado de membrana subvalvar aórtica em intraoperatório. A cirurgia ocorreu sem intercorrências.

Em estudo anatomopatológico de produto de miectomia, observaram-se alterações morfológicas e imuno-histoquímicas consistentes com amiloidose cardíaca do tipo transtiretina. Posteriormente, excluiu-se gamapatia monoclonal através de imunofixação sérica e urinária e dosagem de imunoglobulina kappa e lambda e submeteu-se à cintilografia com pirofosfato demonstrando captação grau III de Perugini (figura1) e teste genético com ausência de variantes que justifiquem o quadro clínico. Esse caso ilustra a associação concomitante de amiloidose sistêmica transtiretina, forma selvagem (ATTRwt), com acometimento cardíaco associado com estenose aórtica e a dificuldade do diagnóstico clínico.

Introdução

Estenose aórtica é a doença valvar mais prevalente na prática clínica, com sua prevalência estimada em 0,2% em pessoas acima dos 50 anos e com prevalência de até 10% em octogenários. Esta condição se caracteriza pela degeneração e calcificação valvar aórtica causando uma obstrução fixa na via de saída do ventrículo esquerdo. Devido à sobrecarga de pressão causada pela estenose aórtica, o coração é acometido por um remodelamento concêntrico caracterizado pela hipertrofia da parede ventricular esquerda e pelo aumento das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo.¹

Artigo de Revisão

A amiloidose é caracterizada pela deposição de fibrilas amiloides no espaço extracelular de diversos órgãos, tais como o coração, nervos periféricos e trato gastrointestinal. Os dois tipos mais comuns de amiloidose são as derivadas das proteínas monoclonais (AL) e aquelas derivadas das proteínas transtirretina hepáticas (TTR). A forma TTR ainda pode ser dividida em dois tipos: hereditária, quando há uma mutação genética conhecida que cause a doença (ATTRh) e a tipo selvagem (ATTRwt, anteriormente conhecido como amiloidose senil)(2). A amiloidose ATTR era considerada uma causa rara de insuficiência cardíaca, mas talvez fosse somente subdiagnosticada. A forma selvagem ATTRwt tem incidência aumentada em indivíduos idosos, usualmente acima de 70 anos de idade. Já estudos em necropsias demonstram prevalência de até 25% de amiloidose nos pacientes com mais de 80 anos.^{2,3}

ATTR e estenose aórtica são duas doenças que atingem populações semelhantes, logo, podem coexistir no mesmo paciente.

A prevalência de concomitância da amiloidose e estenose aórtica variam de 4% a 16%. A menor casuística ocorreu em pacientes submetidos à cirurgia de troca valvar aórtica e biópsia durante o procedimento.⁴ Já em um estudo sistemático em dois centros estadunidenses utilizando a cintilografia miocárdica com tecnécio em todos os pacientes com estenose aórtica submetidos a implante de válvula aórtica transcater (TAVI), foi descrita uma prevalência de 13%.⁵ Por outro lado, em dados do Centro Nacional de Amiloidose do Reino Unido numa coorte de 1.240 pacientes com amiloidose submetidos a ecocardiograma, foi encontrada a presença de estenose aórtica severa em 1,8%.⁶

Na grande maioria dos casos de coexistência de estenose aórtica e amiloidose, a forma de amiloide é, geralmente, ATTRwt com menos de 5% da forma AL.⁷

Por ambas as doenças serem prevalentes na população idosa e causarem alterações estruturais semelhantes no coração (hipertrofia desproporcional, aumento das pressões de enchimento, alteração precoce do strain longitudinal global), é difícil diferenciar o paciente com estenose aórtica com e sem amiloidose.

Estabelecer o diagnóstico de amiloidose requer alto índice de suspeita clínica. O diagnóstico correto e exato é necessário, pois a terapêutica convencional de insuficiência cardíaca nem sempre é bem tolerada na amiloidose cardíaca. O prognóstico é diferente das demais etiologias de insuficiência cardíaca, além de apresentar evolução e manejo clínico diferentes das demais cardiomiopatias de fenótipo hipertrófico. Além disso, as possibilidades terapêuticas específicas atuais podem modificar a história natural da doença.

Em alguns estudos,⁸ o tempo médio para o início dos sintomas até o estabelecimento do diagnóstico chega a ser de até 4 anos na ATTRwt. No caso apresentado, é possível observar essa longa jornada do paciente, 36 meses, para receber o diagnóstico definitivo. Neste contexto, os exames de imagem, principalmente ecocardiograma, cintilografia e ressonância magnética cardíaca, têm contribuído cada vez mais para o reconhecimento de amiloidose cardíaca. Porém, o mais importante é pensar na doença.

Diagnóstico

Existem sinais de alerta (*red flags*) descritos na literatura que podem ajudar a diferenciar entre os pacientes com estenose aórtica e aqueles que podem ter amiloidose concomitante. Pacientes com amiloidose e estenose aórtica têm níveis séricos desproporcionalmente mais elevados de troponina e NT-proBNP comparativamente aos pacientes com estenose aórtica importante pura, podem ter maior espessura ventricular e podem apresentar alterações mais típicas no ecocardiograma strain, como o padrão de preservação do strain apical (*apical sparing*).^{9,10} Temos que levar em consideração, porém, que o paciente com estenose aórtica importante costuma apresentar alterações no strain longitudinal global de forma precoce, fato esse que pode atrapalhar o surgimento do *apical sparing* causado pela amiloidose. Em um estudo que avaliou o padrão ecocardiográfico da velocidade média da onda S < 6 cm/s foi considerado o melhor preditor independente de cardiomiopatia amiloidótica com 100% sensibilidade.⁹

Outra condição que pode estar relacionada com a amiloidose cardíaca é a estenose aórtica de baixo fluxo e baixo gradiente. Podendo observar nos casos de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida, quando o paciente apresenta gradiente sistólico médio na valva aórtica > 40mmHg porém com área valvar ≤ 1,0 cm². E nos casos de estenose aórtica paradoxal, na qual o paciente apresenta cavidades pequenas por remodelamento concêntrico, gerando uma estenose aórtica de baixo fluxo e baixo gradiente com fração de ejeção normal, gradiente sistólico médio < 40mmHg, área valvar ≤ 1,0 cm² e FEVE normal.

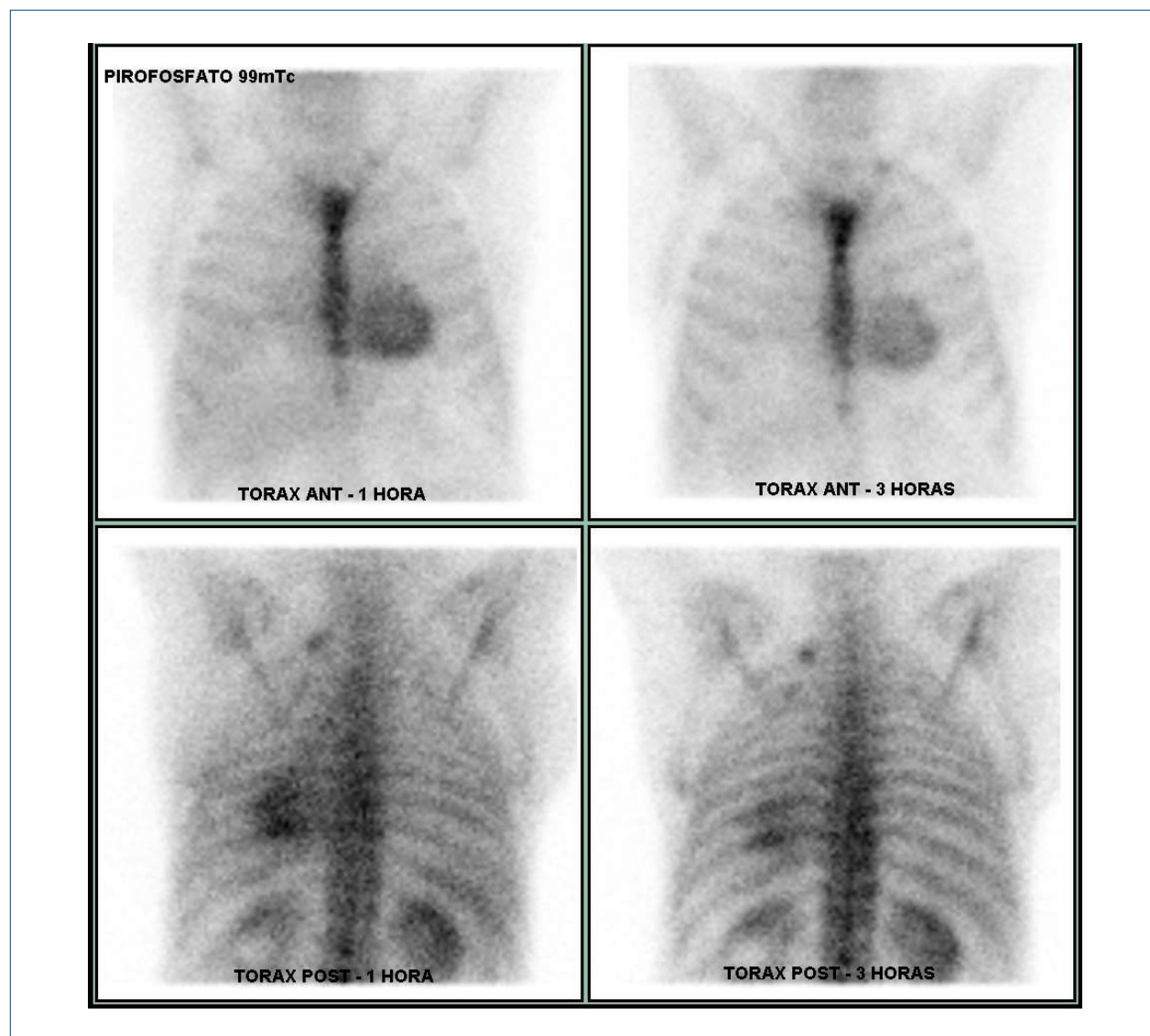
Apesar de descritos na literatura, nenhum estudo encontrou *red flags* adequados para suspeitarmos de amiloidose cardíaca no paciente com estenose aórtica, já que o remodelamento cardíaco causado em ambas as doenças tem características semelhantes e que se confundem.

Um estudo de Sperry et al. delimitando fatores que mostram essa associação chama a atenção à presença de síndrome de túnel do carpo e desproporção baixa voltagem ao eletrocardiograma e massa ventricular do eletrocardiograma.¹¹ Nitsche et al. desenvolveu um escore RAISE, que leva em conta remodelamento ventricular, idade, troponina, envolvimento sistêmico e alterações eletrocardiográficas que apresentaram boa especificidade e sensibilidade para suspeita de amiloidose em pacientes com estenose aórtica importante.¹² Um escore maior ou igual a 2 mostrou sensibilidade de 84% e um escore maior ou igual a 3 tem especificidade de 94% para detecção de amiloidose cardíaca. Sendo assim, um escore maior ou igual a 2, já é um bom marco para iniciar uma investigação confirmatória de amiloidose cardíaca, porém esse escore necessita de outros estudos para validação (Tabela 1).

Os pacientes que são submetidos a TAVI realizam tomografia para avaliação pré-procedimento e hoje esse método permite uma avaliação do espaço extravascular, o qual se encontra aumentado na amiloidose.¹³ Dessa forma, esse poderia ser mais um exame no auxílio de rastreamento dessas duas afecções.

Tabela 1 – Multiparâmetros utilizados por Nitsche et al. (2021)

Idade > 85 anos	1 ponto
Síndrome túnel do carpo	3 pontos
Bloqueio de ramo direito	2 pontos
Índice de Sokolow-Lyon < 1,9 mV	1 ponto
Troponina de alta sensibilidade > 29 ng/mL	1 ponto
E/A > 1.4	1 ponto

**Figura 1 – Cintilografia óssea com pirofosfato de tecnécio demonstrando captação grau III de Perugini, 1 e 3 horas.**

Tratamento

Ambas as doenças apresentam mal prognóstico se não identificadas e tratadas. O tratamento da estenose aórtica consiste em realizar intervenção na valva aórtica para reversão da doença estrutural. Em pacientes idosos, a TAVI vem se mostrando o procedimento de escolha em todos os perfis de paciente por sua segurança e eficácia.^{14,15}

A grande questão seria se a sintomatologia seria decorrente do problema valvar hemodinâmico ou consequência da doença miocárdica decorrente dos depósitos amiloides. A partir disso, vários estudos avaliam a efetividade do tratamento da estenose aórtica no paciente com amiloidose cardíaca TTR.

A despeito do estudo inicial de Cavalcante et al. que evidenciou maior mortalidade nos pacientes submetidos

Artigo de Revisão

a TAVI portadores de amiloidose comparativamente aos pacientes com estenose aórtica pura,¹⁶ os últimos estudos publicados que se utilizaram de cintilografia com pirofosfato para o rastreamento de amiloidose nos pacientes com estenose aórtica evidenciaram que os pacientes que foram submetidos à intervenção em valva aórtica se beneficiam do procedimento independente da amiloidose cardíaca.^{12,16}

Quanto à definição entre qual intervenção valvar optar para o paciente com amiloidose cardíaca, Treibel et al. identificou depósitos de proteína amiloide em 6% dos pacientes submetidos à biópsia endomiocárdica durante cirurgia de troca valvar aórtica e a presença de amiloidose foi um preditor de desfechos negativos nesses pacientes avaliados.⁴ Rosenblum et al. identificou 13% de casos de amiloidose cardíaca em pacientes que foram submetidos a TAVI e, nessa população, a presença de amiloidose não foi identificada como preditor de desfechos.⁵ Apesar de todos esses estudos, ainda não temos ensaios clínicos randomizados que demonstrem a melhor intervenção para estenose aórtica no paciente com amiloidose cardíaca.

Considerando que a amiloidose causa um estado de fragilidade no paciente, predispõe a arritmias e bloqueios atrioventriculares e a TAVI vem se mostrando segura nessa população. Consideramos que, quando possível, a TAVI deve ser o procedimento de escolha para o paciente idoso com estenose aórtica e amiloidose concomitante. O tratamento específico da cardiopatia amiloidótica com drogas estabilizadoras da transtiretina podem impactar o curso clínico dos pacientes.

O uso de tafamidis foi testado no estudo ATTR-ACT (*Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy*). Este foi um estudo clínico multicêntrico e randomizado contra o placebo, envolvendo 441 pacientes com amiloidose cardíaca, dos quais 264 receberam o medicamento em doses de 20 mg ou 80 mg ao dia. Os principais resultados mostraram que o uso de tafamidis se associou à redução de 30% no desfecho primário de mortalidade por qualquer causa (RR = 0,70 [IC 95%: 0,51 – 0,96]), além de reduzir as internações por causa cardiovascular em 32% (RR = 0,68 [IC 95%: 0,56 – 0,81]) e a piora da capacidade funcional e da qualidade de vida. Esses resultados embasaram, no Brasil, a aprovação pela Anvisa do uso do fármaco para o tratamento da amiloidose cardíaca por TTR na dose de 80 mg/dia.¹⁷

No momento, ainda nenhum estudo publicado avaliou o papel do tafamidis especificamente no paciente com estenose aórtica, porém podemos inferir que a medicação se mantenha

efetiva, já que a fisiopatologia da amiloidose cardíaca TTR não difere no contexto da estenose aórtica.

Conclusão

Estenose aórtica e amiloidose cardíaca TTR são duas doenças com associação muito frequente e a importância da sua associação ainda é pouco conhecida. São duas doenças prevalentes em idosos e que tem prognóstico reservado se não prontamente identificadas e tratadas. As decisões terapêuticas nesses pacientes têm que ser individualizadas e prontamente discutidas pelo heart team para benefício do paciente. É muito importante identificarmos qual paciente com estenose aórtica devemos rastrear para que não tenhamos o subdiagnóstico de amiloidose cardíaca nessa população e possamos oferecer o melhor tratamento para todos os pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Fernandes F, Kirschbaum M, Kalil Filho R, Tarasoutchi F. Obtenção de dados: Kirschbaum M, Alencar Neto AC, Rosa VEE, Ramires FJA. Análise e interpretação dos dados: Fernandes F, Tarasoutchi F, Brito Junior FS, Brito Junior FS. Redação do manuscrito: Fernandes F, Kirschbaum M, Kalil Filho R, Tarasoutchi F, Alencar Neto AC. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fernandes F, Kirschbaum M, Kalil Filho R, Tarasoutchi F, Alencar Neto AC, Rosa VEE, Ramires FJA, Brito Junior FS, Abizaid AAC. Supervisão / como investigador principal: Fernandes F, Kirschbaum M, Tarasoutchi F.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Otto CM, Prendergast B. Aortic-Valve Stenosis – From Patients at Risk to Severe Valve Obstruction. *N Engl J Med*. 2014 A;371(8):744-56. doi: 10.1056/NEJMr1313875.
2. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia EB, Rohde LE, et al. Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca – 2021. *Arq. Bras. Cardiol*. 2021;117(3):561-98. doi: 10.36660/abc.20210718.
3. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola IL, Sulkava R, Hardy J, et al. Senile Systemic Amyloidosis Affects 25% of the Very Aged and Associates with Genetic Variation in Alpha2-Macroglobulin and Tau: A Population-Based Autopsy Study. *Ann Med*. 2008;40(3):232-9. doi: 10.1080/07853890701842988.
4. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, Castelletti S, White SK, Scully PR, et al. Occult Transthyretin Cardiac Amyloid in Severe Calcific Aortic Stenosis: Prevalence and Prognosis in Patients Undergoing Surgical Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(8):e005066. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005066.
5. Rosenblum H, Masri A, Narotsky DL, Goldsmith J, Hamid N, Hahn RT, et al. Unveiling Outcomes in Coexisting Severe Aortic Stenosis and Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(2):250-8. doi: 10.1002/ehf.1974.
6. Chacko L, Martone R, Bandera F, Lane T, Martinez-Naharro A, Boldrini M, et al. Echocardiographic Phenotype and Prognosis in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Eur Heart J*. 2020;41(14):1439-47. doi: 10.1093/eurheartj/ehz905.

7. Rapezzi C, Giannini F, Campo G. Aortic Stenosis, Transcatheter Aortic Valve Replacement and Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Are We Progressively Unraveling the Tangle? *Eur J Heart Fail*. 2021;23(2):259-63. doi: 10.1002/ehf.2057.
8. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of Transthyretin-Related Hereditary Amyloidosis for Clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31. doi: 10.1186/1750-1172-8-31.
9. Scully PR, Patel KP, Treibel TA, Thornton GD, Hughes RK, Chadalavada S, et al. Prevalence and Outcome of Dual Aortic Stenosis and Cardiac Amyloid Pathology in Patients Referred for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Eur Heart J*. 2020;41(29):2759-67. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa170.
10. Piskó G, Jenei Z, Varga G, Apó A, Vágó H, Czibor S, et al. Coexistence of Aortic Valve Stenosis and Cardiac Amyloidosis: Echocardiographic and Clinical Significance. *Cardiovasc Ultrasound*. 2019;17(1):32. doi: 10.1186/s12947-019-0182-y.
11. Milandri A, Farioli A, Gagliardi C, Longhi S, Salvi F, Curti S, et al. Carpal Tunnel Syndrome in Cardiac Amyloidosis: Implications for Early Diagnosis and Prognostic Role Across the Spectrum of Aetiologies. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(3):507-15. doi: 10.1002/ehf.1742.
12. Nitsche C, Scully PR, Patel KP, Kammerlander AA, Koschutnik M, Dona C, et al. Prevalence and Outcomes of Concomitant Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(2):128-39. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.006.
13. Oda S, Takashio S, Nagamatsu S, Yamashita T, Uchimura R, Kidoh M, et al. Myocardial Extracellular Volume Quantification Using CT for the Identification of Occult Cardiac Amyloidosis in Patients with Severe Aortic Stenosis Referred for Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Amyloid*. 2019;26(2):97-8. doi: 10.1080/13506129.2019.1597701.
14. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1706-15. doi: 10.1056/NEJMoa1816885.
15. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1695-705. doi: 10.1056/NEJMoa1814052.
16. Cavalcante JL, Rijal S, Abdelkarim I, Althouse AD, Sharbaugh MS, Fridman Y, et al. Cardiac Amyloidosis is Prevalent in Older Patients with Aortic Stenosis and Carries Worse Prognosis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):98. doi: 10.1186/s12968-017-0415-x.
17. Maurer MS, 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(11):1007-16. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.



Como Conduzir o Tratamento da Insuficiência Cardíaca do Paciente com Amiloidose

How to Treat Heart Failure in Patients with Cardiac Amyloidosis

Fabiana Goulart Marcondes-Braga^{ID} e Carlos Aurélio dos Santos Aragão^{ID}

Instituto do Coração (InCor) - Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

Resumo

A amiloidose é uma doença multissistêmica caracterizada pela deposição de proteínas fibrilares em diversos tecidos, sendo o coração um dos sítios de depósito amiloide. A amiloidose cardíaca pode se manifestar como uma síndrome restritiva com sintomas de insuficiência cardíaca (IC). O tratamento inclui medicações modificadoras de prognóstico na IC, porém sua otimização é um desafio devido aos frequentes efeitos adversos nesta população. O bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona é feito por vezes, com doses baixas pois, devido à disfunção autonômica, essas drogas podem gerar hipotensão e fadiga. O uso de diuréticos se faz necessário para manter euvolemia e pré-carga otimizada, porém devido à restrição ventricular presente na amiloidose cardíaca, o uso destas medicações deve ser cauteloso. Pacientes com amiloidose que evoluem com IC avançada têm particularidades nas indicações de transplante cardíaco ou de dispositivos de assistência ventricular de longa permanência. O objetivo do presente artigo é fazer uma revisão sobre as alternativas terapêuticas da IC em pacientes com amiloidose cardíaca.

A amiloidose é uma doença multissistêmica caracterizada pela deposição de proteínas fibrilares com características estruturais específicas com formato beta-pregueado. A deposição dessas proteínas no coração e o envolvimento do sistema nervoso autônomo tornam desafiador o manejo da insuficiência cardíaca (IC) nesses pacientes. Diante desse panorama, o presente estudo visa demonstrar como manejar a IC em pacientes com amiloidose cardíaca.

Abordagem do tratamento da insuficiência cardíaca em pacientes com amiloidose cardíaca

O campo do tratamento da IC em pacientes com amiloidose é carente de ensaios clínicos randomizados. As recomendações terapêuticas são baseadas em experiências e opiniões de especialistas.

Palavras-chave

Terapêutica; Insuficiência Cardíaca; Amiloidose.

Correspondência: Fabiana Goulart Marcondes-Braga •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – Bloco 1 – 1º. Andar. CEP: 05403-000, Cerqueira César, São Paulo, SP - Brasil.

E-mail: fgmarcondes@yahoo.com.br, fgmarcondes@gmail.com

Artigo recebido em 04/10/2021, revisado em 15/10/2021, aceito em 15/10/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210031>

A deposição das proteínas fibrilares no miocárdio leva à redução da cavidade ventricular com consequente restrição ao enchimento, culminando, inicialmente, em IC com fração de ejeção preservada e por fim IC com fração de ejeção reduzida. Esse quadro explica, em parte, a dificuldade de otimizar o tratamento clássico da IC.¹

A hipotensão ortostática é frequentemente observada na amiloidose AL devido ao envolvimento do sistema nervoso autônomo. Ela dificulta o bloqueio neuro-hormonal já consagrado no tratamento da IC. Medicações como corticosteróides com maior ação mineralocorticoide (fludrocortisona), anticolinérgicos e agonistas alfa-adrenérgicos (midodrina) podem ser utilizados para minimizar a hipotensão postural.¹ Além disso, quando há o desenvolvimento da polineuropatia autonômica, a presença de hipotensão pode dificultar o uso de diuréticos devido a pré-carga lábil.²

A grande meta é a manutenção da euvolemia, o que é um grande desafio pois, nestes pacientes, há uma linha tênue que separa hipervolemia, euvolemia e hipovolemia. O principal fármaco utilizado para descongestão pulmonar e sistêmica é o diurético de alça, o qual pode estar associado a antagonistas de receptores mineralocorticoides e até diuréticos tiazídicos em situação de resistência aos diuréticos de alça. É importante ressaltar que a hipervolemia pode resultar em piora de função renal por síndrome cardiorrenal devido à congestão venosa renal, assim como, hipovolemia por levar à hipoperfusão renal por redução de volume sistólico, precipitando lesão renal aguda de padrão pré-renal.²⁻³

O uso de medicações modificadoras de prognóstico na IC também é um desafio devido à disfunção autonômica que estes pacientes apresentam muito frequentemente. O uso de betabloqueadores e o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona é feito por vezes, com doses baixas pois essas drogas podem gerar hipotensão e fadiga. Ou seja, há subutilização de medicações que comprovadamente promovem remodelamento reverso.⁴ Inibidores da enzima de conversão de angiotensina II, bloqueadores dos receptores de angiotensina II e antagonistas mineralocorticoides podem ser utilizados com segurança, com ajuste gradual da dose, nos casos de ausência de contraindicações. Drogas recentemente descritas para o tratamento da IC como os inibidores da neprilissina e antagonistas do receptor de angiotensina II e inibidores de SGLT2 ainda não foram testados e não há evidências científicas que suportem o seu uso na amiloidose cardíaca.²

O uso de betabloqueadores e bloqueadores de cálcio não dihidropiridínicos normalmente não são bem tolerados, pois devido ao volume sistólico ejetado baixo, esses pacientes necessitam da frequência cardíaca para manutenção do débito

cardíaco. Além disso, o uso de bloqueadores de cálcio não dihidropiridínicos em amiloidose AL deve ser evitado, pois eles se ligam às proteínas fibrilares amiloide, podendo culminar em distúrbios de condução avançados e até choque cardiogênico.²

Digitálicos podem ser utilizados cautelosamente para controle de frequência cardíaca e para melhorar desempenho cardíaco com relativa segurança em casos de amiloidose por transtiretina e AL. Porém, é importante salientar que a ligação dessas drogas com proteínas amiloides aumenta o risco de intoxicação digitálica. Então, é essencial monitorização frequente através de eletrocardiograma e dosagem de nível sérico de digoxina.⁵⁻⁶

O tratamento específico da amiloidose AL com quimioterápicos pode piorar a disfunção cardíaca preexistente por cardiotoxicidade tipo I ou tipo II. Dentre eles: ciclofosfamida, inibidores de tirosina-quinase, inibidores de proteossoma e inibidores de *checkpoints*. Diante desse panorama, é imprescindível monitorização com marcadores cardíacos como troponina e peptídeos natriuréticos, que já estão elevados na amiloidose, como também com ecodopplercardiograma, de preferência com avaliação de *strain* longitudinal global, para diagnosticar precocemente a piora da disfunção miocárdica por cardiotoxicidade.⁷

Pacientes com amiloidose cardíaca que evoluem com IC avançada têm particularidades nas indicações de transplante cardíaco ou de dispositivos de assistência ventricular de longa permanência.

O tamanho reduzido da cavidade do ventrículo esquerdo e o frequente acometimento do ventrículo direito podem ser limitações para a indicação de dispositivos de assistência ventricular de longa duração.⁸⁻⁹

Em relação ao transplante cardíaco, os pacientes com IC avançada devem ser avaliados para transplante duplo coração-fígado, uma vez que a origem da proteína amiloide na amiloidose por transtiretina é no fígado e há relatos clínicos de progressão da cardiomiopatia e neuropatia nestes pacientes, principalmente, os que possuem a mutação ValMet30.¹⁰

Aos pacientes com amiloidose AL que evoluem com IC avançada, o transplante cardíaco pode ser indicado desde

que haja remissão da gamopatia monoclonal através de drogas quimioterápicas ou através de transplante de medula óssea.¹¹

A figura 1 ilustra as dificuldades de manejo e os cuidados necessários no tratamento da ICFe em pacientes com amiloidose cardíaca.

Conclusão

O tratamento já consagrado da IC em pacientes com amiloidose cardíaca é desafiador, porém necessário. O mesmo deve ser adaptado às características estruturais e fisiopatológicas da doença. É importante ressaltar que além do tratamento da IC, o tratamento específico da amiloidose é imprescindível para aumentar sobrevida e qualidade de vida nesses pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Marcondes-Braga F, Aragão CAS. Obtenção de dados: Aragão CAS. Análise e interpretação dos dados: Marcondes-Braga F, Aragão CAS. Redação do manuscrito: Marcondes-Braga F, Aragão CAS. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Marcondes-Braga F. Supervisão / como investigador principal: Marcondes-Braga F.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

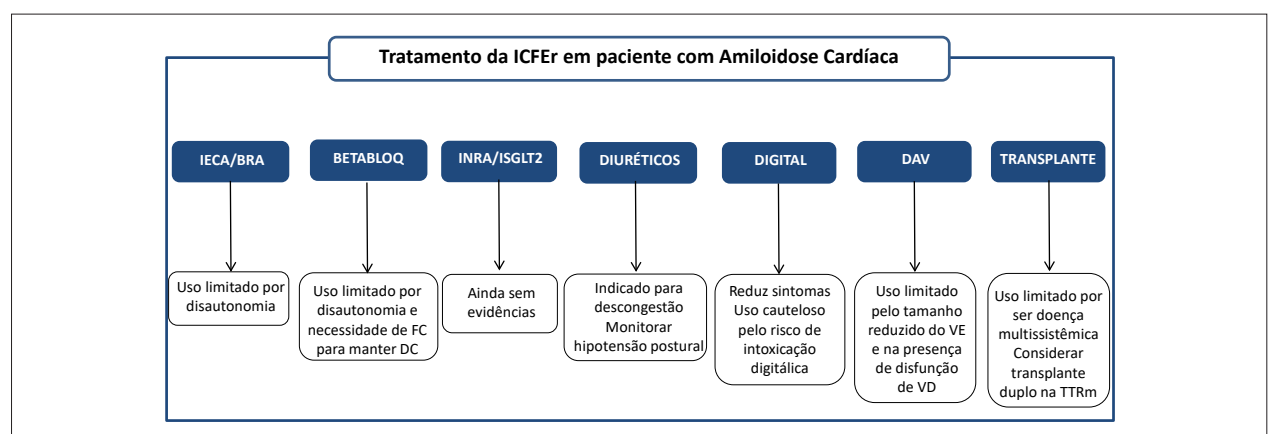


Figura 1 – Tratamento da ICFe em paciente com Amiloidose Cardíaca. ICFe: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina II; BRA: bloqueador dos receptores de angiotensina II; INRA: inibidores da neprilisina e antagonista do receptor de angiotensina; iSGLT2: inibidores de SGLT2; DAV: dispositivo de assistência ventricular; FC: frequência cardíaca; DC: débito cardíaco; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; TTR: transtiretina.

Referências

1. Ritts AJ, Cornell RF, Swiger K, Singh J, Goodman S, Lenihan DJ. Current Concepts of Cardiac Amyloidosis: Diagnosis, Clinical Management, and the Need for Collaboration. *Heart Fail Clin*. 2017;13(2):409-16. doi: 10.1016/j.hfc.2016.12.003.
2. Pollak A, Falk RH. Left Ventricular Systolic Dysfunction Precipitated by Verapamil in Cardiac Amyloidosis. *Chest*. 1993;104(2):618-20. doi: 10.1378/chest.104.2.618.
3. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Viot P, et al. Cardiac Amyloidosis: Updates in Diagnosis and Management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106(10):528-40. doi: 10.1016/j.acvd.2013.06.051.
4. Shin SC, Robinson-Papp J. Amyloid Neuropathies. *Mt Sinai J Med*. 2012;79(6):733-48. doi: 10.1002/msj.21352.
5. Donnelly JP, Sperry BW, Gabrovsek A, Ikram A, Tang WHW, Estep J, et al. Digoxin Use in Cardiac Amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2020;133:134-38. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.07.034.
6. Donnelly JP, Gabrovsek A, Sperry BW, Young L, Estep J, Tang WW, et al. Digoxin Use in Cardiac Amyloidosis. *J. Card. Fail*. 2019;25(8):25-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.07.070.
7. Sperry BW, Ikram A, Hachamovitch R, Valent J, Vranian MN, Phelan D, et al. Efficacy of Chemotherapy for Light-Chain Amyloidosis in Patients Presenting with Symptomatic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(25):2941-8. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.593.
8. Topilsky Y, Pereira NL, Shah DK, Boilson B, Schirger JA, Kushwaha SS, et al. Left Ventricular Assist Device Therapy in Patients with Restrictive and Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2011;4(3):266-75. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959288.
9. Grupper A, Park SJ, Pereira NL, Schettle SD, Gerber Y, Topilsky Y, et al. Role of Ventricular Assist Therapy for Patients with Heart Failure and Restrictive Physiology: Improving Outcomes for a Lethal Disease. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(8):1042-9. doi: 10.1016/j.healun.2015.03.012.
10. Suhr OB, Herlenius G, Friman S, Ericzon BG. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Liver Transpl*. 2000;6(3):263-76. doi: 10.1053/lt.2000.6145.
11. 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(5):567-73. doi: 10.1111/j.1365-2559.2007.02658.x.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada e Amiloidose Cardíaca: Implicações para o Tratamento

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Cardiac Amyloidosis: Implications for Treatment

Luiz Claudio Danzmann,^{1,2} João Ricardo Cambruzzi Zimmer,¹ Anna Paula Tscheika^{2,3}

Universidade Luterana do Brasil (ULBRA),¹ Canoas, RS – Brasil

Hospital São Lucas da PUC-RS,² Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital Universitário de Canoas,³ RS – Brasil

Resumo

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é uma síndrome de múltiplas etiologias e com manifestação fenotípica variada. A amiloidose é uma doença sistêmica que frequentemente afeta o miocárdio e pode representar uma etiologia específica à ICFEP. O tratamento do binômio ICFEP associada à amiloidose não está baseado em evidências específicas e o risco de hipotensão como efeito adverso ao manejo farmacológico sempre é uma preocupação. Nesse contexto, a presente revisão aborda algumas estratégias para o controle da congestão circulatória, das arritmias, distúrbios da condução cardíaca, valvopatias e do tratamento do tipo específico da amiloidose baseado nas evidências disponíveis e nas mais recentes recomendações e diretrizes para o enfrentamento da amiloidose cardíaca.

Introdução

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é uma síndrome que tem sua prevalência potencialmente subestimada e compreende mais da metade da população com insuficiência cardíaca (IC), quando aferida a partir das unidades básicas em saúde.¹ A ICFEP é induzida por múltiplas morbidades coexistentes, principalmente de origem não cardíaca, levando à inflamação sistêmica, ao aumento do estresse oxidativo, disfunção endotelial e apresentando sinalização bioquímica que determina hipertrofia e diminuição da elasticidade do miócito cardíaco. Soma-se a isso, algum grau de fibrose intersticial. O resultado funcional é elevação das pressões de enchimento ventricular, sobretudo no esforço, culminando em sintomas e sinais de IC.² Algumas doenças sistêmicas podem alterar especificamente a matriz extracelular cardíaca, como no caso da amiloidose cardíaca (AC). Essa cardiomiopatia infiltrativa impacta mais fortemente no enrijecimento do miocárdio pela deposição de tecido de

proteínas fibrilares insolúveis em diversos tecidos, inclusive o miocárdio, nas valvas e no tecido de condução cardíaca. As proteínas amiloidogênicas que podem afetar o coração são: as de cadeia pesada de imunoglobulina; de cadeia leve (AL); as relativas à transtirretina (ATTR); à amiloide A, e à apolipoproteína A1. Na prática, os modelos fisiopatológicos a partir do tipo AL e ATTR representam mais de 90% dos casos AC.³

A clínica de IC surge da resposta inadequada cardíaca às necessidades de aumento do débito cardíaco, seja vinculada ao volume sistólico deprimido por uma relação pressão-volume inadequada do ventrículo esquerdo, seja pela resposta cronotrópica comprometida pela frequência sinusal ou por bloqueios da condução atrioventricular. As complicações arritmicas, principalmente relativas à fibrilação atrial e ao potencial comprometimento tromboembólico dessa condição, mas também às arritmias ventriculares, cursam nos estágios mais avançados da doença, quando a disfunção sistólica já está instalada. Paralelamente às alterações miocárdicas, a hipotensão postural e síncope podem ocorrer por disautonomia relacionada à infiltração amiloide neuronal, enquanto a estenose valvar aórtica secundária à amiloidose pode comprometer de forma insidiosa um quadro de ICFEP ou representar uma síndrome clínica de estenose aórtica grave.^{4,5}

As bases do tratamento para ICFEP associada à amiloidose cardíaca

As recomendações para o tratamento da ICFEP em pacientes com AC não são embasadas em dados provenientes de ensaios clínicos randomizados (ECR), mas de estudos observacionais com poucos participantes e envolvendo os fármacos mais tradicionais, como betabloqueadores, digitálicos, diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA). As medicações mais recentemente apresentadas como opção para o manejo da ICFEP, como os inibidores da neprilina/receptores da angiotensina II e os inibidores da sódio-glicose transportador-2 não foram ainda estudadas no binômio ICFEP e AC. As complicações arritmicas, tanto em termos de fibrilação atrial, quanto de bloqueios atrioventriculares também devem ser enfrentadas, pois sob o ponto de vista patológico, o paciente que se apresenta com CA, mesmo ainda sem perda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), cursa com dificuldade de manter o débito cardíaco ou de incrementá-lo durante o exercício e as estratégias de tratamento convencional de IC que impactam na redução da frequência cardíaca, da

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Terapêutica; Amiloidose.

Correspondência: Luiz Claudio Danzmann •

Avenida Ipiranga 6690/402. CEP: 96610 000, Jardim Botânico, Porto Alegre, RS – Brasil.

E-mail: luiz.danzmann@gmail.com

Artigo recebido em 11/10/2021, revisado em 18/10/2021, aceito em 18/10/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210033>

Artigo de Revisão

pré e pós carga e podem gerar hipoperfusão sintomática.⁶ O tratamento próprio da amiloidose deve ser encaminhado de acordo com o diagnóstico dos dois importantes grupos fenotípicos: amiloidose AL ou ATTR (Figura 1).

Diuréticos

O tratamento diurético em qualquer fenótipo da IC está baseado em princípios de plausibilidade clínica, mas não em ECRs controlados por placebo por razões óbvias. Uma evidência disponível para o manejo de pacientes com ICfEp, ainda que não tenha sido desenhada para pacientes exclusivamente com CA, provém do estudo Hong Kong.⁷ Este ensaio testou o tratamento com diuréticos (de alça ou tiazídicos) isolados ou associados a iECA ou BRA nos desfechos de qualidade de vida, capacidade funcional e índices de função cardíaca numa população de 150 participantes com IC classe II a IV da New York Heart Association (NYHA) e FEVE > 45%. O estudo não foi controlado por placebo. Avaliaram os desfechos de sintomas de IC e no escore de qualidade de vida de Minnesota (-46%, $p < 0,01$) na comparação entre 0 e 52 semanas de seguimento. A associação com o ramipril ou irbesartana não acrescentaram benefício clínico adicional.

O efeito do diurético também pode ser verificado quando se guia o seu uso por grau de congestão circulatória com dispositivos invasivos de pressão pulmonar. O estudo CHAMPION,⁸ utilizando dispositivo de detecção de pressão

implantado na artéria pulmonar testou eficácia do uso deste como guia para o uso de diuréticos. A população não era especificamente de pacientes com ICfEp e CA, mas 23% dos participantes apresentavam FEVE $\geq 40\%$. Os pacientes com tratamento diurético guiados pelo dispositivo tiveram taxas de internação hospitalar por IC 28% menores (RR: 0,72, intervalo de confiança 95%: 0,60 a 0,85, $p = 0,0002$), demonstrando não somente a utilidade potencial desse tipo de dispositivo, mas o benefício clínico de uma descongestão efetiva.

A Atualização das Diretrizes Brasileiras de Insuficiência Cardíaca 2021⁹ ratifica a terapia diurética como classe de recomendação I e nível de evidência B para os pacientes com ICfEp com evidências de congestão clínica, mas a utilização desses fármacos deve ser realizadas com cuidado devido à possibilidade de hipotensão,¹⁰ principalmente em pacientes que apresentam disfunção neurológica por polineuropatia, nos quais a dose do diurético deve ser bem ajustada para evitar síncope.

Antagonistas dos receptores mineralocorticoides

Essa classe de fármacos é uma das mais investigadas nas populações com ICfEp. O estudo TOPCAT¹¹ alocou uma população de 3.445 pacientes com IC e FEVE $\geq 45\%$ randomizados para espironolactona versus placebo.¹¹ Não foi alcançada a redução no desfecho principal primário composto por mortalidade cardiovascular total, morte súbita ou hospitalização por IC, mas o desfecho secundário isolado

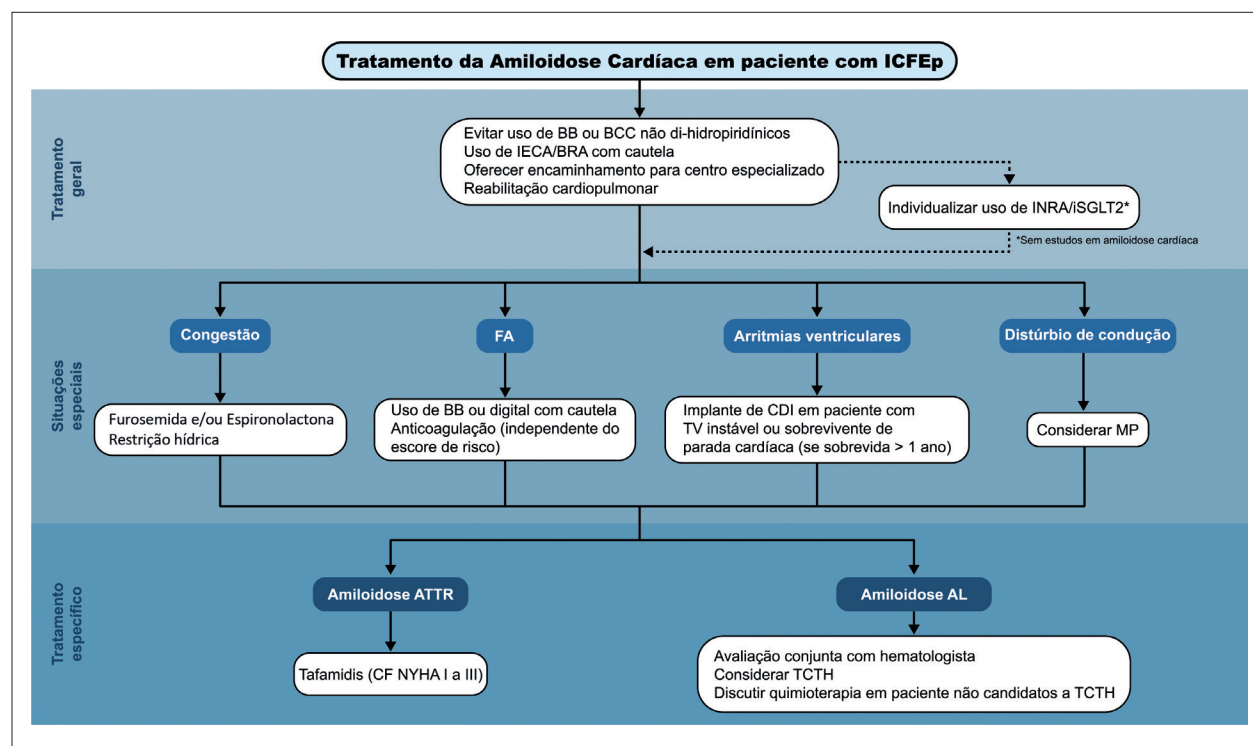


Figura 1 – Tratamento da amiloidose cardíaca em paciente com ICfEp. AL: amiloidose de cadeia leve; ATTR: amiloidose por transtirretina; BB: betabloqueadores; BCC: bloqueadores dos canais de cálcio; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina II; CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; CF NYHA: classe funcional da New York Heart Association; FA: fibrilação atrial; ICfEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; iECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; INRA: inibidores da neprilisina/receptores da angiotensina II; iSGLT2: inibidores da sódio-glicose transportador-2; MP: marcapasso; TCTH: transplante de células-tronco hematopoéticas; TV: taquicardia ventricular

de hospitalização por IC foi reduzido em 14%. Entretanto, a espironolactona parece ter um efeito mais consistente nos mais congestionados, pois uma análise *post hoc*, testando a população com peptídeos natriuréticos elevados, verificou uma redução de 35% no desfecho primário composto. Nos pacientes com AC não há estudos específicos e, mesmo que essa classe tenha alcançado um nível de recomendação classe IIa pelas atuais Diretrizes Brasileiras de IC,¹² deve ser utilizada com parcimônia, devido ao potencial efeito hipotensivo por hipovolemia relativa nesse grupo. Em recente posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia, os antagonistas dos receptores mineralocorticoides são recomendados para pacientes congestionados com ICFe e AC, ainda que com monitorização de eventual manifestação hipotensiva.¹³

Bloqueadores dos receptores da angiotensina II

O estudo CHARM-Preserved Trial alocou participantes com IC e classe funcional II e III e FEVE > 40%, testando candesartana versus placebo. O resultado demonstrou uma redução no número de hospitalizações por IC, sendo que a recomendação da Diretriz Brasileira de IC¹² dos BRA para casos de ICFe é de classe de recomendação IIb e com nível de evidência B, no entanto, sem considerar casos de amiloidose. Em relação aos iECA, a rigor, não há estudo tipo ECR que tenha demonstrado benefício de placebo em pacientes com ICFe e as diretrizes não contemplam recomendações sobre essa classe de medicamento para esse grupo de pacientes.¹⁴ Em recente documento de posicionamento da European Society of Cardiology¹⁵ sobre AC, recomenda-se evitar os BRAs e iECA devido ao potencial hipotensivo nos casos de IC em geral. No entanto, essa recomendação deve ser vista com cautela, já que muitos pacientes com ICFe e amiloidose podem se apresentar hipertensos.

Sacubitril-valsartana

A melhor evidência sobre a utilidade deste fármaco em ICFe provém do estudo PARAGON-HF Trial¹⁶ que incluiu 4.796 participantes com FEVE $\geq$ 45%, peptídeos natriuréticos elevados e classe funcional II a IV da NYHA. Os resultados demonstraram que não houve benefício em termos de mortalidade cardiovascular e ou hospitalização por IC. No entanto, numa análise pré-especificada, foi observada a redução desse desfecho combinado nos participantes do sexo feminino e naqueles de ambos os sexos que apresentavam FEVE < 57%. Esses resultados sugerem que o sacubitril-valsartana poderia ser uma alternativa para populações com ICFe de difícil controle dos sintomas e com FEVE abaixo de 57%. O uso desse fármaco não foi testado no contexto da AC e muito cuidado deve ser tomado no potencial de redução da pré e pós carga ao ventrículo esquerdo e eventual efeito hipotensivo. Atualmente esse medicamento está recomendado somente para pacientes com IC com FEVE levemente reduzida na Atualização das Diretrizes Brasileiras de IC 2021.⁹

Inibidores do cotransportador sódio-glicose

O ECR SOLOIST-WHF Trial recrutou uma população de pacientes com diabetes tipo 2 e com internação recente por IC e testou a sotagliflozina versus placebo, verificando uma redução significativa do desfecho de morte cardiovascular e

hospitalização por piora da IC tanto em pacientes com FEVE reduzida, quanto em preservada (RR = 0,67, intervalo de confiança 95%, 0,52 a 0,85, $p < 0,001$). O ECR controlado por placebo EMPEROR Preserved¹⁷ alocou 5.988 participantes com sinais e sintomas de IC, com padrão de insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida e ICFe (FEVE > 40%) e elevado nível sérico de peptídeos natriuréticos. O resultado do estudo demonstrou redução de 25% do risco relativo para o desfecho combinado primário de morte cardiovascular e internação por IC, sendo o primeiro estudo a demonstrar redução do desfecho primário em populações com IC com FEVE > 40%. Essa classe de fármacos representa um potencial recurso terapêutico na ICFe associada à AC, pois não promove hipovolemia, bradicardia ou hipotensão exacerbada, no entanto deve ser monitorizado o status volêmico e a pressão arterial dos pacientes durante seu uso.

Beta-bloqueadores adrenérgicos e bloqueadores dos canais de cálcio

Para pacientes com ICFe os betabloqueadores são recomendados somente para tratamento da angina pectoris nos pacientes com ICFe associados ao fenótipo isquêmico ou para o controle da frequência cardíaca em caso de fibrilação atrial.¹² No cenário da AC, os beta-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio não dihidropiridínicos não são bem tolerados geralmente, devido à influência negativa no cronotropismo. Adicionalmente, os bloqueadores dos canais de cálcio não dihidropiridínicos devem ser evitados em pacientes com AC-AL, pois ligam-se às fibrilas amilóides, o que pode resultar em bloqueios cardíacos avançados.¹⁸

Digoxina

Em pacientes com fibrilação atrial e elevada resposta ventricular digoxina sempre é lembrada como alternativa terapêutica. Porém, um estudo *in vitro* demonstrou que as fibrilas amiloides isoladas ligam-se à digoxina com um grau importante de afinidade.¹⁹ Essa interação pode desempenhar algum papel na sensibilidade à digoxina observada em alguns pacientes com AC e tal ligação seletiva da digoxina às fibrilas amiloides pode aumentar a gravidade dos distúrbios no miocárdio, anteriormente atribuídos aos depósitos fibrilares amilóides. Em geral, portanto, recomenda-se muita cautela com a administração de digoxina em pacientes com AC.

Fibrilação atrial e prevenção de fenômenos embólicos

O manejo da fibrilação atrial por controle da frequência cardíaca deve ser realizado com a monitorização de eventual bradicardia excessiva pelos agentes comumente utilizados, devido às razões já acima mencionadas. A radioablação dessa arritmia parece ser factível e pode ser uma alternativa interessante, quando realizada precocemente na AC.^{20,21}

A anticoagulação está indicada na AC com fibrilação atrial independente do escore de risco para tromboembolismo, visto que a infiltração amiloide atrial diminui de forma importante a contratilidade atrial e aumenta a possibilidade de surgimento de trombos, especialmente na AC-AL.¹³ A anticoagulação em indivíduos com ritmo sinusal não está bem estabelecida, mas pode ser considerada em casos específicos de diminuição da

Artigo de Revisão

contratilidade ou deformação cardíaca, principalmente em casos de AC-AL.

Arritmias ventriculares

A taquicardia não sustentada é a arritmia ventricular mais frequentemente detectada por monitorização eletrocardiográfica nos casos de AC-AL²² e, nesse contexto, um cardiodesfibrilador implantado pode ser uma opção, mesmo sem disfunção ventricular sistólica. No entanto, o implante deste dispositivo para prevenção primária *per se* pode ser inócuo, já que grande parte dos eventos são de atividade elétrica sem pulso.²³ Sendo assim, a melhor evidência segue em torno da detecção precoce, quando se consegue identificar arritmias potencialmente tratadas por dispositivos.²⁴

Bloqueios da condução cardíaca

Os bloqueios, sobretudo atrioventriculares são frequentes na amiloidose. O implante de estimulação artificial é efetivo e segue as recomendações contemporâneas para a doença.²⁵

Tratamento específico da amiloidose

O tratamento deve seguir o diagnóstico do fenótipo da AC. Uma vez diagnosticada a AC-AL isso torna urgente o acionamento da equipe de hematologia para o início do tratamento com agentes antineoplásicos e/ou transplante autólogo de células tronco.¹³

Tratamento da AC-ATTR

A AC secundária à transtirretina tem os seguintes tratamentos potenciais: a- estabilizadores de tetrâmero TTR; b- inibidores da síntese hepática de TTR; c- a degradação e reabsorção de fibrilas amilóides depositadas e d- transplante hepático.¹³

Tafamidis é um estabilizador dos tetrâmeros e o único medicamento que foi testado em ECR multicêntrico, o estudo ATTR-ACT.²⁶ Os pacientes não foram selecionados pela fração de ejeção, mas por classe funcional entre I e III da NYHA e BNP elevado. Os grupos que utilizaram tafamidis 80 e 20 mg foram analisados conjuntamente e os resultados indicaram uma redução estatisticamente significativa do risco relativo de 30% para a mortalidade por todas as causas (RR = 0,70

[intervalo de confiança 95%: 0,51 a 0,96]) e redução de 32% para hospitalizações cardiovasculares (RR = 0,68 [intervalo de confiança 95%: 0,56 a 0,81]). Subsequentemente, uma análise aberta tardia do mesmo estudo demonstrou que a amostra que utilizou 80 mg de tafamidis, teve diminuição adicional do risco relativo no desfecho de mortalidade em 30% (RR = 0,70, intervalo de confiança 95%: 0,5 a 0,97, p = 0,037).²⁷

Considerações finais

A associação da ICfEp e AC está baseada na plausibilidade do tratamento da congestão circulatória, do ritmo cardíaco e das morbidades associadas, mas sobretudo, tratando a amiloidose propriamente dita. Fármacos potencialmente hipotensores devem ser utilizados com muito cuidado e agentes bradicardizantes devem ser evitados.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Danzmann LC. Obtenção de dados: Danzmann LC, Tscheka AP, Zimmer JRC. Análise e interpretação dos dados: Danzmann LC, Tscheka AP, Zimmer JRC. Redação do manuscrito: Danzmann LC, Tscheka AP. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Danzmann LC. Supervisão / como investigador principal: Danzmann LC.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Jorge AL, Rosa ML, Martins WA, Correia DM, Fernandes LC, Costa JA, et al. The Prevalence of Stages of Heart Failure in Primary Care: A Population-Based Study. *J Card Fail.* 2016;22(2):153-7. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.10.017.
2. Paulus WJ, Tschöpe C. A Novel Paradigm for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):263-71. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092 1.
3. 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(12):1323-41. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.053.
4. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, 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(38):2585-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehv338.
5. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC Heart Fail.* 2019;7(8):709-16. doi: 10.1016/j.jchf.2019.04.010.
6. Castaño A, Drachman BM, Judge D, Maurer MS. Natural History and Therapy of TTR-Cardiac Amyloidosis: Emerging Disease-Modifying Therapies from Organ Transplantation to Stabilizer and Silencer Drugs. *Heart Fail Rev.* 2015;20(2):163-78. doi: 10.1007/s10741-014-9462-7.

7. Yip GW, Wang M, Wang T, Chan S, Fung JW, Yeung L, et al. The Hong Kong Diastolic Heart Failure Study: A Randomised Controlled Trial of Diuretics, Irbesartan and Ramipril on Quality of Life, Exercise Capacity, Left Ventricular Global and Regional Function in Heart Failure with a Normal Ejection Fraction. *Heart*. 2008;94(5):573-80. doi: 10.1136/hrt.2007.117978.
8. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, et al. Wireless Pulmonary Artery Haemodynamic Monitoring in Chronic Heart Failure: A Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2011;377(9766):658-66. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60101-3.
9. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
10. Gertz MA, Dispenzieri A, Sher T. Pathophysiology and Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(2):91-102. doi: 10.1038/nrcardio.2014.165.
11. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-92. doi: 10.1056/NEJMoa1313731.
12. Rohde LE, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
13. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia EB, Rohde LE, et al. Position Statement on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(3):561-98. doi: 10.36660/abc.20210718.
14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
15. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis. A Position Statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(4):512-26. doi: 10.1002/ehfj.2140.
16. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20. doi: 10.1056/NEJMoa1908655.
17. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
18. Pollak A, Falk RH. Left Ventricular Systolic Dysfunction Precipitated by Verapamil in Cardiac Amyloidosis. *Chest*. 1993;104(2):618-20. doi: 10.1378/chest.104.2.618.
19. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin Sensitivity in Amyloid Cardiomyopathy. *Circulation*. 1981;63(6):1285-8. doi: 10.1161/01.cir.63.6.1285.
20. Mints YY, Doros C, Berk JL, Connors LH, Ruberg FL. Features of Atrial Fibrillation in Wild-type Transthyretin Cardiac Amyloidosis: A Systematic Review and Clinical Experience. *ESC Heart Fail*. 2018;5(5):772-9. doi: 10.1002/ehf2.12308.
21. Donnellan E, Wazni O, Kanj M, Elshazly MB, Hussein A, Baranowski B, et al. Atrial Fibrillation Ablation in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Europace*. 2020;22(2):259-64. doi: 10.1093/europace/euz314.
22. Palladini G, Malamani G, Cò F, Pistorio A, Recusani F, Anesi E, et al. Holter Monitoring in AL Amyloidosis: Prognostic Implications. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001;24(8):1228-33. doi: 10.1046/j.1460-9592.2001.01228.x.
23. Sayed RH, Rogers D, Khan F, Wechalekar AD, Lachmann HJ, Fontana M, et al. A Study of Implanted Cardiac Rhythm Recorders in Advanced Cardiac AL Amyloidosis. *Eur Heart J*. 2015;36(18):1098-105. doi: 10.1093/eurheartj/ehu506.
24. Giancaterino S, Urey MA, Darden D, Hsu JC. Management of Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(4):351-61. doi: 10.1016/j.jacep.2020.01.004.
25. Topilsky Y, Pereira NL, Shah DK, Boilson B, Schirger JA, Kushwaha SS, et al. Left Ventricular Assist Device Therapy in Patients with Restrictive and Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2011;4(3):266-75. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959288.
26. Maurer MS, 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(11):1007-16. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.
27. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, et al. Efficacy and Safety of Tafamidis Doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and Long-Term Extension Study. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(2):277-85. doi: 10.1002/ehfj.2027.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Arritmias Ventriculares na Amiloidose Cardíaca: É Possível Prevenir a Morte Súbita?

Ventricular Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis: It is Possible to Prevent Sudden Death?

Carlos A. Dumont¹  e María Inés Sosa Liprandi² 

Em nome do Conselho de Miocardiopatias da Sociedade Interamericana de Cardiologia

Heart Failure Unit, Hospital Privado de Rosario,¹ Rosario - Argentina

Cardiovascular Research and Heart Failure Unit,² Sanatorio Güemes, Buenos Aires - Argentina

Resumo

A amiloidose cardíaca (AC) é uma cardiomiopatia infiltrativa que ocorre secundária à deposição de proteína mal dobrada no miocárdio. Os dois subtipos mais comuns são amiloidose de cadeia leve de imunoglobulina e amiloidose por transtirretina. A AC frequentemente resulta em insuficiência cardíaca congestiva e arritmias, a partir de uma ruptura no substrato cardíaco com subsequente remodelamento eletromecânico. A progressão da doença é geralmente demonstrada pelo desenvolvimento da progressiva falência da bomba cardíaca, que pode ser observada com uma alta carga arritmica, geralmente pressagiando um mau prognóstico. Arritmias são comuns e muitas terapias farmacológicas comumente utilizadas podem ser mal toleradas e levar à descompensação clínica nessa população, adicionando complexidade ao co-manejo dessas condições. São necessários estudos para avaliar os riscos e benefícios da ablação por cateter para taquicardia ventricular, sem dados atuais mostrando um benefício em relação à mortalidade. O papel da terapia com cardioversor-desfibrilador implantável é controverso, com benefícios observados predominantemente nas fases iniciais do processo da doença. Evidências de alta qualidade e recomendações de diretrizes são limitadas no que diz respeito ao tratamento de arritmias. Os profissionais de saúde muitas vezes contam apenas com a experiência clínica e o consenso de especialistas para auxiliar na tomada de decisão. Esta revisão resume os dados históricos e contemporâneos e descreve estratégias baseadas em evidências para o manejo de arritmias ventriculares e suas sequelas em pacientes com AC.

Introdução

A amiloidose é uma doença sistêmica caracterizada pelo depósito extracelular de proteína fibrilar insolúvel patológica,

conhecida como amiloide, em vários órgãos (principalmente coração e rins).¹ A principal causa de morbimortalidade nesses pacientes é o desenvolvimento de cardiomiopatia restritiva com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) progressiva.² Aproximadamente 95% dos casos de amiloidose cardíaca (AC) são por transtirretina anormalmente dobrada (ATTR) ou de cadeia leve de imunoglobulina (AL).³ O grupo ATTR é caracterizado pelo dobramento anormal da transtirretina, uma proteína produzida principalmente no fígado. Foram descritas cardiomiopatia ATTR de tipo selvagem (wtATTR-CM) e cardiomiopatia ATTR hereditária (hATTR-CM). A prevalência de wtATTR-CM é estimada entre 5,5% e 16,0% das pessoas com idade > 80 anos. Tendências recentes revelaram um aumento significativo no número de novos diagnósticos de ATTR-CM nos últimos 10 anos, sugerindo que as estimativas da carga da doença subestimam a verdadeira prevalência da cardiomiopatia amiloide.³ A amiloidose AL é uma doença proliferativa clonal de células plasmáticas caracterizada pela produção de fibrilas de proteína anormais na medula óssea. A prevalência estimada de amiloidose AL nos Estados Unidos varia de 15,5 a 40,5 casos por milhão.¹⁻³

A AC deve ser suspeitada particularmente em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada apresentando sinais de alerta ou “red flags”, como (1) hipertrofia ventricular esquerda e direita inexplicada simétrica ou assimétrica, com disfunção diastólica concomitante e redução do *strain* longitudinal global (SLG) do ventrículo esquerdo (VE) com padrão de “apical sparing” na ecocardiografia, (2) discrepância entre a espessura da parede do VE e a voltagem do QRS, com a presença de padrão de pseudo-infarto na eletrocardiografia, especialmente se associada a níveis elevados de N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP).⁴

Embora o novo tratamento tenha melhorado amplamente a sobrevida na AC AL e ATTR, os eventos cardiovasculares são responsáveis por mais de dois terços dos casos fatais em ambos os grupos.⁵ Além disso, a morte súbita cardíaca (MSC) é responsável por até 50% de todas as mortes cardíacas.⁶ A dissociação eletromecânica é considerada a causa mais comum da MSC nos pacientes com AC; no entanto, as arritmias ventriculares (AV) e anormalidades de condução também são comuns.⁷ Até o momento, pouco se sabe sobre os fatores de risco para taquiarritmias ventriculares como causa da MSC em pacientes com amiloidose e envolvimento cardíaco. Portanto, a identificação de pacientes com AC que podem ser elegíveis para cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) é desafiador.

Palavras-chave

Amiloidose; Taquicardia Ventricular; Morte Súbita Cardíaca; Desfibriladores Implantáveis.

Correspondência: Carlos A. Dumont •

Hospital Privado de Rosario

Pte. Roca 2440.CP 2000, Rosario, Santa Fé – Argentina

Email: carlosdumont8@gmail.com

Artigo recebido em 12/10/2021, revisado em 01/11/2021, aceito em 01/11/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210035>

Embora ambas as formas de subtipos amiloides tenham uma predileção para o desenvolvimento de cardiomiopatia amilóide, a carga elétrica subjacente e o substrato arritmogênico variam entre os dois, com implicações clínicas distintas.⁸ A interrupção resultante do sistema de condução cardíaca em pacientes com AC predispõe a arritmias, as mais identificadas sendo a fibrilação atrial (45% a 65%) e, menos frequentemente, atrasos na condução atrioventricular (3,5%) e taquiarritmias ventriculares (taquicardia ventricular 9,9% e fibrilação ventricular 0,7%, respectivamente).^{9,10} A wATTR parece apresentar o maior risco de fibrilação atrial e medicamentos cardiovasculares comumente usados, como betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e digoxina, podem ser mal tolerados e levar à descompensação clínica na AC, adicionando mais complexidade ao co-manejo dessas condições. A literatura atualmente afirma que pacientes com AC AL têm maior propensão a desenvolver AV.¹¹ A sobrevida historicamente relatada, inferior a 12 meses em pacientes com AL cardíaca representa uma contraindicação para CDI. No entanto, recentemente, a evolução das opções de tratamento melhorou a sobrevida geral, abrindo novas perspectivas em termos de proteção cardíaca e exigindo maior compreensão do perfil arritmico e prevenção da MSC em pacientes com AL.

Epidemiologia das arritmias ventriculares

A prevalência de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) na amiloidose AL varia de 5% a 27% com monitoramento de rotina¹¹⁻¹³ e 100% durante o período de transplante de células-tronco.¹⁴ A prevalência de taquicardia ventricular (TV) na população com ATTR é relatada com menos frequência, mas pequenos estudos sugerem uma prevalência de aproximadamente 17%.¹⁵ Além disso, considerando que a amiloidose AL tem maior probabilidade de causar ICC de estágio final quando comparada à ATTR, há uma preponderância maior para o desenvolvimento de AV. O significado clínico da AV é variado, com alguns estudos sugerindo um papel prognóstico¹¹⁻¹⁴ e outros estudos relatando não haver tal correlação.¹⁶

Fisiopatologia das arritmias ventriculares

Existem diversos mecanismos que constituem a patogênese fundamental da AV na AC. Em primeiro lugar, a deposição de fibrilas amiloides com resultante resposta inflamatória e estresse oxidativo leva à separação dos miócitos, resultando em remodelamento e fibrose do VE, que progressivamente desenvolve potencial arritmogênico.^{1,2,4} Em segundo lugar, a deposição de fibrilas amiloides no sistema de condução pode potencializar arritmias.¹⁷ Em terceiro lugar, a isquemia miocárdica micro e macrovascular devido à deposição amiloide pode ser demonstrada por disfunção miocárdica regional, conforme avaliada por ressonância magnética cardíaca (RMC).¹⁸ Entretanto, a causa e os mecanismos da AV na AC são mal compreendidos e provavelmente multifatoriais.

Prognóstico

O acometimento cardíaco é o determinante do prognóstico na amiloidose. O risco de morte em pacientes

com amiloidose AL pode ser estratificado usando os modelos revisados de estadiamento de Mayo, incluindo biomarcadores cardíacos: troponina T cardíaca (TnTc $\geq 0,025$ ng/mL), NT-proBNP (≥ 1.800 pg/mL) e diferença de cadeia leve livre de imunoglobulina sérica ≥ 18 mg/dL.¹⁹ Semelhante à amiloidose AL, um sistema de estadiamento que inclui marcadores de aumento do estresse miocárdico, como NT-proBNP e TnTc de alta sensibilidade, foi proposto para amiloidose ATTR. Pacientes com TnTc $> 0,05$ ng/mL e NT-proBNP > 3.000 pg/mL tiveram o pior prognóstico, com sobrevida mediana de apenas 20 meses.²⁰ Além dos biomarcadores cardíacos elevados, a disfunção renal também foi identificada como um fator de risco significativo para pior prognóstico. No sistema de prognóstico recentemente proposto para estadiamento da amiloidose ATTR, os pacientes com taxa de filtração glomerular estimada diminuída < 45 mL/min/1,73 m² e NT-proBNP > 3.000 pg/mL tiveram sobrevida significativamente pior em comparação com aqueles que não obtiveram esses valores de corte.²¹ Porém, os modelos de estadiamento mencionados apenas predizem a mortalidade geral. Não há correlação significativa entre os níveis de biomarcadores cardíacos e o risco de AV.²²

É fundamental compreender a fisiopatologia da AV na AC para prever o risco de morte. A amiloide nos espaços extracelulares distorce as células do miocárdio e também pode infiltrar o sistema de condução cardíaca e as artérias coronárias. Além da infiltração, as cadeias leves amiloidogênicas na amiloidose AL podem diretamente prejudicar a função dos cardiomiócitos por meio de um aumento no estresse oxidante celular. Parece que a cicatriz miocárdica e a fibrose, típicas de cardiomiopatias isquêmicas crônicas ou não isquêmicas, são menos comuns na AC. É bem sabido que pacientes com cardiopatia estrutural apresentam menor limiar para o desenvolvimento de arritmias e isso pode ser o caso de pacientes com AC, especificamente do subtipo AL.²³ Vários correlatos ecocardiográficos de cardiopatia estrutural são conhecidos por resultar em TV, por exemplo, evidência de aumento do diâmetro sistólico do VE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) comprometida ($< 30\%$), QRS largo (> 125 mseg), idade > 65 anos, histórico anterior de ICC e terapia diurética ativa, quando comparada a pacientes sem TV.^{23,24} Esses achados clínicos e ecocardiográficos específicos são frequentemente vistos em pacientes com AC e, portanto, essas populações de alto risco devem ser monitoradas com frequência.²⁴ Da mesma forma, um estudo de Falk et al. demonstrou que, em pacientes com AC que apresentam AV de alto grau, é mais provável que haja histórico de ICC e ecocardiograma anormal, quando comparados a pacientes sem arritmias.²⁵ Esses achados destacam a relação entre cardiopatia estrutural, insuficiência cardíaca e TV. Portanto, a avaliação estrutural nesses pacientes pode fornecer valor prognóstico e permitir uma terapia médica mais adequada. Em alguns pacientes, a qualificação para implantação primária de CDI é baseada no padrão de disfunção sistólica do VE com FEVE $\leq 35\%$. No entanto, na maioria dos pacientes com AC, o declínio da função sistólica do VE é uma manifestação tardia; portanto, são necessários outros parâmetros ecocardiográficos para avaliar a função do VE (mesmo nos pacientes com FEVE

Artigo de Revisão

preservada). Harmon et al. mostraram que a AV era mais comum em pacientes com SLG bidimensional do VE reduzido ($\geq -15\%$), avaliado por ecocardiografia speckle-tracking.²⁶

A RMC não apenas desempenha um papel importante no diagnóstico da AC; também fornece informações prognósticas importantes. Na amiloidose, a RMC permite a caracterização do tecido miocárdico por meio de sequências de imagem ponderadas em T1 e T2, mapeamento T1 (pré e pós-contraste), realce tardio com gadolínio (RTG) e imagem do volume extracelular. O padrão global subendocárdico ou transmural do RTG e, em um grau menor, o RTG focal irregular são todas características da AC. A extensão do RTG também pode servir como substituto do substrato arritmogênico para a ocorrência de AV.²⁷ A sobrevida de 2 anos em pacientes com AC sem RTG foi de 92%, ao passo que foi significativamente menor naqueles que apresentaram RTG subendocárdico ou transmural (81% e 45%, respectivamente).²⁸ Tanto na AC AL quanto na ATTR, a presença de RTG transmural tem se mostrado um preditor independente de sobrevida pior.²⁸ Porém, a limitação do RTG é a dificuldade de quantificar, o que dificulta também o rastreamento de mudanças na AC, por exemplo, devido ao tratamento. O mapeamento T1 pós-contraste após a administração de gadolínio permite a estimativa do volume extracelular. Os valores de volume extracelular são significativamente elevados na AC e o volume extracelular é um marcador de prognóstico robusto na AC. Além disso, a avaliação do volume extracelular e dos valores nativos de T1 tornam possível rastrear a doença e a resposta à terapia ao longo do tempo. Além disso, o mapeamento de T2 fornece dados sobre os tempos de relaxamento de T2 que representam edema miocárdico e inflamação ativa e estão potencialmente ligados ao potencial arritmogênico. Em um estudo recente,²⁹ a presença de edema miocárdico foi demonstrada na AC, conforme indicado pelo aumento do tempo de relaxamento T2 em pacientes com amiloidose em comparação com indivíduos controle, bem como na amiloidose AL não tratada em comparação com a amiloidose AL e ATTR tratadas. Nesse estudo, o T2 foi um preditor prognóstico na amiloidose AL, o que pode sugerir mecanismos adicionais à infiltração amiloide contribuindo para a mortalidade nessa doença.^{23,30}

Também existem estudos que avaliaram a relação entre os achados do monitoramento cardíaco e a TV na AC. Em um estudo recente de 239 pacientes com AC AL, enquanto a presença de TVNS conferiu pior sobrevida antes do transplante de células-tronco, o monitoramento cardíaco detectou sua presença em apenas 25% dos pacientes, aproximadamente.³¹ Em uma série prospectiva de 20 pacientes com síncope no contexto de AC grave por Sayed et al., foi documentado apenas 1 episódio de TV, com um total de 13 mortes. As demais arritmias detectadas foram arritmias atriais ou bloqueio da condução atrioventricular.¹² A TVNS é um achado comum entre pacientes com AC e seu papel em prever MSC nessa população é debatido, pois parece ter pouco valor discriminativo para identificar aqueles que morrem de AV.^{26,32} Na metanálise de Halawa et al., apesar da alta prevalência de TVNS (em 51% dos

pacientes com AC), apenas 18% dos pacientes receberam terapia apropriada com CDI.³³ No entanto, a TVNS na fase inicial da amiloidose AL pode ser considerada uma indicação para implantação de CDI na prevenção primária (classe IIb).³⁴

Para melhor entender a fisiopatologia subjacente, Orini et al. combinou a avaliação do substrato ventricular eletrofisiológico e estrutural de 21 pacientes com AC (11 AL e 10 ATTR).³⁵ Os autores usaram um sistema eletrocardiográfico especial com 256 eletrodos para mapeamento epicárdico não invasivo dos potenciais ventriculares e RMC. Quando comparados com voluntários saudáveis, os pacientes com AC apresentaram amplitude de sinal epicárdico significativamente menor, condução intraventricular mais lenta e heterogênea e repolarização prolongada e mais espacialmente dispersa. Além disso, o fracionamento do sinal epicárdico e o tempo médio de repolarização aumentaram com o volume extracelular calculado por RMC. Foi encontrada uma forte correlação inversa entre a amplitude do sinal epicárdico e o T1 nativo na RMC. As anormalidades tanto da condução epicárdica quanto da repolarização foram mais notáveis em pacientes com amiloidose AL em comparação com a ATTR. A heterogeneidade da condução-repolarização espacial é considerada um marcador de maior propensão a AV e morte arritmica súbita em pacientes com insuficiência cardíaca e pode contribuir para maior mortalidade na amiloidose AL.³⁶ Esse estudo também sugeriu uma ligação entre o atraso da condução-repolarização e o aumento da deposição extracelular.

O estudo eletrofisiológico invasivo raramente é realizado em pacientes com AC. Reisinger e col. demonstraram um prolongamento do intervalo His-ventricular (HV) > 55 ms na maioria da população examinada (23 de 25 pacientes com amiloidose AL confirmada por biópsia), indicando assim doença do sistema His-Purkinje distal.⁶ O intervalo HV marcadamente prolongado (≥ 80 ms) foi o único preditor independente de MSC na análise multivariada. Os autores concluíram que o prolongamento do intervalo HV não indica apenas o risco de bloqueio atrioventricular total devido à infiltração do sistema de condução com fibrilas amiloides e bradiarritmia como causa potencial de morte; também pode indicar infiltração miocárdica grave e servir como um marcador da propensão para AV letal ou dissociação eletromecânica aguda. É interessante que, nesse estudo, a TV monomórfica foi induzida em apenas 4 pacientes durante a estimulação ventricular programada e, à semelhança de outras cardiomiopatias não isquêmicas, a não indutibilidade da TV mostrou pouco valor prognóstico.

A infiltração amiloide é mais grave na ATTR quando comparada à amiloidose AL, o que acaba resultando em maior massa do VE e taxas mais altas de ICC.² Apesar dessas diferenças fenotípicas, a amiloidose AL confere pior prognóstico com altas taxas de MSC (aproximadamente 33% dos pacientes) nos primeiros 3 meses de diagnóstico.¹² Isso pode ser secundário à maior condução e repolarização heterogênea espacial, que é um marcador de arritmogênese e pior prognóstico geral, conforme demonstrado por Orini et al.³⁵

Manejo

O manejo de AV na AC requer uma abordagem diferente das diretrizes de padrão para AV no contexto da insuficiência cardíaca ou cardiomiopatias convencionais. O tratamento de TV pode ser subdividido em medicamentos antiarrítmicos cardíacos, terapia baseada em procedimentos e modalidades cirúrgicas. Os pacientes que apresentam TV frequentemente são submetidos a extensas investigações, incluindo RMC para avaliar RTG miocárdico ou cicatrizes, pois fornece informações prognósticas e pode identificar um local de origem da TV que pode então ser efetivamente tratado pela ablação por cateter.³⁷ Essa propedeútica pode ser benéfica em pacientes com AC que apresentam AV. As farmacoterapias convencionais usadas no tratamento de TV incluem agentes antiarrítmicos orais e betabloqueadores. Os betabloqueadores, embora amplamente utilizados na supressão de TV com atividade antagonista beta-adrenérgica, podem ser prejudiciais com a perda resultante do débito cardíaco em pacientes com AC.⁹ A amiodarona, outra terapia frequentemente usada e eficaz para TV, pode resultar em complicações no tratamento de pacientes com AC, a saber, bloqueio cardíaco completo quando comparada a pacientes sem AC, conforme mostrado em um estudo (43,8% versus 30,0%, $P < 0,0001$).³⁸ Esses achados indicam resultados gerais piores com a terapia farmacológica convencional para TV, quando usada em pacientes com AC.

A quimioterapia para amiloidose AL é baseada principalmente em regimes usados para o tratamento de mieloma e não especificamente aprovados para acometimento cardíaco AL. A maioria dessas drogas tem potencial cardiotoxico estabelecido, com risco aumentado de insuficiência cardíaca e eventos arrítmicos. Um estudo de Le Bras et al. demonstrou que a dexametasona como agente indutor para o tratamento de pacientes com AC AL pode potencializar a retenção de líquidos e promover arritmias, resultando em um substrato ventricular arritmogênico.³⁹ Da mesma forma, a quimioterapia em altas doses, especificamente ciclofosfamida e bortezomibe, na amiloidose AL pode ser de natureza cardiotoxica e resultar em TV devido à disfunção miocárdica.^{40,41}

Embora o papel da ablação por cateter para o tratamento de arritmias atriais esteja evoluindo, com a literatura atual mostrando benefícios potenciais em termos de taxa de recorrência e sobrevida global, faltam dados sobre seu uso na AV.^{42,43} Além de relatos de casos de ablação por radiofrequência para TV bem-sucedida, não há estudos em grande escala que avaliem o papel da ablação para TV ou para fibrilação ventricular na AC.^{44,45} A ablação por cateter para TV demonstrou ter alguma utilidade em pacientes com outras cardiomiopatias infiltrativas, como sarcoidose cardíaca e assim pode ser uma opção viável para pacientes com AC.⁴⁶ São necessários mais estudos em grande escala para avaliar o risco e os benefícios da ablação por cateter para TV na AC, não havendo dados atuais que mostrem um benefício em relação à mortalidade.

O desenvolvimento de insuficiência cardíaca refratária é geralmente visto com TV incessante e pressagia um mau prognóstico. O mapeamento epicárdico e a ablação por cateter também são opções para o manejo da TV incessante.⁴⁷ A terapia cirúrgica definitiva para o tratamento da insuficiência

cardíaca de estágio final, que pode ser observada com AV recorrente, é o transplante cardíaco ortotópico, uma opção num cenário de falha do tratamento médico.⁴⁸ O transplante cardíaco é uma terapia eficaz para AC em estágio final com boas taxas de sobrevida no acompanhamento.⁴⁹

O advento de terapias modificadoras de doenças para a ATTR tem revolucionado os protocolos de manejo. Tafamidis, um estabilizador da transtirretina, evita a dissociação geral do tetrâmero e a amiloidogênese; portanto, demonstrou reduzir a mortalidade por todas as causas e hospitalizações cardiovasculares.⁵⁰ De modo semelhante, diflusinal é uma droga não esteroide que também estabiliza o tetrâmero de transtirretina e demonstrou estabilizar a massa do VE, indicando uma cessação na progressão da amiloidogênese cardíaca.⁵¹ Ao prevenir efetivamente a amiloidogênese, essas terapias podem resultar na redução da incidência de MSC com o potencial de mitigar AV na população com ATTR.

Terapia baseada em dispositivo

Ainda é uma questão em debate a existência de uma população selecionada de pacientes com AC em risco de MSC arritmica (versus MSC devido à dissociação eletromecânica) que se beneficiariam de implante de CDI.⁵² Atualmente, não há consenso sobre o benefício absoluto que os CDIs podem conferir aos pacientes com AC. Embora seu potencial para eliminar AV fatal seja apoiado por casos selecionados e anedóticos, a eficácia geral dos CDIs e sua segurança permanecem pouco claras.⁵² A maioria das decisões tomadas em relação ao implante de CDI são amplamente centradas no paciente e baseadas na *expertise* local.

Estudos mostraram que até metade dos pacientes com AC morrem repentinamente; porém, o implante de CDI para prevenção primária e secundária na AC não foi fortemente apoiado por diretrizes de especialistas. Os motivos para isso incluem os seguintes: 1) a causa mais comum de morte súbita foi historicamente considerada secundária à dissociação eletromecânica, resultando em atividade elétrica sem pulso em vez de AV letal; 2) a sugestão de que a AC apresenta um limiar de desfibrilação mais alto que pode ser refratário à terapia de CDI; e 3) prognóstico e expectativa de vida historicamente desfavoráveis nessa população.^{12,16}

As Diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2015 para o manejo de AV e a prevenção de MSC afirmam que “não há dados suficientes para fornecer recomendações” para o uso de CDIs para a prevenção primária da MSC em pacientes com AC.⁵³ A Sociedade Europeia de Cardiologia considera classe IIa, nível de evidência C para implantação de CDI na prevenção secundária, recomendando consideração para aqueles com AC AL ou hATTR e “arritmia ventricular causando instabilidade hemodinâmica, com expectativa de sobrevida > 1 ano e bom estado funcional”. A diretriz da American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society de 2017 para o manejo de pacientes com AV e a prevenção de MSC recomenda a tomada de decisão individualizada para a implantação de CDI para prevenção primária e secundária em AC, pois os dados permanecem muito limitados para permitir recomendações formais.⁵⁴ De acordo com o consenso da Heart Rhythm Society de 2019, um CDI profilático pode ser considerado em pacientes com TVNS no

Artigo de Revisão

curso de AL e expectativa de sobrevida de mais de 1 ano.³⁵ No entanto, é apenas uma recomendação de classe IIb. Tanto as diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia e quanto as da American Heart Association são consistentes em contraindicar o implante de CDI para prevenção primária ou secundária em pacientes com insuficiência cardíaca e expectativa de sobrevida significativa < 1 ano, incluindo aqueles com insuficiência cardíaca classe funcional IV da New York Heart Association refratários ao tratamento medicamentoso que também não são candidatos à terapia de ressincronização cardíaca, transplante cardíaco ou dispositivos de assistência VE.

Análises retrospectivas (Tabela 1) dos desfechos em pacientes com AC implantados com CDI para prevenção primária e secundária mostraram que quase um quarto dos pacientes recebeu terapia adequada de CDI e a incidência de intervenções inadequadas de CDI foi baixa (7%). Porém, apenas um quarto dos pacientes que receberam terapia apropriada de CDI sobreviveu durante o acompanhamento e, em quase dois terços dos pacientes, o CDI provavelmente não teve efeito sobre a sobrevivência. Kristen et al.⁵⁵ verificaram que apenas 11% de 19 pacientes com AC AL implantados com CDI para prevenção primária receberam terapias de CDI adequadas para taquiarritmias ventriculares sustentadas. Lin et al.³² da Mayo Clinic verificaram que 28% de 53 pacientes receberam choques de CDI apropriados em 1 ano. Pacientes com AC AL compreendem a maioria daqueles que receberam choques apropriados (12 de 15 pacientes) e aqueles que receberam choques com mais frequência receberam o CDI para prevenção secundária. A terapia com CDI não foi associada à melhora em relação à mortalidade durante o acompanhamento. Varr et al.²² da Universidade de Stanford verificaram que 26% de 19 pacientes receberam choques apropriados durante o acompanhamento. Nesse estudo, nem um único paciente que recebeu um CDI para prevenção primária recebeu terapia adequada e bem-sucedida de CDI. Existem várias limitações para esses estudos. Em primeiro lugar,

todos os estudos incluídos nesta revisão foram retrospectivos com diversos tamanhos de amostra. Em segundo lugar, os relatos incluíram pacientes com uma variedade de etiologias de AC, incluindo AL e ATTR, embora cada um tenha apresentação clínica, história natural, prognóstico e tratamento diferentes. Em relação ao prognóstico, Harmon et al. indicaram em análise multivariada que a amiloidose AL foi um preditor independente de alta mortalidade em pacientes com AC.²⁶ Em terceiro lugar, a maioria dos CDIs foi implantada para prevenção primária em pacientes que tinham FEVE < 35%. A qualificação foi baseada principalmente em critérios adotados arbitrariamente, que incluíam a presença de diferentes tipos de AV (como TVNS ou batimentos ventriculares prematuros frequentes) e/ou síncope não postural. Embora a detecção de TVNS e relatos de síncope devam suscitar preocupações clínicas imediatas, o valor preditivo para prevenção primária de MSC é controverso. A síncope inexplicada é um sintoma comum e inespecífico na população com AC e pode resultar de outras causas além de distúrbios de condução ou AV, como hipotensão ortostática, disfunção autonômica ou uso de diuréticos ou vasodilatadores.¹⁶

Há uma consciência crescente de que o principal fator de mortalidade nesses pacientes é a dissociação eletromecânica, ao contrário da TV.^{56,57} A dissociação eletromecânica é provavelmente uma manifestação de deterioração progressiva da insuficiência cardíaca não passível de terapia com CDI.⁵⁵ A AC é frequentemente diagnosticada tardiamente em vários estágios da amiloidose e a mortalidade geral é maior em estágios avançados da doença. Vale ressaltar que os pacientes com maior comprometimento cardíaco, manifestado como maior concentração de NT-proBNP e menor FEVE, podem apresentar maior risco de morte por dissociação eletromecânica.²² Portanto, o implante de CDI pode ser mais benéfico em pacientes com envolvimento cardíaco, mas com nível mais baixo de NT-proBNP e FEVE preservada.³²

Tabela 1 – Estudos que relataram tratamento com cardioversor-desfibrilador implantável e sobrevida em pacientes com amiloidose cardíaca

Estudo e ano de publicação	Pacientes com AC, com CDI (n)	Amiloidose AL	CDI na prevenção primária (n/%)	Crterios para implante de CDI na prevenção primária	Terapia apropriada com CDI (n/%)	Sobrevida geral (n/%)
Kristen et al. (2008) [55]	19	19/19 (100%)	19 (100%)	Síncope e/ou BVP frequentes	2 (11%)	1/2(50%)
Lin et al. (2013) [32]	53	33/53 (62%)	41 (77%)	FEVE ≤ 35%, síncope ou TVNS	15 (28%)	21/53(40%)
Varr et al. (2014) [22]	19	15/19 (79%)	15 (79%)	Não especificados	5 (26%)	UN
Harmon et al. (2016) [26]	45	12/45 (27%)	38 (84%)	FEVE ≤ 35% ou indicação para estimulação e SLGVE ≥ -15% e/ou TVNS/BVP frequentes com síncope ou TC programado	12 (27%)	27/45 (60%)
Chuzi et al. (2018)	31	14/31 (45%)	25 (80%)	Não especificados	2 (6%)	19/31 (61%)
Rezc et al. (2018)	15	15/15 (100%)	14 (93%)	TVNS e síncope/pré-síncope	4 (27%)	13/15 (87%)
Kim et al. (2019) [62]	23	7/23 (30%)	23 (100%)	FEVE ≤ 35%, TVNS e/ou síncope	6 (26%)	14/23 (61%)
Donellan et al. (2019) [60]	38	0/38 (0%)	35 (92%)	Não especificados	8 (21%)	NC

AL: cadeia leve de imunoglobulina; AC: amiloidose cardíaca; BVP: batimentos ventriculares prematuros; CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NC: não conhecido; SLGVE: strain longitudinal global do ventrículo esquerdo; TC: transplante cardíaco; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada.

Sabe-se que o risco de taquiarritmias ventriculares e MSC varia com o tipo de AC e é significativamente maior em pacientes com amiloidose AL.⁵² Com base no estado atual do conhecimento, não existem diretrizes robustas para a decisão de implantar um CDI para prevenção primária em AC. Quando NSVT e síncope são detectados e documentados, o implante de CDI para prevenção de MSC na AC é provavelmente uma abordagem razoável.⁵⁷ Especificamente, isso seria mais apropriado para pacientes com amiloidose AL, onde o implante de CDI está associado a uma alta taxa de descargas apropriadas para AV. Um algoritmo para implantação de CDI poderia ser proposto para pacientes com amiloidose AL e FEVE > 35% (Figura 1). O CDI deve ser considerado em pacientes com TVNS registrada e nos estágios iniciais da doença com menor comprometimento da função cardíaca, conforme indicado por biomarcadores cardíacos minimamente a moderadamente elevados. Considerando que a NSVT tem sido documentada como um mau preditor de MSC na amiloidose AL, a incidência de síncope, diminuição do SLG do VE na ecocardiografia e a presença de RTG transmural na RMC podem melhorar ainda mais a estratificação. Finalmente, especificamente para amiloidose AL, o implante de CDI para prevenção primária também pode ser razoável para pacientes que estão aguardando transplante cardíaco ou um dispositivo mecânico de assistência do VE, seja como terapia de destino ou ponte para transplante. Isso é razoável apenas

se a sobrevida percebida for significativa (maior que 1 ano), o NT-pro BNP for menor que 8.500 ng/L e a classe funcional da NYHA for menor que IV.⁵⁸

A doença de condução é altamente prevalente na AC e o atraso da condução atrioventricular envolvendo o sistema His-Purkinje parece ser mais comum do que a doença do nó sinusal pura.^{6,59} O prolongamento do intervalo HV com duração de QRS relativamente estreita pode sugerir acometimento frequente e generalizado dos ramos direito e esquerdo em pacientes com AC. Marcapassos permanentes são frequentemente indicados para pacientes com AC e doença de condução significativa, mais frequentemente em wtATTR.³ Donnellan et al.⁶⁰ da Cleveland Clinic verificaram que o uso rotineiro da terapia de ressincronização cardíaca foi associado a melhorias na gravidade da regurgitação mitral (67% dos pacientes), classe funcional da New York Heart Association (67% dos pacientes) e FEVE (78% dos pacientes) em pacientes com AC ATTR e indicação de marcapasso permanente.

Direções futuras

Novas terapias médicas para AC AL e ATTR estão levando ao aumento da sobrevida. Esses paradigmas de manejo visam reduzir a carga arritmogênica geral nesse grupo populacional.^{61,62} Considerando que os pacientes com AC vivem mais, são necessários estudos futuros sobre o manejo

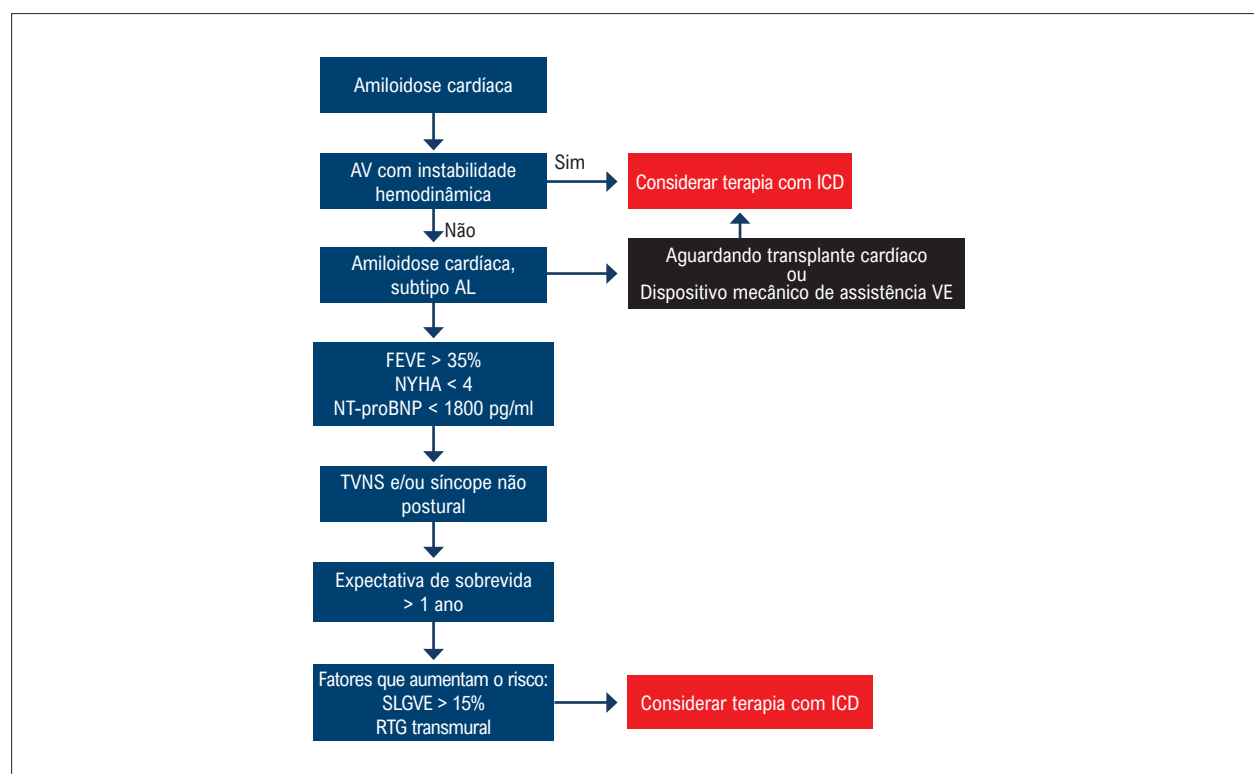


Figura 1 – Algoritmo proposto para qualificação de pacientes com amiloidose cardíaca para implantação de cardioversor-desfibrilador implantável. AL: cadeia leve de imunoglobulina; AV: arritmia ventricular; CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NT-proBNP: N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo B; NYHA: New York Heart Association; RTG: realce tardio com gadolínio na ressonância magnética cardíaca; SLGVE: strain longitudinal global do ventrículo esquerdo avaliado por ecocardiografia speckle-tracking; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; VE: ventrículo esquerdo.

Artigo de Revisão

arritmico nessa população. As perguntas que ainda precisam de resposta incluem as seguintes: 1) Quais fatores clínicos predizem AV letal nessa população? 2) Qual é a seleção apropriada de paciente? E, mais importante, há um benefício, em relação à mortalidade, para o implante de CDI?

Conclusão

A AC apresenta um alto risco de MSC. Porém, a implantação de CDI para prevenção primária de MSC permanece controversa e não está claro se CDI melhora a sobrevida na AC. Há poucos dados disponíveis em relação à estratificação de risco de MSC arritmica e a abordagem usual nesses pacientes é a prevenção secundária ou extrapolação de fatores de risco devido a outras cardiomiopatias, por exemplo, disfunção sistólica do VE ou TVNS, com ou sem síncope. No entanto, a sua mortalidade geral continua elevada, principalmente em pacientes em estágios avançados da doença; assim, têm maior risco de morte por dissociação eletromecânica. Portanto, o desafio é identificar pacientes de risco ainda em estágio inicial da doença quando o risco de AV predomina, além de identificar quem pode se beneficiar da terapia com CDI, principalmente no subtipo AL. A identificação rigorosa dos pacientes com maior probabilidade de morrer de arritmias e menos probabilidade de morrer de outras causas é necessária para garantir melhores resultados e uso prudente dos recursos. A incorporação de métodos que identificam pacientes com riscos particularmente elevados de morte por causas concorrentes, que provavelmente não se beneficiarão de terapia com CDI, será uma parte importante desse processo. São necessários mais estudos prospectivos para compreender a fisiopatologia das arritmias cardíacas em

pacientes com AC, incluindo estudo eletrofisiológico com mapeamento endocárdico e RMC moderna, para indicar preditores de MSC arritmica e, finalmente, definir o papel de CDI neste grupo de pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados; Análise estatística; Obtenção de financiamento; Redação do manuscrito; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Dumont CA, Sosa Liprandi MI.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Falk RH. Diagnosis and Management of the Cardiac Amyloidoses. *Circulation*. 2005;112(13):2047-60. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489187.
2. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid Diseases of the Heart: Assessment, Diagnosis, and Referral. *Heart*. 2011;97(1):75-84. doi: 10.1136/hrt.2009.190405.
3. Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac Amyloidosis. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(Suppl 2):30-5. doi: 10.7861/clinmedicine.18-2-s30.
4. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2019;140(1):16-26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038169.
5. Escher F, Senoner M, Doerler J, Zaruba MM, Messner M, Mussner-Seeber C, et al. When and How do Patients with Cardiac Amyloidosis Die? *Clin Res Cardiol*. 2020;109(1):78-88. doi: 10.1007/s00392-019-01490-2.
6. Reisinger J, Dubrey SW, Lavalley M, Skinner M, Falk RH. Electrophysiologic Abnormalities in AL (Primary) Amyloidosis with Cardiac Involvement. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(4):1046-51. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00267-2.
7. D'Errico S, Mazzanti A, Baldari B, Maiese A, Frati P, Fineschi V. Sudden Death in Lambda Light Chain AL Cardiac Amyloidosis: A Review of Literature and Update for Clinicians and Pathologists. *Int J Clin Exp Pathol*. 2020;13(7):1474-82.
8. Cappelli F, Vignini E, Martone R, Perlini S, Mussinelli R, Sabena A, et al. Baseline ECG Features and Arrhythmic Profile in Transthyretin Versus Light Chain Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2020;13(3):e006619. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006619.
9. Rochlani YM, Nishi SN, Hakeem A, Bhatti S. Burden of Arrhythmias in Patients Hospitalized with Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2015;132(Suppl 3):A20097.
10. Sanchis K, Cariou E, Colombat M, Ribes D, Huart A, Cintas P, et al. Atrial Fibrillation and Subtype of Atrial Fibrillation in Cardiac Amyloidosis: Clinical and Echocardiographic Features, Impact on Mortality. *Amyloid*. 2019;26(3):128-38. doi: 10.1080/13506129.2019.1620724.
11. Palladini G, Malamani G, Cò F, Pistorio A, Recusani F, Anesi E, et al. Holter Monitoring in AL Amyloidosis: Prognostic Implications. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001;24(8):1228-33. doi: 10.1046/j.1460-9592.2001.01228.x.
12. Sayed RH, Rogers D, Khan F, Wechalekar AD, Lachmann HJ, Fontana M, et al. A Study of Implanted Cardiac Rhythm Recorders in Advanced Cardiac AL Amyloidosis. *Eur Heart J*. 2015;36(18):1098-105. doi: 10.1093/eurheartj/ehu506.
13. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, Kyle RA, Tajik AJ, Grogan M. Electrocardiographic Findings in Primary Systemic Amyloidosis and Biopsy-Proven Cardiac Involvement. *Am J Cardiol*. 2005;95(4):535-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.10.028.

14. Goldsmith YB, Liu J, Chou J, Hoffman J, Comenzo RL, Steingart RM. Frequencies and Types of Arrhythmias in Patients with Systemic Light-Chain Amyloidosis with Cardiac Involvement Undergoing Stem Cell Transplantation on Telemetry monitoring. *Am J Cardiol*. 2009;104(7):990-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.05.040.
15. Hörnsten R, Wiklund U, Olofsson BO, Jensen SM, Suhr OB. Liver Transplantation Does not Prevent the Development of Life-Threatening Arrhythmia in Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Portuguese-Type (ATTR Val30Met) Patients. *Transplantation*. 2004;78(1):112-6. doi: 10.1097/01.tp.0000133517.20972.27.
16. Dubrey SW, Cha K, Anderson J, Chamathi B, Reisinger J, Skinner M, Falk RH. The Clinical Features of Immunoglobulin Light-Chain (AL) Amyloidosis with Heart Involvement. *QJM*. 1998;91(2):141-57. doi: 10.1093/qjmed/91.2.141.
17. Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The Conduction System in Cardiac Amyloidosis. Clinical and Pathologic Features of 23 Patients. *Am J Med*. 1977;62(5):677-86. doi: 10.1016/0002-9343(77)90870-1.
18. Li R, Yang ZG, Wen LY, Liu X, Xu HY, Zhang Q, et al. Regional Myocardial Microvascular Dysfunction in Cardiac Amyloid Light-Chain Amyloidosis: Assessment with 3T Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18:16. doi: 10.1186/s12968-016-0240-7.
19. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised Prognostic Staging System for Light Chain Amyloidosis Incorporating Cardiac Biomarkers and Serum Free Light Chain Measurements. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):989-95. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5724.
20. 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(10):1014-20. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.033.
21. Gillmore JD, Dmyt T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A New Staging System for Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Eur Heart J*. 2018;39(30):2799-806. doi: 10.1093/eurheartj/ehx589.
22. Varr BC, Zarafshar S, Coakley T, Liedtke M, Lafayette RA, Arai S, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillator Placement in Patients with Cardiac Amyloidosis. *Heart Rhythm*. 2014;11(1):158-62. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.10.026.
23. Ashraf I, Peck MM, Maram R, Mohamed A, Crespo DO, Kaur G, et al. Association of Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis and Cardiac Sarcoidosis. *Cureus*. 2020;12(8):e9842. doi: 10.7759/cureus.9842.
24. Pagourelis ED, Mirea O, Duchenne J, Van Cleemput J, Delforge M, Bogaert J, et al. Echo Parameters for Differential Diagnosis in Cardiac Amyloidosis: A Head-to-Head Comparison of Deformation and Nondeformation Parameters. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3):e005588. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005588.
25. Falk RH, Rubinow A, Cohen AS. Cardiac Arrhythmias in Systemic Amyloidosis: Correlation with Echocardiographic Abnormalities. *J Am Coll Cardiol*. 1984;3(1):107-13. doi: 10.1016/s0735-1097(84)80436-2.
26. Hamon D, Algalarrondo V, Gandjbakhch E, Extramiana F, Marijon E, Elbaz N, et al. Outcome and Incidence of Appropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Patients with Cardiac Amyloidosis. *Int J Cardiol*. 2016;222:562-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.254.
27. Fluechter S, Kuschyk J, Wolpert C, Doesch C, Veltmann C, Haghi D, et al. Extent of Late Gadolinium Enhancement Detected by Cardiovascular Magnetic Resonance Correlates with the Inducibility of Ventricular Tachyarrhythmia in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12(1):30. doi: 10.1186/1532-429X-12-30.
28. Fontana M, Pica S, Reant P, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Banypersad SM, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2015;132(16):1570-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016567.
29. Kotecha T, Martinez-Naharro A, Treibel TA, Francis R, Nordin S, Abdel-Gadir A, et al. Myocardial Edema and Prognosis in Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(25):2919-31. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.536.
30. John RM. Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2018;9(3):3051-7. doi: 10.19102/icrm.2018.090301.
31. Sidana S, Tandon N, Brady PA, Grogan M, Gertz MA, Dispenzieri A, et al. Prognostic Significance of Holter Monitor Findings in Patients with Light Chain Amyloidosis. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(3):455-64. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.08.039.
32. Lin G, Dispenzieri A, Kyle R, Grogan M, Brady PA. Implantable Cardioverter Defibrillators in Patients with Cardiac Amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(7):793-8. doi: 10.1111/jce.12123.
33. Halawa A, Woldu HG, Kacey KG, Alpert MA. Effect of ICD Implantation on Cardiovascular Outcomes in Patients with Cardiac Amyloidosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(7):1749-58. doi: 10.1111/jce.14541.
34. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, et al. 2019 HRS Expert Consensus Statement on Evaluation, Risk Stratification, and Management of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16(11):301-72. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
35. Orini M, Graham AJ, Martinez-Naharro A, Andrews CM, de Marvao A, Statton B, Cook SA, O'Regan DP, Hawkins PN, Rudy Y, Fontana M, Lambiase PD. Noninvasive Mapping of the Electrophysiological Substrate in Cardiac Amyloidosis and Its Relationship to Structural Abnormalities. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(18):e012097. doi: 10.1161/JAHA.119.012097.
36. Ramírez J, Orini M, Mincholé A, Monasterio V, Cygankiewicz I, Luna AB, et al. T-Wave Morphology Restitution Predicts Sudden Cardiac Death in Patients with Chronic Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):e005310. doi: 10.1161/JAHA.116.005310.
37. Tilz RR, Lenarczyk R, Scherr D, Haugaa KH, Iliodromitis K, Püerfelner H, et al. Management of Ventricular Tachycardia in the Ablation Era: Results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace*. 2018;20(1):209-13. doi: 10.1093/europace/eux332.
38. Alkindi S, Almasoud A, Younes A, Elamm C, Benatti R, Oliveira G, et al. Increased Risk of Heart Block in Patients with Cardiac Amyloidosis on Amiodarone. *J Card Fail*. 2015;21(8):125. doi: https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.06.359.
39. Le Bras F, Molinier-Frenkel V, Guellich A, Dupuis J, Belhadj K, Guendouz S, et al. Sequential Cyclophosphamide-Bortezomib-Dexamethasone Unmasks the Harmful Cardiac Effect of Dexamethasone in Primary Light-Chain Cardiac Amyloidosis. *Eur J Cancer*. 2017;76:183-7. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.004.
40. Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC, Rapoport JM. Cyclophosphamide Cardiotoxicity: An Analysis of Dosing as a Risk Factor. *Blood*. 1986;68(5):1114-8.
41. Xiao Y, Yin J, Wei J, Shang Z. Incidence and Risk of Cardiotoxicity Associated with Bortezomib in the Treatment of Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014;9(1):e87671. doi: 10.1371/journal.pone.0087671.
42. Tan NY, Mohsin Y, Hodge DO, Lacy MQ, Packer DL, Dispenzieri A, et al. Catheter Ablation for Atrial Arrhythmias in Patients with Cardiac Amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(10):1167-73. doi: 10.1111/jce.13046.
43. Donnellan E, Wazni O, Kanj M, Elshazly MB, Hussein A, Baranowski B, et al. Atrial Fibrillation Ablation in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Europace*. 2020;22(2):259-64. doi: 10.1093/europace/euz314.
44. Chung FP, Lin YJ, Kuo L, Chen SA. Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia/Fibrillation in a Patient with Right Ventricular Amyloidosis with Initial Manifestations Mimicking Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *Korean Circ J*. 2017;47(2):282-5. doi: 10.4070/kcj.2016.0328.
45. Mlcochova H, Saliba WJ, Burkhardt DJ, Rodriguez RE, Cummings JE, Lakkireddy D, et al. Catheter Ablation of Ventricular Fibrillation Storm in Patients with Infiltrative Amyloidosis of the Heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(4):426-30. doi: 10.1111/j.1540-8167.2005.00321.x.

Artigo de Revisão

46. Muser D, Santangeli P, Pathak RK, Castro SA, Liang JJ, Magnani S, et al. Long-Term Outcomes of Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients with Cardiac Sarcoidosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(8):e004333. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004333.
47. Shumway SJ, Johnson EM, Svendsen CA, Kriett JM, Ring WS. Surgical Management of Ventricular Tachycardia. *Ann Thorac Surg*. 1997;63(6):1589-91. doi: 10.1016/s0003-4975(97)00358-5.
48. Estep JD, Bhimaraj A, Cordero-Reyes AM, Bruckner B, Loebe M, Torre-Amione G. Heart Transplantation and End-Stage Cardiac Amyloidosis: A Review and Approach to Evaluation and Management. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2012;8(3):8-16. doi: 10.14797/mdcj-8-3-8.
49. Donnelly J, Soltesz E, Tong MZ, Hall SA, Kale P, Estep JD, et al. Heart Transplantation in Cardiac Amyloidosis: A Ten Year Experience. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(4):389. doi: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.01.989>.
50. Maurer MS, 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(11):1007-16. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.
51. Castaño A, Helmke S, Alvarez J, Delisle S, Maurer MS. Diflunisal for ATTR Cardiac Amyloidosis. *Congest Heart Fail*. 2012;18(6):315-9. doi: 10.1111/j.1751-7133.2012.00303.x.
52. Khanna S, Lo P, Cho K, Subbiah R. Ventricular Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis: A Review of Current Literature. *Clin Med Insights Cardiol*. 2020;14:1179546820963055. doi: 10.1177/1179546820963055.
53. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2015;17(11):1601-87. doi: 10.1093/europace/euv319.
54. Al-Khatib SM, Stevenson WC, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2018;138(13):210-e71. doi: 10.1161/CIR.0000000000000548.
55. Kristen AV, Dengler TJ, Hegenbart U, Schonland SO, Goldschmidt H, Sack FU, et al. Prophylactic Implantation of Cardioverter-Defibrillator in Patients with Severe Cardiac Amyloidosis and High Risk for Sudden Cardiac Death. *Heart Rhythm*. 2008;5(2):235-40. doi: 10.1016/j.hrthm.2007.10.016.
56. Cheung CC, Roston TM, Andrade JG, Bennett MT, Davis MK. Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis: Challenges in Risk Stratification and Treatment. *Can J Cardiol*. 2020;36(3):416-23. doi: 10.1016/j.cjca.2019.11.039.
57. Bart NK, Thomas L, Korczyk D, Atherton JJ, Stewart GJ, Fatkin D. Amyloid Cardiomyopathy. *Heart Lung Circ*. 2020;29(4):575-83. doi: 10.1016/j.hlc.2019.11.019.
58. John RM, Stern DL. Use of Implantable Electronic Devices in Patients with Cardiac Amyloidosis. *Can J Cardiol*. 2020;36(3):408-15. doi: 10.1016/j.cjca.2019.12.002.
59. Boldrini M, Salinaro F, Mussinelli R, Raimondi A, Alogna A, Musca F, et al. Prevalence and Prognostic Value of Conduction Disturbances at the Time of Diagnosis of Cardiac AL Amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013;18(4):327-35. doi: 10.1111/anec.12032.
60. Donnellan E, Wazni OM, Saliba WJ, Baranowski B, Hanna M, Martyn M, et al. Cardiac Devices in Patients with Transthyretin Amyloidosis: Impact on Functional Class, Left Ventricular Function, Mitral Regurgitation, and Mortality. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(11):2427-32. doi: 10.1111/jce.14180.
61. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(1):7-22. doi: 10.1161/CIR.0000000000000792.
62. Kim EJ, Holmes B, Huang S, Lugo R, Al Aboud A, Richardson T, et al. Does an Implantable Defibrillator Alter Outcomes in Patients with Cardiac Amyloidosis? *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(9):837. doi: 10.1016/S0735-1097(19)31444-5.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Novos Paradigmas na Amiloidose Cardíaca: A Experiência Atual da Região Nordeste do Brasil

New Paradigms in Cardiac Amyloidosis: The Current Experience of the Northeast Region of Brazil

Tonnison Silva,^{1,2} Carlos Eduardo Lucena Montenegro,^{3,4} Marcelo Dantas Tavares de Melo,⁵ Luiz Ritt,^{1,2} André Luiz Cerqueira Almeida⁶

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,¹ Salvador, BA – Brasil

Instituto D'or de Pesquisa e Ensino, Hospital Córdio Pulmonar,² Salvador, BA – Brasil

PROCAPE (Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco)/UPE (Universidade de Pernambuco),³ Recife, PE – Brasil

Real Hospital de Beneficência Portuguesa de Pernambuco,⁴ Recife, PE – Brasil

Universidade Federal da Paraíba (UFPB),⁵ Cidade Universitária, PB – Brasil

Santa Casa de Misericórdia de Feira de Santana,⁶ Feira de Santana, BA – Brasil

A amiloidose cardíaca (AC) é uma doença infiltrativa grave e progressiva, causada pela deposição de fibrilas amiloides, com mau prognóstico e opções terapêuticas limitadas. Pode ocorrer devido a variantes genéticas raras ou como consequência de condições adquiridas. Graças aos avanços nas técnicas de imagem e à possibilidade de se obter um diagnóstico não invasivo, hoje sabemos que a AC é uma doença que talvez se encaixe melhor no escopo das doenças subdiagnosticadas ao invés de ser enquadrada como uma doença rara.¹⁻³

González-Lopez et al., demonstraram que numa série de 120 pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada, 13,3% apresentaram o diagnóstico de cardiomiopatia amilóide associada a transtirretina (ATTR-CM).⁴ Em pacientes com estenose aórtica, encontramos uma prevalência em torno de 15% da ATTR-CM,⁵ e em estudos de necrópsia, a deposição de proteína amilóide foi encontrada em 25% dos pacientes acima dos 85 anos de idade, o que mostra a importância desse diagnóstico no espectro das doenças miocárdicas.⁶

A cintilografia óssea com PYP-^{99m}Tc está sendo cada vez mais utilizada no diagnóstico da ATTR-CM.⁷ Assim, espera-se que o número de pacientes diagnosticados com ATTR-CM continue a aumentar. As novas terapias diminuem a morbidade e mortalidade progressivas associadas à ATTR-CM, contribuindo para melhorar a jornada destes pacientes. A importância do reconhecimento precoce da ATTR-CM é imprescindível, pois o início imediato do tratamento adequado é essencial para maximizar seu potencial terapêutico e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.⁸

Por apresentar manifestações clínicas heterogêneas que podem envolver diferentes especialidades médicas,

a criação de grupos dedicados à identificação e acompanhamento destes pacientes é de grande valor.^{2,9} No Brasil, já é uma realidade a criação de Centros de Excelência (CEs) em amiloidose, que oferecem atendimento abrangente com base na experiência da equipe em ATTR-CM, abordagem multidisciplinar, diagnósticos avançados e tempo dedicado ao atendimento e educação do paciente.

Aumentar a conscientização sobre as melhores práticas dos centros de amiloidose entre os profissionais de saúde pode reforçar os benefícios do encaminhamento precoce e do atendimento abrangente para pacientes com ATTR-CM.^{10,11} Porém, por ser um país continental e com muitas disparidades relacionadas aos sistemas de saúde público e privado, as diferentes regiões geográficas caminham separadamente na criação destes centros. Recentemente, reunimos especialistas da região Nordeste do Brasil para compartilhar boas práticas e definir o melhor fluxo para identificação e manejo da ATTR-CM em instituições de diferentes estados. Aqui, compartilhamos nosso aprendizado, dificuldades enfrentadas (Tabela 1) e ponto de vista geral sobre o cenário atual em nossa região.

Uma das principais dificuldades no ambiente do Sistema Único de Saúde (SUS) é a estrutura para completar adequadamente o fluxograma diagnóstico não invasivo da AC. O primeiro obstáculo que nos deparamos,

Tabela 1 – Principais dificuldades enfrentadas, em diferentes centros do Nordeste, na busca pelo atendimento especializado para ATTR-CM

1.1 - Limitações estruturais para conseguir o diagnóstico de forma não invasiva;
1.2 - Falta de educação médica de base dedicada ao tema;
1.3 - Dificuldades de conexão entre especialidades para discutir um mesmo caso;
1.4 - Restrição de acesso aos testes genéticos e da interação com geneticistas;
1.5 - Dificuldade na utilização do medicamento específico (tafamidis) aprovado no país e de outros ainda não aprovados pelo Ministério da Saúde;
1.6 - Sobrecarga dos serviços públicos, dificultando o acompanhamento dos familiares dos pacientes diagnosticados.

Palavras-chave

Amiloidose; Pré-Albumina; Brasil.

Correspondência: Carlos Eduardo Lucena Montenegro •

Universidade de Pernambuco - Miocardiopatias/ Transplante cardíaco

Rua dos Palmares, S/N. CEP: 50100-010, Recife, PE – Brasil

E-mail: ce_montenegro@yahoo.com.br

Artigo recebido em 06/09/2021; revisado em 24/09/2021; aceito em 24/09/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210013>

independentemente de qual região estejamos, é a necessidade da exclusão de amiloidose por cadeias leves de imunoglobulina. Os exames laboratoriais específicos (imunofixação de proteínas e pesquisas de cadeias *kappa* e *lambda*) não são contemplados pelo SUS, e até mesmo por alguns planos de saúde. Ainda no cenário SUS, a cintilografia com pirofosfato, o ecocardiograma com o recurso da análise do *strain* miocárdico e a ressonância cardíaca não são realizadas na maioria das unidades terciárias de atendimento cardiológicos da região nordeste. Quando estamos com um paciente com diagnóstico de ATTR, é necessário distinguir se trata-se da forma variante ou senil e aí precisamos recorrer a genotipagem, o que muitas vezes não é possível ser feito, a não ser através de parcerias com laboratórios.

Depois da realização da genotipagem um adequado aconselhamento genético se impõe e é nesse momento que a ausência de um geneticista se evidencia. Na medicina suplementar encontramos menos dificuldades nesse fluxo o que leva a um processo diagnóstico muito mais acelerado. A falta de uma maior interação entre especialistas de diferentes áreas, de educação de base e continuada acerca da ATTR-CM também são outros entraves relevantes. Vale salientar que na região nordeste, já existem centros cardiológicos de referência que se tornaram CEs, possuindo suporte clínico com oftalmologista, nefrologista, neurologista e geneticista, realizando um trabalho de excelência no cuidado desses pacientes, mas é um número ainda muito pequeno dada a importância e a incidência crescente da AC. As pessoas que têm se envolvido nessa área estão, de forma abnegada e dedicada, crescendo juntas e aprendendo a cada dia sobre essa patologia, buscando desenvolver fluxogramas diagnósticos e compartilhando esse conhecimento, porém ainda há muito a ser feito. Por exemplo, ainda não há uma difusão maciça de quais são as principais *red flags* que sugerem esse diagnóstico (Tabela 2), o que sem dúvida facilitaria a jornada desses pacientes até seu diagnóstico final.

Apesar de todas as barreiras encontradas, nossa região vem se destacando pelo número crescente de diagnósticos dessa doença fazendo com que mais pacientes se beneficiem da terapêutica específica. Os CEs

da região vêm ganhando *expertise* no tratamento desses doentes, com destaque para o benefício sintomático da terapêutica diurética e da pouca tolerância aos beta-bloqueadores e aos bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, confirmando o que já é visto em outros centros ao redor do mundo. A utilização dos anticoagulantes diretos no binômio fibrilação atrial e AC também tem feito parte de nossa prática diária.

O uso do tafamidis, droga que estabiliza a proteína transtirretina, demonstrou redução de mortalidade total e de hospitalizações nos pacientes portadores de ATTR-CM, porém seu altíssimo custo e sua limitada disponibilização pelo SUS (exceto na presença de mutação da transtirretina em concomitância com a polineuropatia familiar), talvez sejam os maiores entraves para o tratamento desses pacientes. Além disso, quando se avaliou as doses de tafamidis versus placebo nos estudos ATTR-ACT¹² e no ATTR-ACT extensão,¹³ pôde-se verificar que a maior dose (80 mg) trazia consigo melhores resultados em desfechos duros. Apesar de todos esses obstáculos, temos conseguido utilizar a droga parecendo-nos bem tolerada e na expectativa de que os relevantes resultados vistos no ATTR-ACT, possam ser visto também em nossos doentes. Lembramos ainda que existem vários estudos em andamento com novas drogas como o acoramidis (AG10), patisiran, vultisiran e inotersen, as quais poderão em um futuro próximo se transformarem nas mais novas opções terapêuticas em amiloidose cardíaca.

A amiloidose é potencialmente grave e progressiva, sua incidência aumenta à medida que procuramos mais diagnosticá-la. Nós, dos CEs da região Nordeste, buscamos oferecer o que há de melhor e de mais contemporâneo aos nossos pacientes com AC. Apesar das limitações, obstáculos e dificuldades, podemos dizer que nos últimos anos tivemos muito mais avanços do que retrocessos, e é justamente isso que nos estimula a seguir. A união de CEs, que já são CEs em cardiologia, é apenas um primeiro passo no intuito de um desenvolvimento técnico e científico conjunto a fim de driblar as dificuldades inerentes ao nosso sistema de saúde e também à própria doença, chegando ao objetivo final que é a melhor assistência à nossos pacientes.

Não temos dúvidas que muitas das dificuldades enfrentadas pelos CEs da nossa região também são compartilhadas por colegas de todo o Brasil. E é por meio de mais discussão e abordagens do tema como estamos fazendo nessa publicação, que será possível que mais pessoas sejam diagnosticadas precocemente, que o aconselhamento genético (quando indicado) seja feito, e que mais pacientes sejam tratados seguindo as recomendações internacionais.³

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito: Silva T, Montenegro CEL, Melo MDT, Ritt L, Almeida ALC. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silva T, Montenegro CEL, Melo MDT, Ritt L, Almeida ALC.

Tabela 2 – “Red flags”

Quando devemos pensar em amiloidose cardíaca:
1 - Pacientes acima de 60 anos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
2 - Hipertrofia ventricular esquerda de etiologia não esclarecida
3 - Intolerância ou refratariedade ao tratamento convencional para insuficiência cardíaca
4 - História de síndrome do túnel do carpo, principalmente se bilateral
5 - Paciente com polineuropatia ou histórico familiar de polineuropatia
6 - Hipotensão ortostática e disfunção renal com proteinúria

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. 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. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024438.
2. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2872-91. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.003.
3. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis: A Position Statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1554-68. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072.
4. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, 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(38):2585-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehv338.
5. 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(4):463-4. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.037.
6. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola IL, Sulkava R, Hardy J, et al. Senile Systemic Amyloidosis Affects 25% of the Very Aged and Associates with Genetic Variation in Alpha2-Macroglobulin and Tau: A Population-Based Autopsy Study. *Ann Med*. 2008;40(3):232-9. doi: 10.1080/07853890701842988.
7. Rezk T, Fontana M, Gillmore JD. A Review of the Criteria for Non-Invasive Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Expert Opin Orphan Drug*. 2021;9(3):87-94. doi: 10.1080/21678707.2021.1898371.
8. Lindmark K, Pilebro B, Sundström T, Lindqvist P. Prevalence of Wild Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis in a Heart Failure Clinic. *ESC Heart Fail*. 2021;8(1):745-9. doi: 10.1002/ehf2.13110.
9. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC Heart Fail*. 2019;7(8):709-16. doi: 10.1016/j.jchf.2019.04.010.
10. Nativi-Nicolau J, Sarswat N, Fajardo J, Finkel M, Abdulsattar Y, Castaño A, et al. Best Practices in Specialized Amyloidosis Centers in the United States: A Survey of Cardiologists, Nurses, Patients, and Patient Advocates. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2021;13(2):124-35. doi: 10.1177/11795468211015230.
11. Dang D, Fournier P, Cariou E, Huat A, Ribes D, Cintas P, et al. Gateway and Journey of Patients with Cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2418-30. doi: 10.1002/ehf2.12793.
12. Maurer MS, 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(11):1007-16. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.
13. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, et al. Efficacy and Safety of Tafamidis Doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and Long-Term Extension Study. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(2):277-85. doi: 10.1002/ejhf.2027.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Ressonância Magnética Cardíaca e Amiloidose: Como ela pode Ajudar no Raciocínio Clínico?

Cardiac Magnetic Resonance and Amyloidosis: How can it Assist Clinical Reasoning?

Ibraim Masciarelli F. Pinto^{1,2} 

Serviço de Imagem do Grupo Fleury,¹ São Paulo, SP - Brasil

Serviço de Imagem do Instituto Dante Pazzanese,² São Paulo, SP - Brasil

A real incidência de amiloidose cardíaca (AC) ainda é desconhecida e, ao menos em parte, isso se deve às dificuldades para confirmar o diagnóstico. Atualmente, porém, os diferentes exames de imagem e de genética podem, em associação com a apresentação clínica, confirmar o diagnóstico. A ressonância magnética cardíaca (RMC) pode contribuir para a confirmação diagnóstica e, mais recentemente, para o rastreio de familiares de portadores das formas hereditárias de AC.^{1,2} Neste artigo iremos rever as contribuições da RMC diante da suspeita ou do rastreio de AC, iniciando por rever as informações que o exame oferece e, em seguida, discutindo os cenários clínicos nos quais a RMC pode ser mais útil.

Avaliação da morfologia cardíaca

A AC leva à mudança da estrutura cardíaca. Nos átrios costuma haver dilatação e aumento da espessura do septo, enquanto que nas fases mais avançadas pode existir fluxo lento e trombos que, diante da presença de arritmias, podem ser de difícil identificação à RMC.³

O miocárdio ventricular, costuma apresentar aumento de espessura, habitualmente em patamares superiores aos observados em portadores de hipertensão arterial e, habitualmente, maior nas formas de amiloidose por transtirretina do que na forma de cadeias leves e podem envolver ambos os ventrículos.^{4,5}

Não é raro, também que se encontre derrame pericárdico ou pleural, características que são facilmente vistas à RMC.^{4,5}

Análise da função ventricular

A RMC é considerada o padrão-ouro para a análise da contratilidade ventricular global e regional de ambos os ventrículos.⁶ Contudo, na prática clínica, a análise dos parâmetros da contratilidade ventricular é feita com qualidade pela ecocardiografia e a ressonância fica reservada para as condições nas quais há dúvidas, ou ecocardiogramas conflitantes.¹ É importante lembrar que a contratilidade

ventricular pode estar preservada durante longos períodos e que a análise contrátil regional, especialmente a partir da análise do strain, pode ser mais sensível para detectar anormalidades em fases iniciais da AC.^{1,4,5}

Exemplos de alterações morfológicas de portadores de AC encontram-se na Figura 1.

Caracterização do miocárdio – técnicas de realce tardio

A pesquisa de realce tardio (RT) por RMC é uma forma consagrada de pesquisar, de modo incruento, a existência de necrose, inflamação ou fibrose miocárdica. Graças à dinâmica do material utilizado como contraste pela ressonância, um metal chamado gadolínio, é possível identificar as regiões do coração em que ele fica retido, assim como quantificar e definir o padrão morfológico destas regiões. Como estas áreas ficam brancas, brilhantes, depois de 7 a 12 minutos da injeção do material paramagnético, denomina-se este achado como RT,^{5,6} que traz dois tipos de informação. A primeira é de caráter diagnóstico, uma vez que diferentes cardiopatias mostram tendência a exibir padrão distinto de RT (Figura 2). O padrão mais habitual, nos casos de AC é que o RT seja difuso, comprometendo muitas vezes o sub-endocárdio ou toda a espessura transmural das paredes do coração, mas morfologias distintas podem surgir, incluindo o comprometimento do segmento mesocárdico e o padrão de realce focal.^{5,7}

As características do RT não têm papel destacado na definição do tipo de AC que o paciente apresenta, mas a sua existência e, em especial, sua extensão, guardam relação com o prognóstico e acrescentam valor aos marcadores utilizados classicamente na prática clínica. Analisando 250 pacientes, Fontana e colaboradores demonstraram que a quantificação do RT foi preditor independente de mortalidade, mesmo quando se consideraram variáveis tais como pro-BNP, fração de ejeção e índice de volume sistólico dos ventrículos, função diastólica e índice de massa ventricular.^{3,5}

Tais elementos tornam a análise do RT etapa fundamental na avaliação de pacientes com suspeita de AC.

Caracterização do miocárdio – mapa T1

Forma mais recentemente introduzida de tipificar o miocárdio, mapas são séries que se baseiam nas alterações que ocorrem em T1, um dos parâmetros usados para compor a imagem da RMC. Os dados são apresentados sob forma de mapas paramétricos, quantificáveis e podem revelar processos de doença mesmo em condições nas quais não se observa a presença de RT, sendo ferramenta importante para complementar a investigação diagnóstica em diferentes cardiopatias, dentre elas a AC.^{4,5,8}

Palavras-chave

Amiloidose; Insuficiência Cardíaca; Função Ventricular.

Correspondência: Ibraim Masciarelli F. Pinto •

Seção Médica de Tomografia e Ressonância Magnética. Av. Dr. Dante Pazzanese, 500. CEP 02404909, Vila Mariana, São Paulo, SP - Brasil.

E-mail: ibraim.pinto@grupofleury.com.br

Artigo recebido em 07/09/2021, revisado em 24/09/2021, aceito em 24/09/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210016>

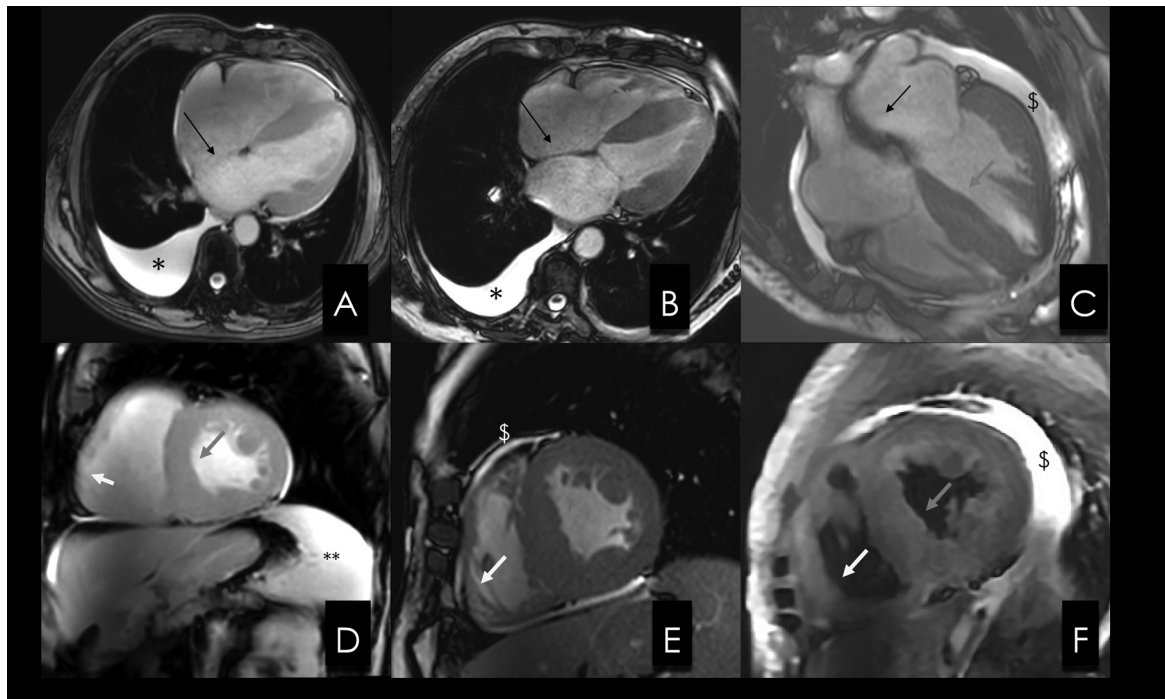


Figura 1 – A AC pode apresentar diferentes padrões morfológicos, dependendo do grau de comprometimento e do tempo de evolução da doença. Habitualmente existe dilatação dos átrios (1A, 1B e 1C) enquanto a espessura do septo interatrial pode ser normal, levemente aumentada ou com aumento significativo, que é o mais característico (1A, 1B e 1C, respectivamente, setas pretas). A espessura do septo interventricular (seta vermelha) costuma ser aumentada, mas o grau de comprometimento varia, bem como a relação entre as medidas do septo interventricular e da parede livre. O ventrículo direito pode apresentar espessura preservada (seta amarela, 1D) com aumento discreto (seta amarela, 1E) ou com aumento expressivo (seta amarela, 1F). Muitas vezes há derrame pericárdico (1C e 1F = \$) pleural (1A e 1B =*) e até ascite (1D = **).

A mensuração do T1 nativo é feita sem a injeção de meio de contraste, o que a torna alternativa interessante para estudar pacientes que tem alguma contraindicação ao uso de gadolínio, como insuficiência renal grave ou pacientes em programa de diálise.^{4,5,8} A eficácia diagnóstica também é aumentada no caso de se quantificar o espaço extracelular, condição na qual um meio de contraste é utilizado e que mostra alterações quando há processos que levem a expansão do interstício, como é o caso da AC.^{4,5,8}

A utilidade desta abordagem foi comprovada por meta-análise de Pan e associados, que documentaram que a presença de elevação do mapa T1 e da medida do espaço extracelular levou à melhora do desempenho diagnóstico em relação ao RT (razão de chance: 4,27; intervalo de confiança 95%: 2,87 – 6,37 vs. razão de chance: 2,60; intervalo de confiança 95%: 1,90 – 3,56; $p = 0,03$). Porém, os autores destacam que podem existir casos nos quais o mapa T1 e a medida do espaço extracelular não firmam o diagnóstico, e pode haver necessidade de se avaliar o.⁸

Contribuição da ressonância em diferentes cenários clínicos

Rastreamento de familiares de formas hereditárias de AC

Alterações morfológicas e funcionais decorrentes de AC podem ser úteis para a confirmação diagnóstica,

mas, assim como ocorre com o RT, podem surgir apenas mais tardiamente. O que se espera neste cenário, é que o diagnóstico possa ser realizado mais precocemente. A utilização do mapa T1 pode ser útil neste contexto, em especial porque se este parâmetro se encontrar dentro dos limites da normalidade, há grande segurança na exclusão do diagnóstico de AC.^{4,5,8} Embora esta abordagem não seja amplamente utilizada, ela mostra grande potencial clínico.

Diagnóstico diferencial de miocárdio com espessura aumentada

Diferentes cardiopatias podem provocar aumento da espessura das paredes dos ventrículos e muitas vezes estas condições são de difícil diferenciação clínica.^{1,2,6,9} A RMC pode auxiliar na caracterização da etiologia identificando casos secundários a hipertensão, casos de cardiomiopatia hipertrófica, doença de Fabry e de AC. Neste cenário é importante que se utilizem todas as ferramentas que o exame faculta, em especial porque tanto os padrões de RT como os valores do mapa T1 tem variações de acordo com a etiologia e podem dar informações fundamentais para o diagnóstico. No caso de se confirmar AC, os resultados da RMC permitirão que se prossiga na definição do tipo de alteração e que se estabeleça o tratamento adequado o mais rapidamente possível.^{1,2,6,9}

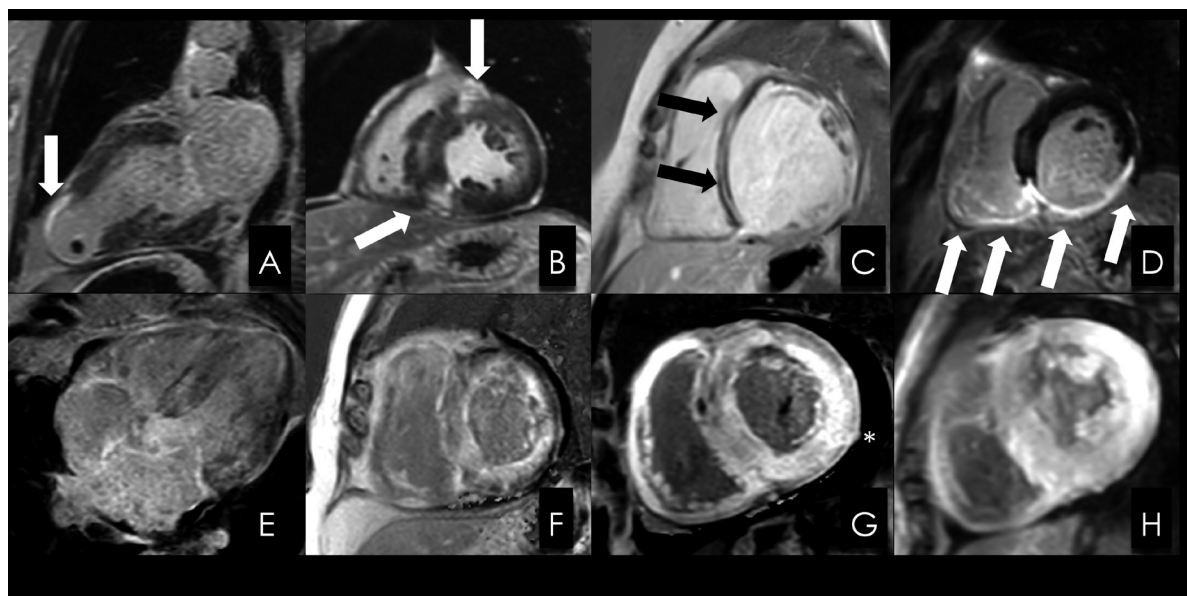


Figura 2 – Os padrões de RT (setas, 2A, 2B, 2C e 2D) podem auxiliar na elaboração diagnóstica e também fornecem dados prognósticos. Casos de doença de Chagas mostram realce apical, por vezes acompanhados de falha de enchimentos, como na 2A; a presença de aumento da espessura mural com RT no mesocárdio nos pontos de encontro do ventrículo direito com o ventrículo esquerdo é característica da cardiomiopatia hipertrófica (2B). Casos de cardiomiopatia dilatada frequentemente mostram áreas de RT mesocárdico no septo interventricular (2C) e casos de doença coronária costumam apresentar realce em áreas que são irrigadas por apenas uma artéria coronária e apresentam morfologia “em onda” comprometendo de regiões sub-endocárdicas a transmural. Nos casos de AC, o RT costuma ser difuso, interessando de modo mais acentuado à região subendocárdica (2E e 2F). Em casos de doença mais avançada, o comprometimento passa a ser transmural (2G e 2H). Devido à dificuldade de ajuste nos parâmetros que definem o RT, a visualização de alterações tais como derrame pericárdico (2G =*) pode ser difícil nestas séries. Estudos mostraram que casos de RT difuso, transmural, extenso, associam-se com pior prognóstico (2H) (3)

Avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Na nossa experiência houve casos de AC que se manifestaram como insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, mesmo antes de que houvesse aumentos expressivos da espessura miocárdica. Também neste cenário a RMC pode auxiliar a identificar a AC como a causa das alterações e orientar o tratamento.^{1,6}

Incerteza diagnóstica em outros exames

A RMC, por apresentar reduzida variabilidade intra- e interobservador e por sua melhor capacidade de caracterização miocárdica, pode ser útil para definir o diagnóstico em casos que existam dúvidas após a realização de outras formas de análise, tais como a ecocardiografia.^{1,2,10}

Em idosos com estenose aórtica

Tanto estenose aórtica como AC aumentam de incidência com o avançar da idade e esta associação não é rara, existindo relatos de que ambas coexistem em até 13,9% a 16% dos casos de estenose aórtica que serão submetidos

a tratamento percutâneo.¹¹ RMC é recomendada para esclarecer se há, ou não AC, em especial se existe aumento desproporcional da espessura miocárdica. Técnicas de RT podem identificar injúria miocárdica e diferenciar se esta é consequente à lesão valvar ou à doença infiltrativa.¹² Além disso, a existência de mapa T1 e de espaço extracelular aumentado também favorecem o diagnóstico da cardiomiopatia infiltrativa e podem auxiliar na estratégia diagnóstica.

Prognóstico e monitoração do tratamento

Além de auxiliar no diagnóstico de AC a RMC também pode ser útil para estimar o prognóstico de portadores de AC. Embora o uso do mapa T1 e da estimativa do espaço extracelular tenha potencial para contribuir nesta área, as principais informações relativas à evolução é fornecida pelo RT. Fontana e associados demonstraram que a presença de RT se associa a pior evolução e que os casos com RT transmural mostram mais eventos adversos que os casos de RT subendocárdico.³ Este dado pode auxiliar na definição da gravidade do caso e no planejamento do tratamento.

Já o mapa T1 e o espaço extracelular mostra potencial para monitorar a resposta terapêutica em pacientes com tratamento específico e assim ajudar a guiar a estratégia de manejo.^{4,5,8}

A Tabela 1 resume as potenciais contribuições da RMC em diferentes cenários clínicos.

Conclusão

A RMC tem grande utilidade na avaliação da AC e seu uso pode ter impacto positivo no manejo destes pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pinto IMF

Aprovação Ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Tabela 1 – Contribuição da RMC em diferentes cenários clínicos de pacientes com AC

Cenário clínico	Contribuição da RMC
Rastreio de familiares de formas hereditárias de AC	Diagnóstico precoce de cardiopatia, precedendo a instalação de cardiopatia estrutural, em especial com o uso do mapa T1
Diagnóstico diferencial de miocárdio com espessura aumentada	Diagnóstico diferencial a partir do uso dos mapas T1 e dos padrões de RT, contribuindo para o diagnóstico e tratamento precoce
Avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada	Confirmar o diagnóstico de AC e orientar o tratamento correto
Incerteza diagnóstica em outros exames	Confirmar o diagnóstico e agilizar o tratamento
Em idosos com estenose aórtica	Identificação de casos de AC, a partir da análise dos mapas T1 e do padrão de RT
Prognóstico e monitoração do tratamento	As características e a extensão do RT têm importante impacto prognóstico. Mapa T1 é útil para avaliar a eficácia do tratamento específico.

AC: amiloidose cardíaca; RMC: ressonância magnética cardíaca; RT: realce tardio

Referências

1. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(1):7-22. doi: 10.1161/CIR.0000000000000792.
2. Wang TKM, Abou Hassan OK, Jaber W, Xu B. Multi-Modality Imaging of Cardiac Amyloidosis: Contemporary Update. *World J Radiol*. 2020;12(6):87-100. doi: 10.4329/wjr.v12.i6.87.
3. Fontana M, Pica S, Reant P, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Banyersad SM, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2015;132(16):1570-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016567.
4. 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):69-80. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.03.026.
5. Jurcut R, Onciul S, Adam R, Stan C, Coriu D, Rapezzi C, et al. Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: A Primer for Cardiologists. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(8):833-44. doi: 10.1093/ehjci/jeaa063.
6. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, Oliveira AC, et al. II Diretriz de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(6 Suppl 3):1-86. doi: 10.5935/abc.2014S006.
7. Zhao L, Tian Z, Fang Q. Diagnostic Accuracy of Cardiovascular Magnetic Resonance for Patients with Suspected Cardiac Amyloidosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:129. doi: 10.1186/s12872-016-0311-6.
8. Pan JA, Kerwin MJ, Salerno M. Native T1 Mapping, Extracellular Volume Mapping, and Late Gadolinium Enhancement in Cardiac Amyloidosis: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(6):1299-310. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.03.010.
9. 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. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.053.
10. 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. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075.

11. 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(38):2879-87. doi: 10.1093/eurheartj/ehx350.
12. Bohbot Y, Renard C, Manrique A, Levy F, Maréchaux S, Gerber BL, et al. Usefulness of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13(5):e010356. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.010356.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Ecocardiograma Abrangente na Amiloidose Cardíaca. O Que É? Para Quem?

Comprehensive Echocardiogram: What is it? For which Patients?

Marcelo Iorio Garcia^{1,2,3} 

Universidade Federal do Rio de Janeiro,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Pró-Cardíaco,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Clínica São Vicente da Gávea,³ Rio de Janeiro RJ – Brasil

A amiloidose ocorre devido a deposição gradual de agregados proteicos, onde mais de um órgão pode estar infiltrado, evoluindo progressivamente para disfunção orgânica. O prognóstico é determinado pelo órgão envolvido e o acometimento do coração, a amiloidose cardíaca (AC), carrega a pior evolução.

A AC pode ser por deposição miocárdica da proteína transtirretina, derivada do tecido hepático e conhecida como ATTR. A outra forma de deposição miocárdica é a secundária às proteínas de cadeia leve das imunoglobulinas, derivadas de um clone de células plasmáticas, conhecida como forma sistêmica ou amiloidose AL.¹ As formas ATTR e AL precisam ser diferenciadas pois possuem tratamentos distintos.

A AC é uma causa comum de miocardiopatia do tipo restritiva, devendo sempre ser considerada no contexto de pacientes com a síndrome de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP). A sintomatologia engloba a reduzida limitação aos esforços, fadiga e edema dos membros inferiores. É comum o sistema de condução estar envolvido, e a reduzida voltagem do complexo QRS ao eletrocardiograma (ECG) é uma das pistas diagnósticas. A evolução com arritmias e bloqueios átrio-ventriculares também é uma característica.²⁻⁴

O padrão-ouro para o diagnóstico de AC é a biópsia miocárdica. Este procedimento, porém, além de invasivo, pode ser inacurado se retirarmos um fragmento de tecido não afetado pela doença. Com a evolução dos métodos de imagem, caminhamos hoje para um algoritmo diagnóstico não invasivo. A utilização da medicina nuclear com a realização da cintilografia com pirofosfato, combinada a testes hematológicos na pesquisa de imunoglobulinas de cadeia leve, permite não só o diagnóstico como muitas vezes a diferenciação das formas ATTR e AL.⁵ A utilização desse algoritmo começa após a suspeita clínica aliada a realização do ECG e de um método de imagem, como o ecocardiograma (ECO) ou a ressonância.

Palavras-chave

Amiloidose; Pré-Albumina; Insuficiência Cardíaca.

Correspondência: Marcelo Iorio Garcia •

Avenida Nossa Senhora de Copacabana, 647 - sala 814. CEP: 22050-002, Copacabana, RJ – Brasil.

E-mail: migarcia@cardiol.br, mioriogarcia@gmail.com

Artigo recebido em 07/09/2021, revisado em 24/09/2021, aceito em 24/09/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210017>

E de onde surge a importância de um ecocardiograma abrangente? Em virtude das características peculiares fornecidos por cada um dos métodos de imagem em relação à patogênese da AC, a maioria dos pacientes irão necessitar de mais de um método para uma completa avaliação. Pela ampla disponibilidade e baixo custo, o ECO usualmente é a primeira ferramenta diagnóstica nos pacientes com suspeita clínica de insuficiência cardíaca (IC) e deve sempre ser realizado na pesquisa de AC.⁶ A alteração inicial que deve chamar atenção do ecocardiografista é o aumento na espessura das paredes do ventrículo esquerdo (VE), geralmente acima de 12mm. Esse achado, em especial quando associado ao aumento do átrio esquerdo (ou mesmo o aumento biatrial) e à função sistólica preservada, acirram para a possibilidade de AC. Outros achados associados que podem estar presentes são o espessamento das valvas átrio-ventriculares e regurgitações funcionais (valvas mitral e tricúspide sem alterações orgânicas). Podemos detectar pressão sistólica da artéria pulmonar elevada (achado frequente em pacientes com ICFEP) e um sinal bastante sugestivo é a infiltração do septo interatrial. A presença de derrames é muito comum, pleurais e/ou pericárdicos. Embora de aspecto subjetivo, podemos observar uma imagem de infiltração granular das paredes ventriculares (*granular sparkling*). O ventrículo direito também pode estar acometido. Na Figura 1 podemos notar esses achados.

Entretanto, alterações típicas são mais evidentes na fase avançada da doença e podem passar despercebidas em um estágio mais precoce, mesmo quando o paciente já encontra-se em IC. Com isso, é necessário um alto índice de suspeita. É através de um detalhado estudo da diástole que iremos agregar informações à nossa suspeita inicial. Como trata-se de uma infiltração muscular, é muito comum a redução nas velocidades de enchimento diastólico iniciais, detectadas por meio do Doppler tecidual (velocidades e' no anel mitral septal e lateral). Com o agravamento teremos uma disfunção diastólica progressiva, com redução na complacência atrial e elevação na pressão média do átrio esquerdo. Passaremos de uma disfunção diastólica grau I para um padrão pseudonormal e posteriormente um padrão restritivo (relação $e/a > 2$ ao Doppler pulsátil e relação e/e' aumentada), conforme exemplo nas Figuras 2 e 3.

A AC é um exemplo de cardiopatia restritiva em que a fração de ejeção do VE pode permanecer inalterada até os momentos mais avançados da doença, porém a função contrátil longitudinal é reduzida de forma precoce.⁷ Com o estudo da deformação miocárdica, chamado strain global, temos mais uma ferramenta que pode ser explorada através do ECO.

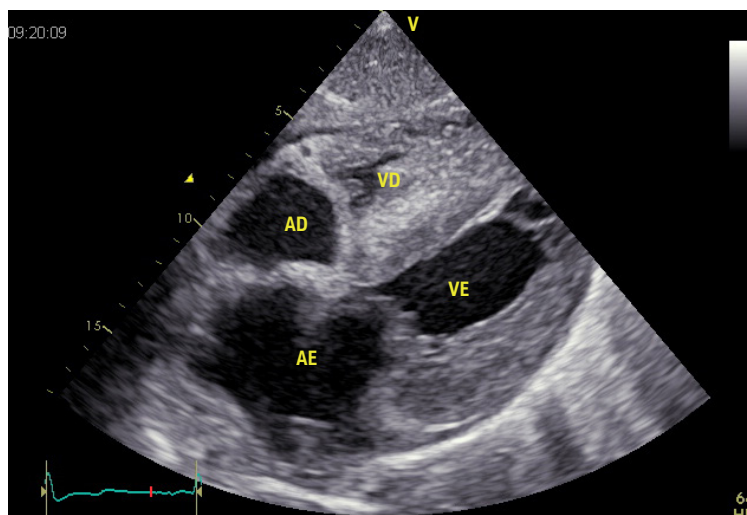


Figura 1 – Corte subcostal. Importante espessamento das paredes do ventrículo esquerdo e do ventrículo direito, do septo interatrial e das valvas mitral e tricúspide. Aspecto granular das paredes do ventrículo esquerdo (granular sparkling). AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo. Fonte: arquivo pessoal.

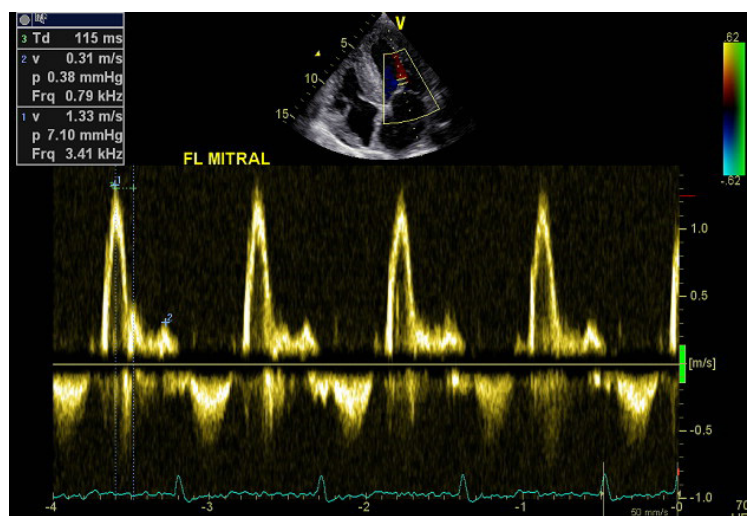


Figura 2 – Fluxo mitral ao Doppler pulsátil com velocidade da onda e = 1,33 m/s, pequena contribuição atrial (onda a = 0,31 m/s), tempo de aceleração reduzido (115 ms) e relação e/a = 4,29, denotando um padrão do tipo restritivo. Fonte: arquivo pessoal

Em especial o strain global longitudinal do VE encontra-se bastante alterado na AC, de forma precoce, antes da queda na fração de ejeção.⁸⁻¹⁰ Embora de padrão inespecífico, mais do que a redução na deformação global, é a característica que pode estar presente na AC, com padrão de ápice preservado ou *apical sparing* (também chamado de “cereja do bolo”, visualizado no *bull's eye*), conforme exemplificado na Figura 4.

Vale lembrar de outras patologias em que a AC pode estar associada. Um cenário muito comum, em especial com a

maior longevidade da população, é a detecção de estenose aórtica. A hipertrofia do VE secundária à restrição valvar é muito comum, porém nem sempre a estenose valvar é o único diagnóstico. A associação dessas duas patologias, estenose aórtica e amiloidose, é descrita em até 13% dos pacientes encaminhados ao laboratório de hemodinâmica para realização de implantes percutâneo de próteses aórticas.¹¹ A estenose aórtica *low-gradient* pode ser uma forma de apresentação, com fração de ejeção do VE > 50%, volume

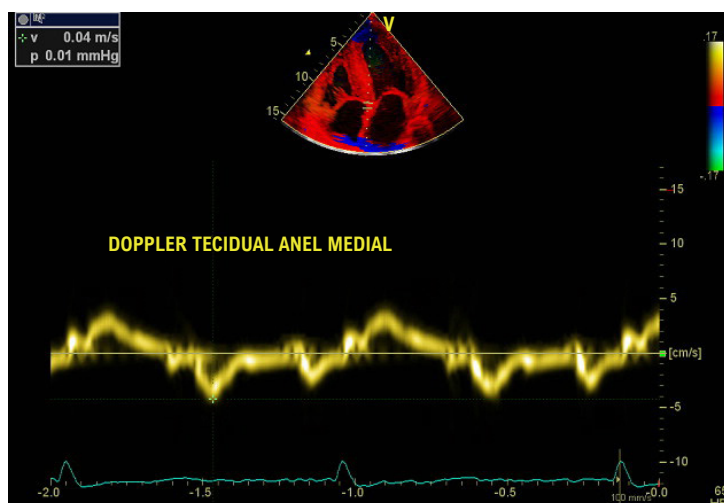


Figura 3 – Importante redução na velocidade da onda e' do anel mitral septal (0,04 m/s). Relação $e/e' = 33,2$ (1,33 m/s dividido por 0,04 m/s), denotando grande aumento na pressão média do átrio esquerdo.
Fonte: arquivo pessoal.

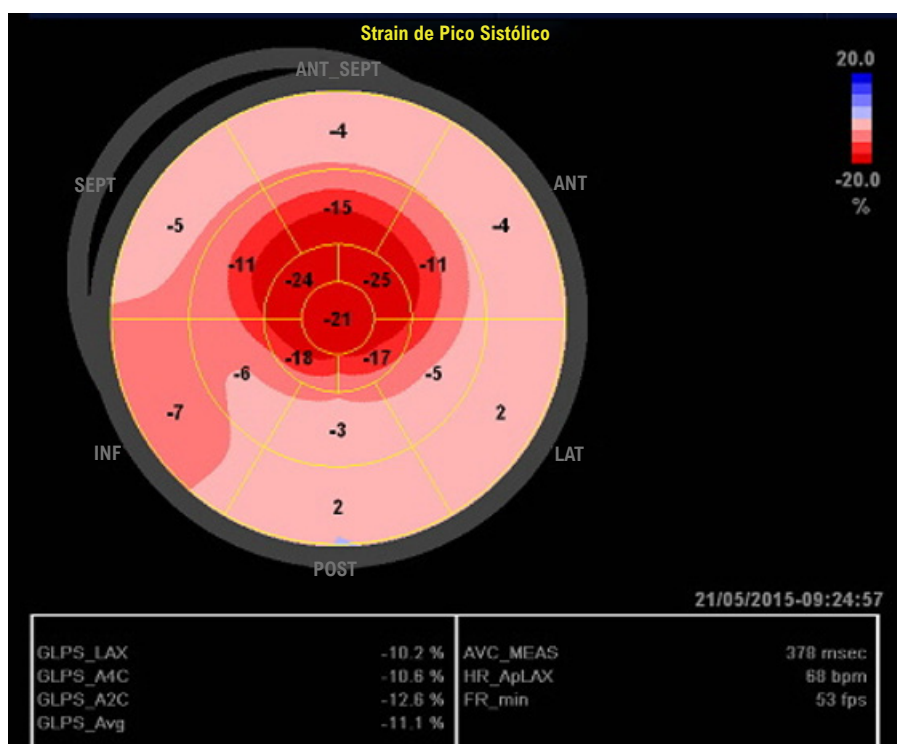


Figura 4 – Importante redução no strain global longitudinal do ventrículo esquerdo (-11,1%) porém poupando os segmentos apicais, que aparecem em vermelho, com aspecto de “cereja do bolo” ou apical sparing, demonstrado no bull's eye.
Fonte: arquivo pessoal.

sistólico indexado $< 35 \text{ ml/m}^2$, velocidade de pico sistólico $< 4 \text{ m/s}$, e um gradiente médio VE-Ao $< 40 \text{ mmHg}$.

O depósito amiloide também pode coexistir dentre as cardiomiopatias hipertróficas ou mesmo as cardiopatias hipertensivas. Nesses casos a ferramenta do strain global longitudinal pode ser o único marcador ecocardiográfico alterado.¹² Só a realização de um exame detalhado, com o ecocardiografista pensando na possibilidade de amiloidose, é que seguiremos com a investigação diagnóstica apropriada.

Em suma, a AC é frequentemente subdiagnosticada e o papel do ecocardiografista é fundamental. Mais do que a utilização do nome ECO “abrangente”, é necessário estabelecermos uma rotina de exame, utilizando todas as ferramentas que hoje são disponibilizadas. Pensem em todas as situações do nosso dia a dia em que encontramos uma espessura ventricular $> 12 \text{ mm}$! São inúmeras! É através de um bom ECO, aliado a uma boa interação com o clínico, que a suspeita será aguçada. A realização do algoritmo diagnóstico só será desencadeada se levantarmos a hipótese. Não adianta utilizar os exames de forma isolada, pois a sequência diagnóstica só é validada quando corretamente utilizada.

Referências

1. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 1 of 2-Evidence Base and Standardized Methods of Imaging. *J Nucl Cardiol*. 2019;26(6):2065-123. doi: 10.1007/s12350-019-01760-6.
2. Gertz MA, Dispenzieri A, Sher T. Pathophysiology and Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(2):91-102. doi: 10.1038/nrcardio.2014.165.
3. Grogan M, Dispenzieri A. Natural History and Therapy of AL Cardiac Amyloidosis. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):155-62. doi: 10.1007/s10741-014-9464-5.
4. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Virot P, et al. Cardiac Amyloidosis: Updates in Diagnosis and Management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106(10):528-40. doi: 10.1016/j.acvd.2013.06.051.
5. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis: A Position Statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*. 2021;42(16):1554-68. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072.
6. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia EB, Rohde LEP, et al. Position Statement on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(3):561-98. doi: 10.36660/abc.20210718.
7. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito: Garcia ML.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

- Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(1):1-64. doi: 10.1016/j.echo.2018.06.004.
8. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a Common Standard for 2D Speckle Tracking Echocardiography: Consensus Document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(2):183-93. doi: 10.1016/j.echo.2014.11.003.
9. Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(8):1043-56. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.012.
10. Pagourelias ED, Vassilikos VP, Voigt JU. Left Ventricular Pressure Strain-Derived Myocardial Work at Rest and during Exercise in Patients with Cardiac Amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(10):1295-6. doi: 10.1016/j.echo.2020.06.001.
11. Scully PR, Patel KP, Treibel TA, Thornton GD, Hughes RK, Chadalavada S, et al. Prevalence and Outcome of Dual Aortic Stenosis and Cardiac Amyloid Pathology in Patients Referred for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Eur Heart J*. 2020;41(29):2759-67. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa170.
12. Sattar Y, Maya TR, Zafrullah F, Patel NB, Latchana S. Diagnosis and Management of a Cardiac Amyloidosis Case Mimicking Hypertrophic Cardiomyopathy. *Cureus*. 2018;10(12):e3749. doi: 10.7759/cureus.3749.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Qual a Importância das Pistas Clínicas, como não Errar em Segui-las?

What is the Importance of Clinical Clues, and How can we Avoid Mistakes in Following Them?

Salvador Rassi,^{ID} Daniela do Carmo Rassi,^{ID} Aguinaldo Figueiredo Freitas Junior^{ID}

Faculdade de Medicina da UFG, Goiânia, GO – Brasil

Aproximadamente metade dos pacientes com insuficiência cardíaca (IC) tem fração de ejeção (FE) preservada¹ e também aproximadamente metade destes tem aumento na espessura das paredes do ventrículo esquerdo (VE).² Este aumento na espessura das paredes do VE é usualmente atribuído à hipertrofia ventricular esquerda induzida pela hipertensão arterial (HA). Entretanto, a infiltração fibrilar amiloide cardíaca também aumenta a espessura das paredes ventriculares e pode levar a uma síndrome clínica de IC com FE preservada (ICFEP).³

A cardiomiopatia amiloide de cadeia leve (AL) ocorre em pacientes com amiloidose AL ou primária, que é uma doença hematológica com tratamento hematológico específico. A amiloidose hereditária por transtirretina (hATTR) e a de tipo selvagem (ATTRwt) podem causar a cardiomiopatia amiloide por transtirretina (ATTR-CM).³

A identificação da ATTR-CM, entre o amplo espectro da população com ICFEP, é particularmente importante porque há atualmente tratamento específico e efetivo para estas formas clínicas de ICFEP.⁴ Estes achados e observações clínicas são extremamente importantes e já nos alertam para a possibilidade de estarmos frente a um paciente com amiloidose cardíaca.

Qual é a prevalência da ATTR-CM na população com ICFEP com parede ventricular espessada?

Em uma publicação recente⁵ em estudo de coorte populacional prospectivo, envolvendo 1.235 pacientes consecutivos, com diagnóstico de IC validado e risco aumentado de ATTR-CM devido à idade, ICFEP e espessura de VE aumentada, a prevalência por reconhecimento clínico foi de apenas 1,3%, mas foi aproximadamente seis vezes maior (6,3%) na amostra de 286 pacientes que assinaram consentimento informado para realização de exames adicionais para avaliação sistemática para ATTR-CM. Esta avaliação consistia na realização da cintilografia com pirofosfato de tecnécio 99m e exames laboratoriais apropriados para afastar amiloidose AL.

Vários parâmetros clínicos nos auxiliam a pensar em amiloidose e a Tabela 1 sistematiza as pistas clínicas usuais.⁶

Usualmente a prevalência é maior em homens (80%) e aumenta com a idade. A presença de história de túnel do carpo (37%) e estenose de canal espinhal (31%) são comuns.⁵ Estas alterações extra cardíacas podem anteceder, em muitos anos, o desenvolvimento da amiloidose cardíaca. O reconhecimento de tais sinais como parte do quadro clínico de amiloidose é fundamental, podendo levar ao diagnóstico mais precoce e evitar a progressão da cardiopatia, pela instituição de tratamento específico.

Frente a uma neuropatia periférica que afeta os segmentos mais distais dos membros, principalmente inferiores e que evolui para acometimento proximal e também de membros superiores, esta é uma pista clínica que nos deve fazer pensar em amiloidose.⁶

O eletrocardiograma é usualmente o primeiro exame pedido na avaliação de uma possível cardiopatia. Na amiloidose cardíaca AL a baixa voltagem do complexo QRS nos chama atenção, principalmente se já temos um ecocardiograma realizado evidenciando importante hipertrofia ventricular esquerda. Na forma ATTR este achado é menos comum, em torno de 30% dos casos. Portanto, esta discrepância entre a magnitude da hipertrofia ao ecocardiograma e a amplitude do QRS ao eletrocardiograma é uma pista clínica a ser valorizada para se pensar no diagnóstico de amiloidose cardíaca. O ritmo de fibrilação atrial é frequente, devido aos grandes volumes atriais causado pela elevação da pressão diastólica final do VE (cardiomiopatia restritiva).⁷

O ecocardiograma é um dos exames mais importantes para levantar a suspeita de amiloidose cardíaca. Devemos pensar na hipótese de amiloidose quando encontramos espessamento das paredes de VE (maior que 12 mm) na ausência de HA, em idosos (> 65 anos) e com aumento biatrial desproporcional ao tamanho dos ventrículos. Chama atenção também o espessamento das valvas atrioventriculares e do septo inter atrial, bem como o aumento da ecogenicidade do miocárdio com aparência granular, alterações que se devem ao depósito de filamentos amiloides nestas estruturas⁷ (ver Tabela 2 e Figura 1).

Nestas “pistas combinadas” (Tabela 3), reside a nossa maior probabilidade de diagnosticar a amiloidose cardíaca. Quando nos deparamos com um paciente idoso, com quadro de IC, com VE não dilatado, FE preservada e paredes de VE espessadas, sem presença de HA, esta hipótese se impõe. Outra pista interessante a ser seguida é quando o paciente se apresenta com um diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica iniciada tardiamente, após os 60 anos. Isto não é usual e devemos lembrar de amiloidose cardíaca.⁷

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Amiloidose; Miocardiopatia Restritiva.

Correspondência: Salvador Rassi •

Rua T-36, 3229. CEP 74223-044, Setor Bueno, Goiânia, GO - Brasil.

E-mail: srassi@cardiol.br

Artigo recebido em 09/09/2021, revisado em 24/09/2021, aceito em 24/09/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210020>

Ponto de Vista

Tabela 1 – Pistas originadas na história e exame físico

ICFep particularmente em homens idosos (> 65 anos)
Intolerância ao IECA/BRA/INRA/BB
Síndrome do túnel do carpo bilateral
Ruptura de tendão do bíceps
Polineuropatia periférica e/ou disfunção autonômica
Equimose periorbitária
Macroglossia

ICFep: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueadores de receptor de angiotensina II; INRA: inibidor de neprilissina e receptor de angiotensina II; BB: betabloqueadores.

Tabela 2 – Pistas originadas nos exames usuais de imagem

Espessamento concêntrico das paredes do VE com amplitude do QRS reduzido
ECO com hipertrofia do septo, PPVE, hipertrofia biventricular, espessamento valvar, derrame pericárdico, espessamento septo interatrial.
Hiperrefringência miocárdica
Redução do strain longitudinal que poupa a região apical (apical sparing)
Enchimento do VE de padrão restritivo com espessamento das paredes do VD
Realce tardio na RMC de padrão subendocárdico ou transmural, difuso ou aumento do volume extracelular

VE: ventrículo esquerdo; QRS: complexo QRS ao eletrocardiograma; ECO: ecocardiograma; PPVE: parede posterior do ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; RMC: ressonância magnética cardíaca.

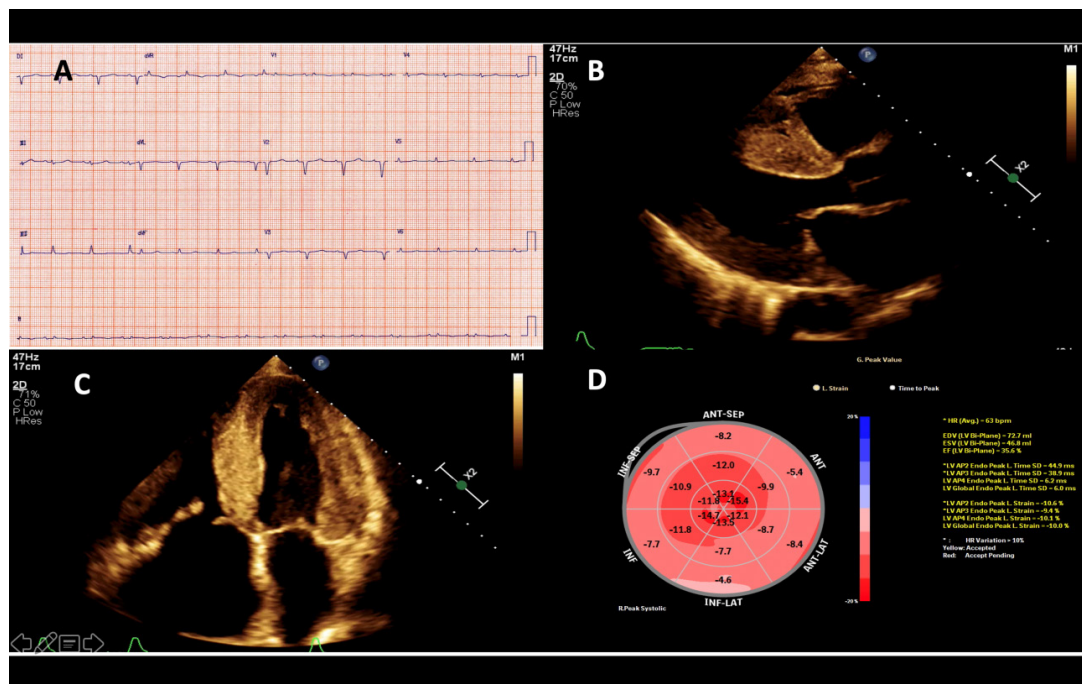


Figura 1 – Imagem ilustrativa mostra eletrocardiograma (A) com baixa voltagem do QRS. Ecocardiograma transtorácico demonstra através do plano paraesternal eixo longo (B) e apical 4 câmaras (C) aumento da espessura miocárdica com aspecto granuloso e brilhante, espessamento das cúspides das valvas atrioventriculares e dilatação importante de ambos os átrios. Na representação paramétrica do strain sistólico longitudinal (D) observa-se redução do strain longitudinal global com padrão característico de apical sparing (imagens do arquivo pessoal dos autores).

Tabela 3 – Pistas combinadas

IC com VE não dilatado e septo >12 mm, em paciente sem HA
Apresentação clínica de CMH iniciada tardiamente (> 60 anos)
EAO com espessamento das paredes de VD, particularmente nos casos paradoxais com baixo fluxo/baixo gradiente

IC: insuficiência cardíaca; VE: ventrículo esquerdo; HA: hipertensão arterial; CMH: cardiomiopatia hipertrófica; EAO: estenose aórtica; VD: ventrículo direito.

Outra situação clínica é a de um paciente com estenose aórtica, com espessamento das paredes do ventrículo direito, particularmente nos casos paradoxais de baixo fluxo/baixo gradiente.

Portanto, frente a um diagnóstico de ICfEp, com sintomas de disfunção em outro órgão (neuropatia sensitivo-motora periférica, manifestações gastrointestinais e do sistema nervoso central, síndrome do túnel do carpo e neuropatia autonômica, principalmente), com idade acima de 65 anos e não responsáveis ao tratamento usual para IC, temos que pensar em na possibilidade de amiloidose cardíaca.⁸

A implementação desta avaliação sistemática pode aumentar a realização do diagnóstico da ATTR-CM e possibilitar tratamento apropriado para este fenótipo de ICfEp.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Rassi S, Rassi DC, Freitas AF. Obtenção de dados: Rassi S, Rassi DC, Freitas AF. Análise e interpretação dos dados: Rassi S, Rassi DC, Freitas

AF. Análise estatística: Rassi S. Redação do manuscrito: Rassi S, Rassi DC, Freitas AF. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Rassi S.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2017;376(9):897. doi: 10.1056/NEJMc1615918.
2. Mohammed SF, Borlaug BA, Roger VL, Mirzoyev SA, Rodeheffer RJ, Chirinos JA, et al. Comorbidity and Ventricular and Vascular Structure and Function in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Community-Based Study. *Circ Heart Fail*. 2012;5(6):710-9. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.968594.
3. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2872-91. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.003.
4. Maurer MS, 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(11):1007-16. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.
5. AbouEzzeddine OF, Davies DR, Scott CG, Fayyaz AU, Askew JW, McKie PM, et al. Prevalence of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol*. 2021:e213070. doi: 10.1001/jamacardio.2021.3070.
6. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia EB, Rohde LEP, et al. Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca – 2021. *Arq. Bras. Cardiol*. 2021;117(3):561-98. doi: 10.36660/abc.20210718.
7. Simões MV, Alves SMM, Fernandes F, Coelho Filho OR, Mangini S. Emerging Topics in Heart Failure: New Paradigms in Cardiac Amyloidosis. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(5):945-8. doi: 10.36660/abc.20201126.
8. Gertz MA. Hereditary ATTR Amyloidosis: Burden of Illness and Diagnostic Challenges. *Am J Manag Care*. 2017;23(7):107-12.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Cintilografia Cardíaca com Marcadores Ósseos para o Clínico: Quando Solicitar? Como Interpretar o Resultado?

Cardiac Scintigraphy with Bone Markers in Clinical Practice: When to Solicit the Exam? How to Interpret the Results?

Marcus Vinicius Simões 

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP – Brasil

Um dos maiores e mais recentes avanços no manejo clínico da amiloidose cardíaca (AC), que reformulou visceralmente a prática clínica, ocorreu no campo do diagnóstico, a partir da possibilidade de usarmos imagens moleculares cintilográficas para detecção não invasiva dos depósitos amiloides no miocárdio, prescindindo da biópsia endomiocárdica para conclusão do diagnóstico.¹

Existem alguns aspectos fundamentais que o clínico precisa conhecer para que possa empregar essa poderosa ferramenta na sua prática, escolhendo sabiamente o melhor momento para solicitar e como interpretar seus resultados.

Preliminarmente, é importante que revisemos os principais estudos que trouxeram os balizamentos para o emprego da cintilografia com marcadores ósseos para o diagnóstico da AC.

Em um dos primeiros estudos demonstrando essa aplicação, Wizenberg et al. avaliaram 10 pacientes consecutivos com AC confirmada por biópsia, tendo observado que todos os pacientes exibiram captação miocárdica anômala intensa e difusa na cintilografia cardíaca com ^{99m}Tc-pirofosfato.² Contudo, estudos posteriores mostraram rendimento variável destas imagens em pacientes com diferentes formas de AC, destacando-se a AC associada às cadeias leves de imunoglobulinas (AC-AL), além da AC associada à transtirretina (AC-ATTR). Os mecanismos pelos quais os radiotraçadores ósseos são acumulados nos depósitos tissulares da proteína amiloide envolve, provavelmente, a presença de microcalcificações nesses agregados proteicos, lembrando que esses radiotraçadores tem grande afeição por depósitos de cálcio. Esse aspecto é que faz com que possamos também detectar acúmulo desses radiotraçadores em corações de pacientes com cardiopatia isquêmica, com infarto agudo do miocárdio recente, tendo sido esta, historicamente, a primeira aplicação clínica deste tipo de imagem.

A evolução dos conhecimentos a respeito da aplicabilidade clínica das imagens cintilográficas cardíacas com radiotraçadores ósseos para diagnóstico da AC ocorreu com o estudo seminal de Enrica Perugini et al. que investigou

10 pacientes com AC-ATTR e 15 pacientes com AC-AL, além de 10 controles não afetados por AC.³ Neste estudo, mediante análise visual das imagens planas do tórax, complementadas pela análise de imagens tomográficas em SPECT, todos os pacientes com AC-ATTR exibiram captação anômala intensa do radiotraçador no miocárdio em intensidade comparativa equivalente (grau 2) ou superior (grau 3) àquela vista nos arcos costais. Em contrapartida, todos os pacientes com AC-AL e todos os controles, exibiram ausência de captação cardíaca (grau 0). Dessa forma, a análise visual de graus de captação cardíaca de Perugini mostrou-se útil para a diferenciação entre as principais formas de AC, ATTR e AL, sugerindo que a captação miocárdica positiva poderia indicar a presença de AC-ATTR.

Contudo, posteriormente, identificou-se que significativa proporção, cerca de 20%, dos pacientes com AC-AL também poderiam exibir graus 2 ou 3 de captação cardíaca de marcadores ósseos, sendo fundamental a exclusão da presença de cadeias leves de imunoglobulina para uma confirmação diagnóstica de AC-ATTR nos pacientes com cintilografia cardíaca positiva com marcadores ósseos.⁴

Em outro estudo fundamental, Gillmore et al. testaram o emprego diagnóstico da cintilografia com marcadores ósseos comparado ao resultado da biópsia endomiocárdica em número expressivo de 374 pacientes, procurando-se a identificação dos portadores de AC-ATTR.⁵ Os resultados gerais mostraram uma alta sensibilidade da cintilografia, acima de 99%, mas uma reduzida especificidade de 86%, para diagnóstico da AC-ATTR. Os falsos positivos observados neste estudo deveram-se, em sua quase totalidade, à presença de captação em pacientes portadores de AC-AL. Dessa forma, a análise dos resultados baseada no critério duplo (cintilografia com captação grau 2 ou 3, somada à ausência de cadeias leves), obteve especificidade e valor preditivo de 100%, definindo os critérios não invasivos para o diagnóstico da AC-ATTR que passou a ser um padrão de conduta ao redor do mundo (Figura 1).⁵ A sensibilidade para diagnóstico de AC-ATTR, de acordo com esses critérios, foi de 70%.⁵

Palavras-chave

Amiloidose; Cintilografia; Método Diagnóstico.

Correspondência: Marcus Vinicius Simões •

Av. Bandeirantes 3.900 - Campus da USP - Bairro Monte Alegre, CEP: 14049-900
E-mail: msimoes@fmrp.usp.br

Artigo recebido em 12/09/2021, revisado em 24/09/2021, aceito em 24/09/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210022>

Quando solicitar a cintilografia cardíaca com marcadores ósseos?

Frente aos aspectos comentados acima, é importante que a investigação da forma específica da AC-ATTR usando a cintilografia com marcador ósseo seja iniciada após 2 passos preliminares fundamentais: 1. estabelecendo-se alta suspeita clínica da presença de AC e 2. Após a exclusão da presença de cadeias leves de imunoglobulinas, que nos direcionaria para o diagnóstico da AC-AL.

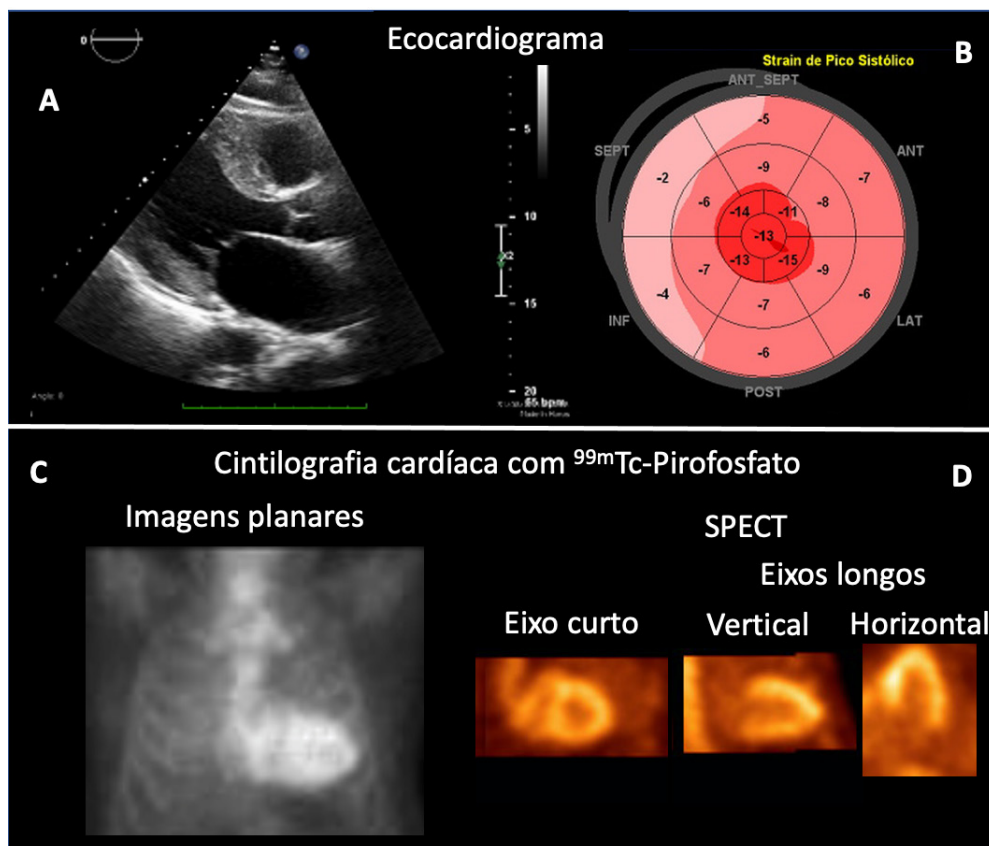


Figura 1 – Imagens ilustrativas de um paciente de 73, masculino, com sintomas de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, exibindo alterações compatíveis com AC-ATTR, após exames laboratoriais mostrando ausência de cadeias leves de imunoglobulinas: (A) alterações estruturais ao ecocardiograma e aumento da espessura das paredes do ventrículo esquerdo (septo interventricular = 14 mm); (B) imagens do strain longitudinal global em mapa polar mostrando o sinal de apical sparing; (C) imagens planares de cintilografia cardíaca com ^{99m}Tc-pirofosfato, mostrando intensa captação do radiotraçador sobre o coração (grau 3 de Perugini, maior que a dos arcos costais), que foram confirmadas nas paredes miocárdicas do ventrículo esquerdo e ventrículo direito nas imagens de SPECT. (D) Análise genética foi negativa para mutações dos genes da transtirretina, caracterizando o diagnóstico de AC-ATTR wild type.

O estabelecimento da alta suspeita clínica é fundamental, já que uma cintilografia negativa não afasta a presença de AC nas suas diversas formas, particularmente a forma AL. Ou seja, em um percentual significativo dos casos com alta suspeita clínica e com cintilografia negativa deve-se seguir a investigação com realização de biópsia de tecidos, incluindo a biópsia endomiocárdica, para concluir o diagnóstico. Fica claro que a biópsia endomiocárdica deve ser realizada apenas nos casos de alta suspeita clínica, por se tratar de método invasivo com riscos, ainda que baixos, inerentes ao procedimento.

Por outro lado, a prévia exclusão da presença de cadeias leves é fundamental para que não se tome um resultado positivo da cintilografia como evidência da presença de AC-ATTR. Esse erro diagnóstico pode retardar ou excluir os pacientes com AC-AL do tratamento quimioterápico/transplante de medula óssea, que podem salvar a vida do paciente. Por outro lado, vale lembrar que a AC-AL tem prognóstico muito ruim, com sobrevida mediana de

6-8 meses nos casos exibindo insuficiência cardíaca e diagnosticados tardiamente, o que salienta a necessidade de excluir com a urgência adequada esse diagnóstico nos primeiros momentos da investigação dos casos suspeitos de AC.

A hipótese de que a cintilografia com marcadores ósseos possa ser usada como ferramenta de screening em homens idosos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada exibindo sinais de alerta para AC tem sido testada em vários estudos clínicos, mas o valor desta estratégia ainda está por ser definido.⁶

Como interpretar os resultados?

Ao interpretarmos as imagens da cintilografia cardíaca com marcadores ósseos em pacientes suspeitos de AC-ATTR, é importante que tenhamos em mente 2 aspectos primordiais:

1. Imagens positivas para AC-ATTR devem ter tripla confirmação: 1. captação cardíaca grau 2 ou 3 de Perugini,

Ponto de Vista

2. relação coração/contralateral $> 1,5$ nas imagens de 1 hora após injeção do radiotraçador e 3. confirmação da concentração do radiofármaco no miocárdio ventricular nas imagens de SPECT, como ilustrado na Figura 1.

2. Há condições frequentes na prática clínica que são causas de casos falsos positivos para AC-ATTR, incluindo aqui o infarto miocárdico agudo, a AC-AL e a captação restrita ao *pool* sanguíneo nas imagens planas, que pode ser erroneamente interpretada como exame positivo.

A causa mais frequente de erro diagnóstico, com exame cintilográfico “falso positivo” para AC-ATTR é a AC-AL. Na verdade, esses casos são “cintilograficamente positivos”, mas que devem ser interpretados à luz do conhecimento de que 20% a 30% dos pacientes com AC-AL podem ter cintilografia positiva grau 2-3. Dessa forma, a exclusão preliminar da presença de cadeias leves é fundamental para se evitar esse “falso positivo”.

Outro falso positivo, que decorre da interpretação das imagens cintilográficas planas sem a confirmação com imagens de SPECT, é a captação aumentada em área cardíaca nas imagens planas associada à radioatividade presente no compartimento (“*pool*”) sanguíneo e não localizada no miocárdio.¹ Se considerarmos que a aplicação desse método de imagem para esta finalidade ainda é recente no nosso meio, uma revisão cuidadosa dos exames positivos realizada pelo médico nuclear em conjunto com o clínico solicitante é desejável para que se possa afastar com segurança esse tipo de exames falso positivos, tendo em vista a importância fundamental do resultado deste exame para o diagnóstico não invasivo da AC-ATTR.

Vale lembrar aqui que a cardiopatia isquêmica, correspondendo a casos com isquemia miocárdica mais grave, infarto miocárdico agudo ou isquemia em repouso recorrente, pode exibir acúmulo significativo do radiotraçador ósseo. Dessa forma, é fundamental a exclusão de doença arterial coronária grave nos pacientes com fatores de risco, alterações isquêmicas no eletrocardiograma ou exibindo angina pectoris, como etapa diagnóstica inicial e essencial nesses casos.

Por fim, é necessário lembrarmos que existem falsos negativos da cintilografia com marcador ósseo em pacientes com AC-ATTR confirmada. Isso pode ocorrer em pacientes com ATTR hereditária com mutações que sabidamente não captam marcadores ósseos, como a V50M de início precoce e a P64L. Dessa forma, casos com alta suspeita clínica de AC em que se descartou a presença de cadeias leves e que exibam cintilografia com marcador ósseo negativa, podem seguir para biópsia endomiocárdica para confirmar/afastar o diagnóstico da doença.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Simões MV. Obtenção de dados: Simões MV. Análise e interpretação dos dados: Simões MV. Análise estatística: Simões MV. Obtenção de financiamento: Simões MV. Redação do manuscrito: Simões MV. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Simões MV. Supervisão / como investigador principal: Simões MV.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Hanna M, Ruberg FL, Maurer MS, Dispenzieri A, Dorbala S, Falk RH, et al. Cardiac Scintigraphy with Technetium-99m-Labeled Bone-Seeking Tracers for Suspected Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(22):2851-62. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.022.
2. Wizenberg TA, Muz J, Sohn YH, Samlowski W, Weissler AM. Value of Positive Myocardial Technetium-99m-Pyrophosphate Scintigraphy in the Noninvasive Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *Am Heart J*. 1982;103(4):468-73. doi: 10.1016/0002-8703(82)90331-3.
3. 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. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.073.
4. Quarta CC, Zheng J, Hutt D, Grigore SF, Manwani R, Sachchithanatham S, et al. 99mTc-DPD Scintigraphy in Immunoglobulin Light Chain (AL) Cardiac Amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;jeab095. doi: 10.1093/ehjci/jeab095.
5. 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. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612.
6. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, 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(38):2585-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehv338.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Teste Genético na Amiloidose: Para quem?

Genetic Testing in Amyloidosis: For Whom?

Paulo Vinicius Ramos Souza,^{1,2} Fabio Fernandes,¹ Felix José Alvarez Ramires¹ 

Unidade Clínica de Miocardiopatias e Doenças da Aorta do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor HC FMUSP,¹ São Paulo, SP – Brasil
Universidade Metropolitana de Santos – UNIMES,² Santos, SP – Brasil

Nos últimos anos, o reconhecimento do acometimento cardíaco pela deposição de substância amiloide vem ganhando destaque. A então chamada amiloidose cardíaca (AC) tem se mostrado causa de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada mais prevalente do que em outras décadas, ainda que seu diagnóstico seja um desafio constante.

Com a evolução do conhecimento fisiopatológico dessa doença e os relevantes progressos nos seus métodos diagnósticos, particularmente no campo da imagem cardiovascular, houve uma contribuição significativa para a identificação mais precoce da AC, assim como uma mudança consistente no curso natural da doença, uma vez que assistimos ao surgimento de terapias capazes de prolongar a sobrevida destes pacientes.

Dentro desta evolução diagnóstica, vemos também um aumento expressivo do conhecimento no campo genético, o que vem se tornando uma grande arma no arsenal propedêutico do diagnóstico da AC. Para entendermos melhor o papel do teste genético na AC, vale a pena pormenorizarmos as principais formas de alterações cardíacas na amiloidose.

Dentre as formas de amiloidose que podem acometer o coração, ganham grande destaque 5 tipos distintos de proteínas amiloidogênicas: cadeias pesadas e leves de imunoglobulina, transtirretina (TTR), amiloide A e apo A1. Sendo que destas, duas delas são responsáveis por cerca de 95% dos casos de AC: depósito de cadeias leve de imunoglobulinas (forme AL) e transtirretina (forma ATTR).¹⁻³

Na forma AL, a cadeia leve de proteína amiloide tem origem em plasmócitos ou em linfócitos B anômalos, configurando uma doença clonal ou neoplásica hematológica.⁴

Outra forma típica de apresentação da AC ocorre por acúmulo e deposição de uma proteína amiloide chamada TTR. A TTR é uma proteína composta por quatro monômeros, que circulam como um tetrâmero,⁵ e que em condições fisiológicas funcionam como transportador de tiroxina (T4) e de retinol (vitamina E). A etapa limitante na taxa de formação

das fibrilas amiloides pela TTR é a dissociação do tetrâmero em monômeros, o que possivelmente envolve proteólise. Posteriormente, a desnaturação parcial do monômero pode levar à montagem incorreta desta proteína em várias estruturas agregadas.⁶

Quando essa montagem inadequada se dá por uma mutação do gene da TTR, alterando a sequência de aminoácidos, chamamos de amiloidose por TTR variante ou hereditária (ATTRv). Essa mutação tem caráter autossômico dominante; seu gene está localizado no cromossomo 18, e vários tipos de mutações já foram descritos.⁷

Todavia, também existe o acúmulo da TTR adquirida, denominada de forma selvagem, em que a sequência de aminoácidos é normal, não deixando completamente esclarecido o processo pelo qual essa proteína selvagem se torna instável e se agrega em fibrilas amiloides, cursando com a amiloidose por TTR selvagem (ATTRwt).⁷

É justamente nesse cenário, da diferenciação entre ATTRv (forma hereditária) e ATTRwt (forma adquirida), que o teste genético diagnóstico ganha força e tem sua melhor indicação. Conforme o Posicionamento sobre o Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose⁶ da Sociedade Brasileira de Cardiologia, essa indicação tem grau de recomendação I com nível de evidência B, baseada nos achados do estudo espanhol que estimou a prevalência de variantes alélicas no gene da TTR por meio da análise de dados de sequenciamento em grande escala.⁸

Dentre os aspectos genéticos, outro ponto importante que ganha cada vez mais robustez, é o rastreo de pacientes pré-sintomáticos. Enquadram-se nessa categoria parentes de pessoas sabidamente afetadas pela forma hereditária ATTRv.

Diferentemente do teste diagnóstico genético, o rastreo de pacientes pré-sintomáticos deve ser feito somente se o paciente manifestar expressamente que esta é sua vontade e for considerado psicologicamente preparado. Para isso, o teste deve ser feito por profissionais treinados e deve haver uma equipe de suporte psicológico. Além de incluir obrigatoriamente uma fase de preparação pré-diagnóstica, o teste genético neste cenário também necessita fornecer uma fase de suporte pós-resultado.⁹

Como todas as formas de amiloidose hereditária tem início na idade adulta, o teste genético de menores é desencorajado. O teste genético pode ser oferecido durante a idade adulta jovem se a informação genética for útil para orientar as escolhas profissionais ou para o planejamento reprodutivo. Como a idade de início, a penetrância e a progressão da doença dependem da variante genética, a avaliação da penetrância em portadores do alelo é

Palavras-chave

Amiloidose; Testes Genéticos; Pré-Albumina.

Correspondência: Felix José Alvarez Ramires •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, AB-C6. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: felix.ramires@incor.usp.br

Artigo recebido em 16/09/2021, revisado em 26/09/2021, aceito em 26/09/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210025>

geralmente recomendado a partir de 10 anos antes da idade de início da doença no membro familiar afetado (ou outros indivíduos com a mesma mutação), ou assim que os sintomas compatíveis com amiloidose se desenvolvam.¹⁰

Além das recomendações citadas, os testes genéticos nos permitem inferir algumas correlações entre as mutações e os possíveis fenótipos de acometimento da amiloidose. Já foram identificados mais de 140 tipos de mutações diferentes, sendo que nem todas são patológicas.¹¹

Apesar da correlação genotípica e fenotípica não ser estrita, podemos citar mutações patogênicas com maior predileção por acometimento neurológico (TTRv V30Met), cardiológico (TTRv V122I), e as que cursam tanto com neuropatia quanto com cardiopatia (Leu58His).¹²

Portanto, concluímos que o teste genético na amiloidose tem indicação precisa na distinção da forma TTR hereditária (ATTRv) da TTR adquirida (ATTRwt), assim como no rastreio de pacientes pré-sintomáticos (parente de pessoas sabidamente afetadas pela ATTRv), desde que os mesmos manifestem essa vontade.

Referências

1. 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(12):1323-41. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.053.
2. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2012;126(10):1286-300. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915.
3. Gertz MA, Dispenzieri A, Sher T. Pathophysiology and TREATMENT OF Cardiac Amyloidosis. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(2):91-102. doi: 10.1038/nrcardio.2014.165.
4. Mankad AK, Sesay I, Shah KB. Light-Chain Cardiac Amyloidosis. *Curr Probl Cancer*. 2017;41(2):144-56. doi: 10.1016/j.crrprobcancer.2016.11.004.
5. Koike H, Katsuno M. Ultrastructure in Transthyretin Amyloidosis: From Pathophysiology to Therapeutic Insights. *Biomedicine*. 2019;7(1):11. doi: 10.3390/biomedicine7010011.
6. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia EB, Rohde LE, et al. Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca – 2021. *Arq. Bras. Cardiol*. 2021;117(3):561-98. doi: 10.36660/abc.20210718.
7. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2872-91. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.003.
8. Pueyo CL, Arregui MÁA, Gutierrez AG, Juana EB, Guillén SM. Estimating the Prevalence of Allelic Variants in the Transthyretin Gene by Analysing Large-Scale Sequencing Data. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(5):783-91. doi: 10.1038/s41431-019-0337-1.
9. Obici L, Kuks JB, Buades J, Adams D, Suhr OB, Coelho T, et al. Recommendations for Presymptomatic Genetic Testing and Management of Individuals at Risk for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(Suppl 1):27-35. doi: 10.1097/WCO.0000000000000290.
10. Conceição I, Coelho T, Rapezzi C, Parman Y, Obici L, Galán L, et al. Assessment of Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis - Understanding the Impact of Management and Disease Progression. *Amyloid*. 2019;26(3):103-11. doi: 10.1080/13506129.2019.1627312.
11. Park GY, Jamerlan A, Shim KH, An SSA. Diagnostic and Treatment Approaches Involving Transthyretin in Amyloidogenic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):2982. doi: 10.3390/ijms20122982.
12. Maurer MS, Bokhari S, Dancy 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. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075.

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual; Supervisão: Souza PVR, Ramires FJA, Fernandes F.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Uma Abordagem Prática para o Diagnóstico Diferencial das Miocardiopatias com Fenótipo Infiltrativo

A Practical Approach to Differential Diagnosis of Cardiomyopathies with Infiltrative Phenotypes

Ligia Lopes Balsalobre Trevizan¹  e Sandrigo Mangini^{1,2} 

Instituição: Hospital Israelita Albert Einstein,¹ São Paulo, SP - Brasil

Instituto do Coração,² São Paulo, SP - Brasil

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) acomete aproximadamente 2% da população mundial, sendo a insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada (ICFEP) responsável por aproximadamente 50% dos casos, apresentando progressivo aumento da prevalência com o envelhecimento da população.¹

A ICFEP está associada à alta morbimortalidade e é responsável por frequentes internações, sobretudo na população mais idosa. Apresenta fisiopatologia complexa e grupo diversificado de fatores de risco e etiologias; atualmente, poucas terapias demonstraram-se eficazes na redução de desfechos cardiovasculares na ICFEP, porém, em etiologias específicas, existe a possibilidade de estratégias terapêuticas modificadoras da doença.²⁻⁴

As miocardiopatias restritivas (MCR) representam uma parcela menor, porém significativa dos pacientes com ICFEP e são caracterizadas por disfunção diastólica secundária à infiltração do miocárdio ou primária por hipertrofia ventricular. A MCR pode resultar de doenças hereditárias ou adquiridas ou uma combinação de ambas. De acordo com a etiologia, as MCR são classificadas como infiltrativas, não-infiltrativas, doenças de depósito e endomiocárdicas e podem variar segundo faixa etária. Algumas são mais prevalentes em determinadas regiões (Tabela 1).⁵

A característica fenotípica mais comum às MCR infiltrativas é o aumento da espessura das paredes ventriculares, tendo como principais etiologias a amiloidose e as doenças de depósito e como diagnósticos diferenciais as situações de hipertrofia (miocardiopatia hipertensiva, estenose aórtica, cardiomiopatia hipertrófica e suas fenocópias) (Figura 1). Devido à natureza heterogênea e expressão fenotípica variável das MCR, o diagnóstico é um desafio, no entanto, tem papel prognóstico e terapêutico. O reconhecimento precoce permanece uma barreira fundamental para impacto em sobrevida nesses casos.⁵⁻⁷ Esta publicação tem por objetivo auxiliar o raciocínio dos clínicos através de uma abordagem prática para o diagnóstico diferencial das MCR com fenótipo infiltrativo.

Palavras-chave

Amiloidose; Insuficiência Cardíaca; miocardiopatias.

Correspondência: Sandrigo Mangini •

Rua Lúcio Martins Rodrigues, 330 ap 13, Jardim Leonor CEP: 05621-025
São Paulo, SP - Brasil

E-mail: sandrigomangini@cardiol.br, sandrigoman@uol.com.br

Artigo recebido em 22/09/2021, revisado em 11/10/2021, aceito em 11/10/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210036>

Fisiopatologia

As paredes ventriculares evoluem com aumento da rigidez e redução do relaxamento resultando em comprometimento do seu enchimento e consequente aumento de suas pressões em repouso e, mais intensamente, durante o esforço; esta disfunção diastólica grave resulta em aumentos limitados no volume diastólico final de um ou ambos os ventrículos. Além disso, os ventrículos não complacentes inibem o retorno venoso rápido, resultando em aumentos limitados no volume sistólico. O aumento biatrial é característico; a função sistólica geralmente é preservada ou pouco reduzida, assim como o tamanho das câmaras ventriculares, até que ocorram estágios avançados da doença.^{5,7}

A MCR não apresenta critério diagnóstico uniformemente aceito; além disso, o padrão clássico de restrição pode ser encontrado em outras doenças que afetam o coração. Em estudo hemodinâmico simultâneo dos ventrículos, a pressão diastólica inicial declina e eleva-se rapidamente havendo tendência à equalização das pressões diastólicas finais de ambos os ventrículos. Essa fisiologia restritiva tem sido atribuída à redução da complacência ventricular secundária à fibrose ou processo infiltrativo no subendocárdio e/ou miocárdio. A pressão atrial direita na MCR costuma exceder 15 mmHg, devendo haver diferença de pelo menos 5 mmHg entre a pressão atrial direita e a pressão capilar pulmonar e entre as pressões diastólicas finais dos ventrículos esquerdo e direito, devido ao desigual envolvimento e complacência dos dois ventrículos, diferentemente do encontrado na pericardite constrictiva, em que há a equalização das pressões de enchimento ventriculares.⁸

Características clínicas

A IC é a manifestação inicial comum e intolerância ao esforço físico é uma queixa habitual. Arritmias e distúrbios de condução são frequentemente encontrados devido ao aumento progressivo biatrial. O exame físico pode revelar achados de congestão pulmonar, mas principalmente, congestão sistêmica, incluindo estase jugular, hepatomegalia, ascite e edema de membros inferiores e presença de B3 e B4, com sinal de Kussmaul geralmente ausente. Regurgitação mitral e tricúspide podem estar presentes.⁹ Complicações tromboembólicas, com ou sem fibrilação atrial concomitante, não são incomuns devido ao aumento biatrial acentuado e à baixa contratilidade atrial.¹⁰ O fenótipo clínico de IC de doenças sistêmicas que acometem o coração é muito semelhante, porém as manifestações extracardíacas são variadas e aumentam a suspeita diagnóstica de etiologias específicas, bem como a história familiar de cardiopatia (Tabela 2).

Tabela 1 – Classificação das miocardiopatias restritivas

Comprometimento do Miocárdio	< 30 anos	Idade 30-65 anos	> 65 anos	Genética
Não infiltrativo	Idiopática	Idiopática	Idiopática	Adquirida
	Esclerodermia	Esclerodermia		Adquirida
		Pseudoxantoma elástico		ABCC6
			Miocardiopatia diabética	Adquirida
Infiltrativo		Amiloidose ATTR		Variantes genes TTR*
			Amiloidose ATTRWT**	Adquirida
			Amiloidose AL	Adquirida
	Sarcoidose	Sarcoidose		Adquirida
Depósito	Hemocromatose			HAMP, HFE, HFE2, HJV, PNPLA3, SLC40A1, TFR2
	Doença de Fabry			GLA
	Doença de Gaucher			GBA
	Doença de Hurler			IDUA
	Depósito de glicogênio***			Por tipo específico
		Sobrecarga de ferro	Sobrecarga de ferro	Adquirida
Endomiocárdico	Endomiocardiofibrose			Adquirida
	Síndrome eosinofílica	Síndrome eosinofílica	Síndrome eosinofílica	Adquirida
		Doença carcionóide		Adquirida
			Tumor metastático	Adquirida
			Radiação	Adquirida
		Medicamentoso	Medicamentoso	Adquirida

* V122I; I68L; L111M; T60A; S23N; P24S; W41L; V30M; V20I; APOA1; ** WT Wild Type; *** Doença do gene PRKAG2, Doença de Danon (LAMP2); Adaptado de Pereira, N.L. et al. J AM Coll Cardiol. 2018; 71 (10)1130-48 e Muchtar E. et al. Circ Res. 2017 Sep 15;121(7):819-837.

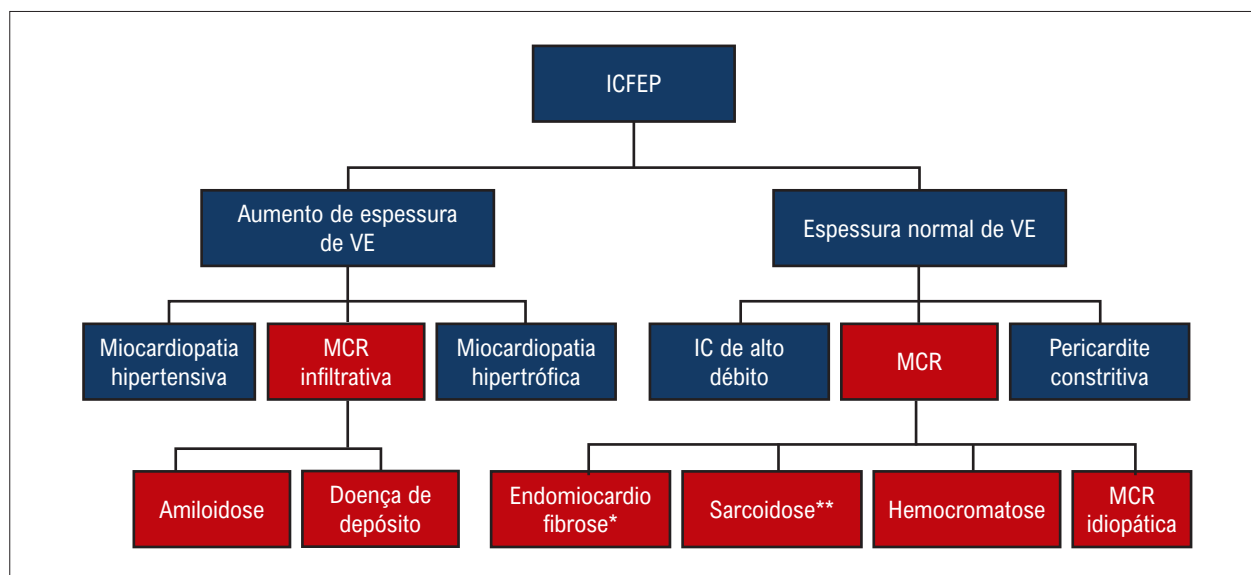


Figura 1 – Diagnósticos diferenciais de ICFEP. * Espessamento da parede infero-basal do VE e obliteração apical são frequentes. ** Espessura anormal do septo (espessamento ou afilamento). IC: insuficiência cardíaca; ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; MCR: miocardiopatia restritiva; VE: ventrículo esquerdo. Adaptado de Pereira, N.L. et al. J AM Coll Cardiol. 2018; 71 (10)1130-48.

Tabela 2 – Características específicas e tratamento de miocardiopatias restritivas

Etiologia	História clínica	Manifestações extracardíacas	ECG	ECO	RNM	Outro método	Tratamento
Miocardiopatias restritivas infiltrativas							
Amiloidose Cardíaca Mais de 30 proteínas podem levar à amiloidose. 5 delas: a acometimento cardíaco. 95% relacionados à AL e TTR (mutação ou WT)	Sintomas de IC, História familiar positiva Na TTR por mutação, herança autossômica dominante	TTR: Síndrome do túnel do carpo bilateral, disautonomia, Alteração TGI, neuropatia periférica, disfunção sexual WT: túnel do carpo bilateral AL: macroglossia, eritema periorbitário	Normal a complexos QRS com baixa voltagem, Pseudo infarto anteroseptal/ inferior	Hipertrofia, aumento bialtrial, hipertrofia simétrica, FE preservada, Strain longitudinal que poupa região apical	Realce tardio difuso ou focal, pode ser subendocárdico ou transmural ECV aumentado	AL: Cadeia leve livre, imunofixação sérica e urinária, se positivo biópsia de MO e tecidos (gordura abdominal, endomiocárdica) TTR: Cintilografia com pirofosfato em ATTR: presença de grau 2 ou 3 ou relação coração/contralateral > 1,5 TTR: Teste genético Biópsia endomiocárdica: vermelho Congo e espectrometria de massa	AL: quimioterapia, transplante de medula óssea, considerar transplante cardíaco TTR: atuam no RNA, bloqueando a síntese da proteína (patisiran e inotersen), estabilização dos monômeros (tafamidis, diflusal e AG10) e atuação como removedor de fibras já formadas (doxiciclina). Considerar transplante duplo (fígado-coração) na TTR por mutação e cardíaco na WT
Doença de Fabry Herança recessiva ligada ao X Deficiência da alfa-galactosidase A, acúmulo de globotriaosilceramida	Sintomas de IC, História familiar positiva	Dor neuropática, intolerância ao calor, presença de angioqueratomas na pele e/ou mucosas, lesão renal, córnea verticilata, lesão de sistema nervoso central	QRS com amplitude normal ou ampliada, intervalo PR alterado.	Hipertrofia simétrica da parede do VE e VD, FE normal	Acometimento focal, parede mediana, parede inferolateral, ECV normal ou reduzido	Teste enzimático Teste genético	Terapia de reposição enzimática para controle de sintomas.
Doença de Danon Herança dominante ligada ao X, causada por mutação da Proteína 2 de membrana ligada ao lisossomo (LAMP2)	Sintomas de IC, arritmias ventriculares	Miopatia esquelética, déficit cognitivo	QRS com amplitude aumentada; PR curto com onda delta	Hipertrofia importante do VE com possível obstrução de via de saída	Realce tardio subendocárdico poupando o septo, ECV normal ou reduzido	Teste genético	Sem tratamento específico
Miocardiopatias Restritivas							
Sarcoidose	Sintomas de IC, pré-síncope, síncope, arritmias, morte súbita	O acometimento pulmonar é mais frequente. Pode apresentar envolvimento, hepático, esplênico, ocular, linfático, cutâneo, sistema nervoso, renal.	Arritmias, BAV, alterações inespecíficas de repolarização	Aflamento da região basal do septo interventricular hipertrofia septal e aneurismas.	Acometimento miocárdico multi-focal, poupando a borda do endocárdio. "médio-ventricular e subepicárdico".	PET/CT com 18F FDG para detecção do processo inflamatório. Biópsia endomiocárdica	Imunossupressão com corticoide. Em refratariedade, metotrexate, azatioprina e micofenolato mofetil Cardiodesfibrilador implantável

Sintomas de IC, História familiar positiva	Fraqueza, artralgia, hiperpigmentação cutânea, diabetes, cirrose hepática, hipogonadismo, hipotireoidismo	Arritmia supraventricular	Apresenta disfunção diastólica restritiva que evolui para dilatação e disfunção sistólica	RNM com T2*	Dosagem de ferritina, saturação de transferrina Teste genético	Flebotomia terapêutica quelantes de ferro
Sintomas de IC, ascite volumosa desproporcional ao edema de membros inferiores, onda V gigante		Arritmias (FA, BAV), baixa voltagem dos complexos QRS.	FE normal Espessamento da parede infero-basal do VE obliteração apical e trombos aderentes à superfície endocárdica, derrame pericárdico. Regurgitação mitral e tricuspid.	Realce tardio identificado como uma imagem linear hiperintensa representando a fibrose endocárdica ou o sinal de duplo V.	Angiografia pode se observar ventriculografia esquerda e direita demonstram distorção da câmara por fibrose e obliteração apical. Biópsia endomiocárdica	Considerar cirurgia de resseção do miocárdio com reconstrução ventricular e troca valvar

AL: light chain; BAV: bloqueio atrioventricular; ECG: eletrocardiograma; FA: fibrilação atrial; FE: fração de ejeção; IC: insuficiência cardíaca; MO: medula óssea; RNM: ressonância nuclear magnética; TGI: trato gastrointestinal; TTR: transtiretina; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; ECV: volume extracelular.

Investigação diagnóstica (Figura 2)

Exames laboratoriais

A troponina e o NT-proBNP podem estar elevados e têm valor prognóstico. A função renal pode ser alterada quando há infiltração renal ou em pacientes com IC avançada. Na suspeita de amiloidose, a pesquisa de cadeia leve livre e a imunofixação sérica e urinária possuem elevada sensibilidade para o diagnóstico de amiloidose por cadeia leve (AL).

Eletrocardiograma

O eletrocardiograma (ECG) é muito importante para iniciar o raciocínio diagnóstico. Distúrbios infiltrativos geram acúmulos anormais de substâncias nos miócitos ou no interstício do miocárdio, responsáveis pelo aumento da espessura da parede; desta forma, a voltagem do complexo QRS pode ser reduzida ou incompatível com o grau de espessamento na presença de infiltração entre as fibras miocárdicas (achado comum na amiloidose); já quando existe acometimento das fibras miocárdicas, podemos observar aumento da amplitude do QRS ao ECG (doença de Fabry, por exemplo), tendo como diagnósticos diferenciais doenças relacionadas ao aumento da pós-carga (hipertensão arterial e estenose aórtica) e cardiomiopatia hipertrófica.¹¹ Apesar da baixa voltagem favorecer o raciocínio de amiloidose cardíaca, ela está presente em apenas 20% dos pacientes com a forma TTR (transtiretina), sendo mais frequente na forma AL (50% dos casos). O achado mais comum relacionado à amiloidose cardíaca é a desproporção entre o aumento da espessura do ventrículo no ecocardiograma e a amplitude do complexo QRS; outro achado comum é a presença de áreas eletricamente inativas na ausência de coronariopatia obstrutiva (pseudoinfarto).^{7,12} Na doença de Fabry, as anormalidades do ECG podem incluir intervalo PR curto, bloqueio do ramo direito, hipertrofia do ventrículo esquerdo e ondas T gigantes e negativas.¹³

Nas MCR infiltrativas, o ritmo sinusal com sobrecarga biatrial pode ser observado. A fibrilação atrial, entretanto, não é incomum. Bloqueios de ramo e bloqueios atrioventriculares também podem ser apresentação de doenças infiltrativas. Arritmias ventriculares também são comuns.⁷

Ecocardiograma

A ecocardiografia transtorácica tipicamente demonstra fração de ejeção normal, volumes normais das câmaras com aumento biatrial e parâmetros de enchimento diastólico restritivos. As MCR infiltrativas cursam com aumento concêntrico da espessura de parede e septo do ventrículo esquerdo; na amiloidose, podemos observar espessamento do ventrículo direito e do septo interatrial. A avaliação de espessamento de ventrículo esquerdo na ecocardiografia transtorácica, principalmente quando correlacionadas ao ECG, colabora para diagnósticos diferenciais em ICPEP (Figura 1). Complacência diastólica é anormal e apresenta aumento da velocidade de enchimento diastólico precoce (onda E) refletindo pressão atrial esquerda elevada, velocidade de enchimento atrial diminuída (onda A) devido a pressões diastólicas ventriculares elevadas ($E/A > 1,5$), encurtamento do tempo de desaceleração mitral (< 120 ms) e diminuição do tempo de relaxamento isovolumétrico. A imagem Doppler tecidual revela

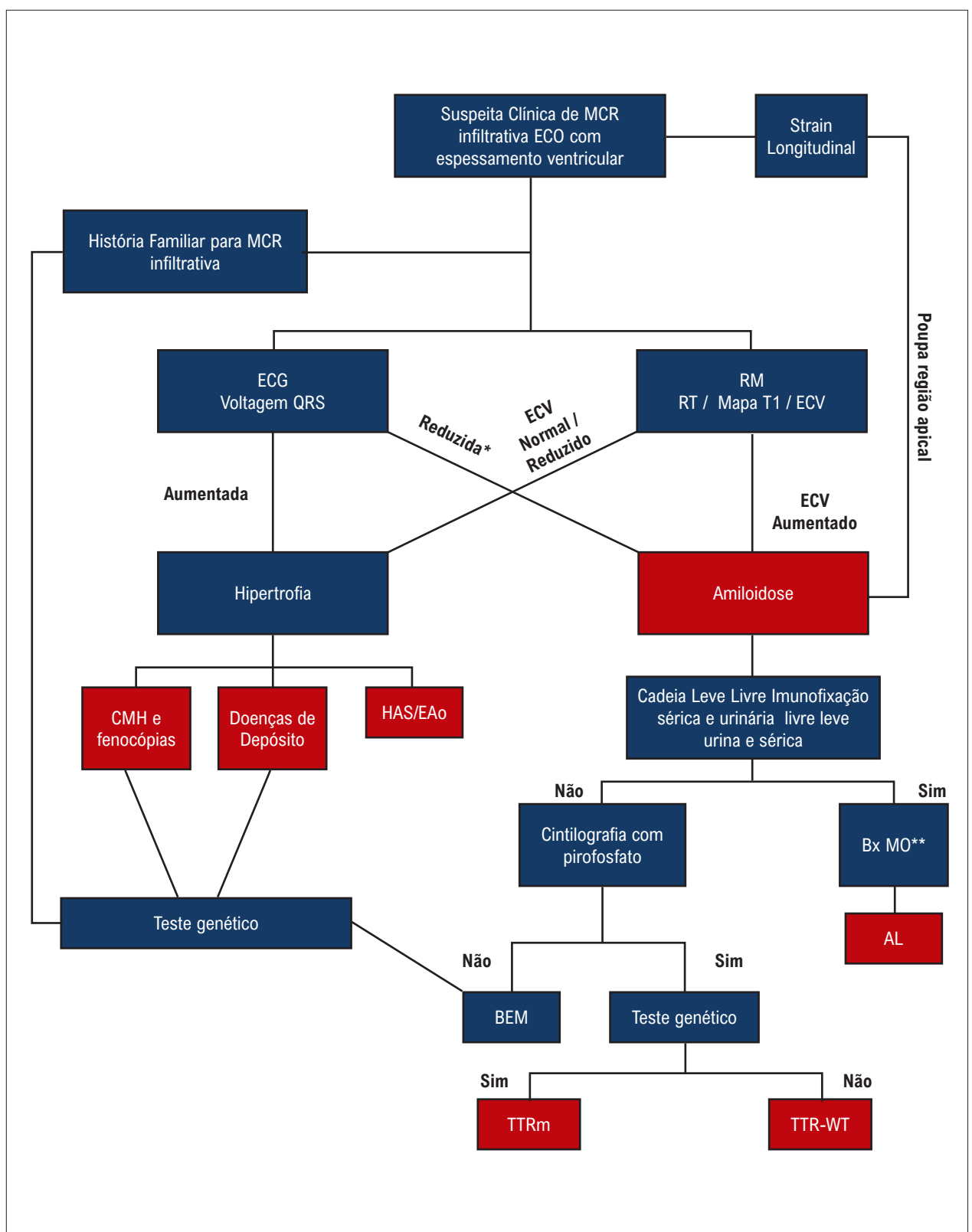


Figura 2 – Fluxograma para investigação de miocardiopatias restritivas de fenótipo infiltrativo. * Complexo QRS reduzido ou normal com dissociação entre espessura de parede de VE no ECO e complexo QRS no ECG. ** Biópsia de MO e de tecido de qualquer órgão afetado (ex.: gordura abdominal, endomiocárdica). AL: light chain; BEM: biópsia endomiocárdica; Bx: biópsia; CMH: cardiomiopatia hipertrófica; EAo: estenose aórtica; ECV: volume extracelular; HAS: hipertensão arterial sistêmica; MO: medula óssea; RM: ressonância magnética; RT: realce tardio; TTRm: transtirretina mutação; TTR-WT: transtirretina wild type.

Ponto de Vista

redução do eixo longitudinal diastólico inicial ou velocidades do anel mitral (e') e uma razão E/e' aumentada (> 15).

Aspecto de hiperrefringência do miocárdio é bastante característico de infiltrado amilóide. O padrão de *strain* longitudinal da técnica do *speckle tracking* pode auxiliar na diferenciação entre amiloidose cardíaca e miocardiopatia hipertrófica pela característica de restrição do movimento basal comparado ao movimento apical na amiloidose (*apical sparing*).¹⁴⁻¹⁶

Ressonância cardíaca

A ressonância magnética cardíaca com uma combinação de imagens nativas e contrastadas, permite avaliação anatômica e funcional acuradas, bem como a caracterização tecidual, auxiliando de forma incontestável na avaliação das MCR.¹⁷

A técnica de realce tardio com a utilização do gadolínio tem papel estabelecido para auxiliar no diagnóstico diferencial das miocardiopatias, incluindo as restritivas. Realce tardio subendocárdico difuso é indicativo de fibrose, sendo observado em aproximadamente um terço de todos os casos de MCR, no entanto fica limitado para pacientes com *clearance* de creatinina acima de 30 mL/min. O gadolínio é um contraste extracelular e, sob condições normais, não é retido no miocárdio após administração. A infiltração amilóide resulta em expansão do volume e retenção do contraste.

A ressonância magnética cardíaca tem uma de suas maiores vantagens na caracterização tecidual de diversas estruturas e doenças cardíacas. Recentemente essa caracterização deixou de ser apenas qualitativa e passou a ser medida de forma objetiva através de mapas paramétricos T1 e T2, tendo como vantagem adicional não necessitar de contraste. O mapeamento T1 trouxe a possibilidade de mensurar de forma objetiva áreas de edema, inflamação e fibrose, refletindo alterações sistêmicas que ocorrem no espaço extracelular. Outra vantagem da técnica é permitir a mensuração do volume extracelular (ECV), com infusão de contraste, auxiliando no diagnóstico diferencial da causa restritiva infiltrativa, uma vez que na amiloidose existe um aumento do ECV. Já nas doenças que cursam com hipertrofia existe um padrão mais reduzido de ECV.^{18,19}

Cintilografia com traçador ósseo

Na suspeita de amiloidose, esta técnica demonstrou uma sensibilidade de 99% e especificidade de 86%, para o diagnóstico de acometimento cardíaco por amiloidose cardíaca por TTR, quer seja selvagem (*wild-type*) ou por mutação, na exclusão de cadeia leve. A captação do radiofármaco é classificada pelo escore visual semiquantitativo da retenção cardíaca em relação ao esterno; a presença de grau 2 ou 3 é altamente sugestiva de TTR na ausência de proteína monoclonal. Além disso, a análise quantitativa da retenção cardíaca em relação à parede torácica contralateral superior a 1,5 é consistente para o diagnóstico de TTR.²⁰

Biópsia endomiocárdica

A evolução dos métodos por imagem reduziu a necessidade de biópsia endomiocárdica para diagnóstico, porém ela ainda pode ter papel fundamental na avaliação diagnóstica de pacientes com doença restritiva. Diagnósticos de doenças sistêmicas com envolvimento cardíaco, como amiloidose e hemocromatose,

podem ser estabelecidos definitivamente pela biópsia do ventrículo direito. A biópsia endomiocárdica pode ser empregada quando dados clínicos, laboratoriais e de imagem não são suficientes para elaboração diagnóstica. Vale ressaltar que estudo recente observou que a biópsia do ventrículo direito foi resolutive em apenas 29% dos pacientes com MCR inexplicável.²⁰

Avaliação genética

A etiologia genética para MCR é fortemente suspeita pela ocorrência familiar. A apresentação clínica e de imagem em MCR infiltrativas são semelhantes e podem ser de difícil diferenciação quando a expressão clínica extracardíaca não é tão exuberante; o diagnóstico genético correto implica em avaliação prognóstica e possibilidades terapêuticas específicas. Em amiloidose por TTR a análise genética é fundamental para diferenciação entre mutação e selvagem; além disso, a TTR por mutação está associada à expressão fenotípica de neuropatia e/ou cardiopatia. Assume importância também no diagnóstico diferencial de hipertrofia, incluindo a Cardiomiopatia hipertrófica (CMH), suas fenocópias e doenças de depósito.²¹⁻²³

Tratamento

O tratamento da MCR deve ser individualizado conforme sua etiologia (Tabela 2). O manejo da IC é um desafio, pois poucas terapêuticas farmacológicas foram associadas a desfechos favoráveis nesse cenário. Os pacientes toleram mal anti-hipertensivos e beta-bloqueadores; digoxina deve ser evitada pelo risco de intoxicação. Diuréticoterapia e manejo de volume é a estratégia mais utilizada. Anticoagulação oral deve ser considerada na presença de fibrilação atrial independentemente de escores de risco, devido ao alto risco tromboembólico associado. Marcapasso considerado em bloqueios e bradicardias sintomáticas e desfibriladores são controversos.²³⁻²⁶

Conclusão

A ICPEP é atualmente um grande desafio para o clínico uma vez que representa um fenótipo de muitas possibilidades e de modo geral, estratégias terapêuticas limitadas; no entanto, a busca por etiologias não deve ser negligenciada uma vez que permite estabelecer prognóstico e estratégias terapêuticas específicas que podem modificar a evolução dos pacientes. Para tal objetivo, deve-se levar em consideração toda a propedêutica disponível, desde a história clínica e exame físico detalhado, história familiar e acometimentos de outros sistemas, aliada à propedêutica diagnóstica adequada, incluindo ECG, ecocardiograma, exames laboratoriais, medicina nuclear, avaliação coronariana e hemodinâmica, ressonância magnética e, em situações específicas, biópsia endomiocárdica e análise genética. Parafraseando Claude Bernard, “quem não sabe o que procura, não sabe interpretar quando encontra.” Dessa forma, não devemos deixar de pensar e buscar diagnósticos diferenciais de ICPEP, inclusive nas MCR de fenótipo infiltrativo.

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Trevizan LLB, Mangini S

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart Failure with Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2476-86. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.074.
2. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):146-603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485.
3. Madan N, Kalra D. Clinical Evaluation of Infiltrative Cardiomyopathies Resulting in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Rev Cardiovasc Med*. 2020;21(2):181-90. doi: 10.31083/j.rcm.2020.02.65.
4. Mesquita ET, Grion DC, Kubrusly MC, Silva BBFF, Santos EAR. Phenotype Mapping of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Int J Cardiovasc Sci*. 2018;31(6):652-61. doi: 10.5935/2359-4802.20180047.
5. Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of Restrictive and Infiltrative Cardiomyopathies: Part 1 of a 2-Part Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(10):1130-48. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.016.
6. Muchtar E, Blauwet LA, Gertz MA. Restrictive Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*. 2017;121(7):819-37. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310982.
7. Seward JB, Casacalang-Verzosa G. Infiltrative Cardiovascular Diseases: Cardiomyopathies That Look Alike. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(17):1769-79. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.040.
8. Ammash NM, Seward JB, Bailey KR, Edwards WD, Tajik AJ. Clinical Profile and Outcome of Idiopathic Restrictive Cardiomyopathy. *Circulation*. 2000;101(21):2490-6. doi: 10.1161/01.cir.101.21.2490.
9. Pfeiffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res*. 2019;124(11):1598-617. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.313572.
10. Hausfater P, Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Cacoub P, Papo T, Grateau G, et al. AL Cardiac Amyloidosis and Arterial Thromboembolic Events. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(4):315-9. doi: 10.1080/03009740510015203.
11. 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. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024438.
12. 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(7):1089-93. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.07.026.
13. Weidemann F, Reiser M. Fabry Disease: Cardiomyopathy Staging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(8):1684-5. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.05.029.
14. Stricagnoli M, Cameli M, Incampo E, Lunghetti S, Mondillo S. Speckle Tracking Echocardiography in Cardiac Amyloidosis. *Heart Fail Rev*. 2019;24(5):701-7. doi: 10.1007/s10741-019-09796-z.
15. Bellavia D, Pellikka PA, Al-Zahrani GB, Abraham TP, Dispenzieri A, Miyazaki C, et al. Independent Predictors of Survival in Primary Systemic (AL) Amyloidosis, Including Cardiac Biomarkers and Left Ventricular Strain Imaging: An Observational Cohort Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(6):643-52. doi: 10.1016/j.echo.2010.03.027.
16. Koyama J, Falk RH. Prognostic Significance of Strain Doppler Imaging in Light-Chain Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(4):333-42. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.11.013.
17. Galea N, Polizzi G, Gatti M, Cundari C, Figuera M, Faletti R. Cardiovascular Magnetic Resonance (CMR) in Restrictive Cardiomyopathies. *Radiol Med*. 2020;125(11):1072-86. doi: 10.1007/s11547-020-01287-8.
18. Abulizi M, Sifaoui I, Wuliya-Gariepy M, Kharoubi M, Israël JM, Emsen B, et al. 18F-Sodium Fluoride PET/MRI Myocardial Imaging in Patients with Suspected Cardiac Amyloidosis. *J Nucl Cardiol*. 2021;28(4):1586-95. doi: 10.1007/s12350-019-01885-8.
19. 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. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.053.
20. 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. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612.
21. Chung WK. Predictive Genetic Testing for Cardiomyopathies. *Prog Pediatr Cardiol*. 2007;23(1):33-8. doi: 10.1016/j.pppedcard.2007.05.002.
22. Colombo MC, Botto N, Vittorini S, Paradossi U, Andreassi MG. Clinical Utility of Genetic Tests for Inherited Hypertrophic and Dilated Cardiomyopathies. *Cardiovasc Ultrasound*. 2008;6:62. doi: 10.1186/1476-7120-6-62.
23. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, et al. Genetic Evaluation of Cardiomyopathy-A Heart Failure Society of America Practice Guideline. *J Card Fail*. 2018;24(5):281-302. doi: 10.1016/j.cardfail.2018.03.004.
24. Maurer MS, 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(11):1007-16. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.
25. Ribeiro Neto ML, Jellis CL, Joyce E, Callahan TD, Hachamovitch R, Culver DA. Update in Cardiac Sarcoidosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(11):1341-50. doi: 10.1513/AnnalsATS.201902-119CME.
26. Azevedo O, Gago MF, Miltenberger-Miltenyi G, Sousa N, Cunha D. Fabry Disease Therapy: State-of-the-Art and Current Challenges. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):206. doi: 10.3390/ijms22010206.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Fluxogramas para o Diagnóstico da Amiloidose Cardíaca: Como Aplicá-los na Prática?

Flowcharts for Diagnosis of Cardiac Amyloidosis: How to Apply Them in Practice?

Luis E. Rohde^{1,2,3} 

Departamento de Medicina Interna, FAMED-UFRGS,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Programa de Insuficiência Cardíaca Avançada do Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,² Porto Alegre, RS – Brasil

Núcleo de Insuficiência Cardíaca e Cardiomiopatias do Serviço de Cardiologia, Hospital Moinhos de Vento,³ Porto Alegre, RS – Brasil

Amiloidose cardíaca foi por muito tempo uma entidade negligenciada pela maioria dos médicos, sendo considerada doença rara e com limitadas opções de tratamento. Os recentes avanços diagnósticos e terapêuticos trouxeram uma visão renovada nas estratégias de avaliação das diferentes formas de amiloidose que potencialmente afetam o coração.^{1,2} Neste artigo realizamos uma reflexão crítica sobre a importância da suspeita diagnóstica precoce e do uso de algoritmos contemporâneos visando instrumentalizar o cardiologista para sua prática clínica.

Suspeita Diagnóstica

O maior obstáculo para o diagnóstico célere e apropriado de amiloidose cardíaca é a ausência de suspeição precoce em pacientes que apresentam sinais de alerta (“red flags”) que poderiam – ou deveriam – desencadear uma investigação. Este fenômeno fica claro quando se documenta que antes do diagnóstico definitivo de amiloidose ou de acometimento cardíaco por deposição amiloide, a investigação pode levar vários meses ou anos, envolvendo habitualmente muitos médicos de diferentes especialidades. Em estudo da Universidade de Toulouse, o retardo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico de amiloidose foi 8, 10 e 18 meses, respectivamente, para a amiloidose de cadeia leve (AL), amiloidose por deposição de transtirretina do tipo selvagem e amiloidose por deposição de transtirretina hereditária.³ De forma similar, o número de profissionais da saúde que cada paciente necessita consultar na sua “jornada” para o diagnóstico correto pode variar substancialmente. Em entrevista com pacientes e familiares de pacientes com amiloidose, predominantemente por deposição de cadeias leves, o diagnóstico não foi estabelecido durante o primeiro ano após o início de sintomas em mais de 1/3 dos entrevistados e o diagnóstico foi realizado apenas após a consulta com 5 médicos diferentes em 32% dos casos.⁴

Palavras-chave

Amiloidose Cardíaca; Insuficiência Cardíaca

Correspondência: Luis E. Rohde •

Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Av. Protásio Alves, 211. CEP: 90035-903, Santa Cecília, Porto Alegre, RS – Brasil.
E-mail: Rohde.le@gmail.com

Artigo recebido em 29/09/2021, revisado em 12/10/2021, aceito em 12/10/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210030>

É fundamental frisar que para uma doença caracterizada pelo depósito miocárdico continuado, mas em velocidade heterogênea, o retardo no diagnóstico pode ter implicações significativas do ponto de vista terapêutico e prognóstico. O cardiologista deve estar sempre atento a pistas que deveriam aumentar a suspeita clínica.⁵⁻⁸ Na prática, são sinais de alerta achados que sugerem deposição amiloide no sistema ósseo-tendíneo-muscular (síndrome do túnel do carpo, particularmente bilateral; estenose do canal lombar ou ruptura do tendão do bíceps) e acometimento neuropático periférico (sensitivo e motor), particularmente se associado com disfunção autonômica (hipotensão postural, gastroparesia e alterações de hábito intestinal). O eletrocardiograma de repouso – exame simples, barato, mas fundamental – pode dar indícios relevantes se identificar a presença de distúrbios do sistema de condução, surgimento de pseudo ondas Q ou identificação de baixa voltagem em paciente com sinais de aumento de espessuras parietais em outros exames de imagem. O cenário de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, particularmente no sexo masculino, em pacientes com idade avançada e com manifestações de comprometimento biventricular, deve aumentar o índice de suspeição para amiloidose cardíaca. Por fim, proteinúria no exame comum de urina, perda de função renal, macroglossia e o diagnóstico de estenose aórtica “baixo-fluxo e baixo-gradiente” – particularmente do tipo paradoxal – também podem ser indícios de amiloidose cardíaca.

Exames de Imagem Cardíaca Iniciais

A realização inicial de exames de imagem cardíaca é mandatória, mas qual exame deve ser solicitado não é consensual, sendo frequentemente recomendados o ecocardiograma transtorácico e/ou ressonância magnética cardíaca com avaliação de realce tardio. Sinais ecocardiográficos sugestivos são espessamento das paredes de ambos os ventrículos, que habitualmente não estão dilatados, espessamento valvular e derrame pericárdico. Sinal de alerta na ressonância cardíaca, além dos achados identificados na ecocardiografia, é a presença de realce tardio subendocárdico difuso. Na mensuração do *strain* longitudinal pelo ecocardiograma, a identificação de preservação relativa da deformação apical é achado sugestivo, mas não patognomônico de amiloidose cardíaca. Da mesma forma, a avaliação multiparamétrica na ressonância cardíaca identificando aumento do tempo T1 nativo e do volume extracelular podem ser indícios fortemente sugestivos de amiloidose cardíaca.⁹

Algoritmos e Fluxogramas Diagnósticos

Uma vez estabelecida a suspeita clínica de amiloidose cardíaca, o cardiologista – ou médico responsável – deve estabelecer uma estratégia racional de investigação. Diversos algoritmos e fluxogramas diagnósticos têm sido propostos com este objetivo. Nenhum dos esquemas propostos será perfeito para todos os pacientes, uma vez que existe grande variedade de apresentações clínicas iniciais, dependendo ainda do tipo de amiloidose em questão (por deposição de cadeia leve ou de transtirretina mutante ou selvagem). Muitos algoritmos (Figuras 1 e 2) sugerem que todos os pacientes suspeitos devam ser inicialmente rastreados apenas para discrasias plasmáticas (presença de proteínas monoclonais). A Sociedade Europeia de Cardiologia (Figura 3) propõe que se deva solicitar concomitantemente a cintilografia miocárdica com radiotraçador ósseo (^{99m}Tc -DPP/PYP/HMDP) e a partir da combinação dos resultados prosseguir nas definições diagnósticas. O recente posicionamento brasileiro sobre diagnóstico e tratamento de amiloidose cardíaca (Figura 4) separa claramente a rota hematológica e a rota

cardiológica de investigação, enfatizando que a suspeita de amiloidose AL deva ser considerada uma emergência médica, e que o cardiologista deva atuar em conjunto com o hematologista para encaminhamento acelerado dos trâmites diagnósticos e terapêuticos. Nosso posicionamento também recomenda realização de biópsia endomiocárdica em casos duvidosos e, frente ao achado de deposição amiloide cardíaca (coloração de vermelho Congo positivo), indica tipagem da proteína por espectroscopia de massa ou imuno-histoquímica.

Independentemente do algoritmo preconizado ou escolhido, alguns pontos e cenários na investigação da amiloidose cardíaca são centrais, merecem destaque e aparecem em quase todos os fluxogramas. Estes podem ser sumarizados em **10 regras cardinais** descritas abaixo:

1. Identificação de proteínas monoclonais. Devemos solicitar simultaneamente três exames com objetivo de aumentar a acurácia na identificação de proteínas monoclonais: (1) razão das cadeias livres kappa e lambda séricas e (2) imunofixação de proteínas séricas e (3) imunofixação de proteínas urinárias.

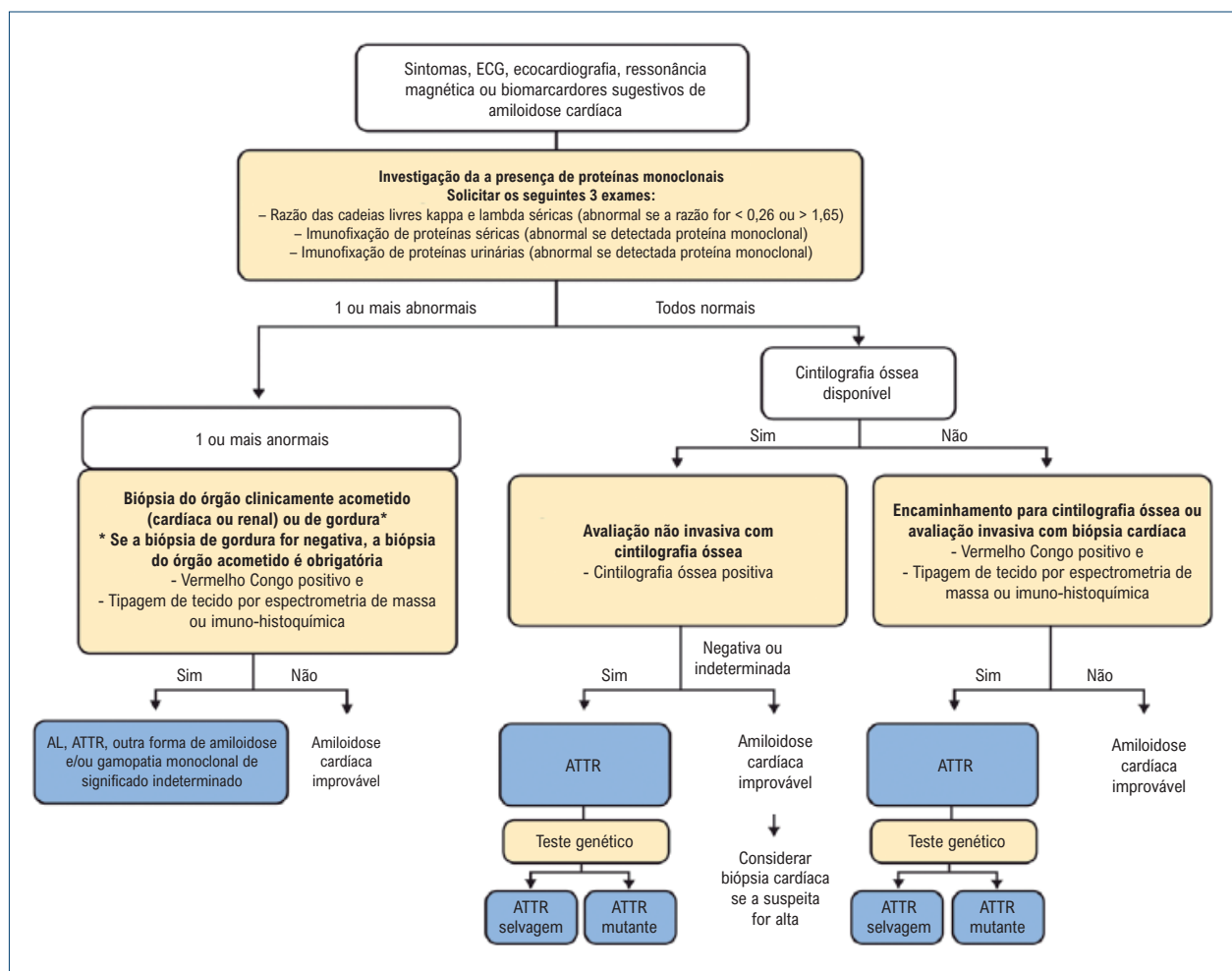


Figura 1 – Algoritmo diagnóstico de Painel de Especialistas Internacionais (2019)⁵

Ponto de Vista

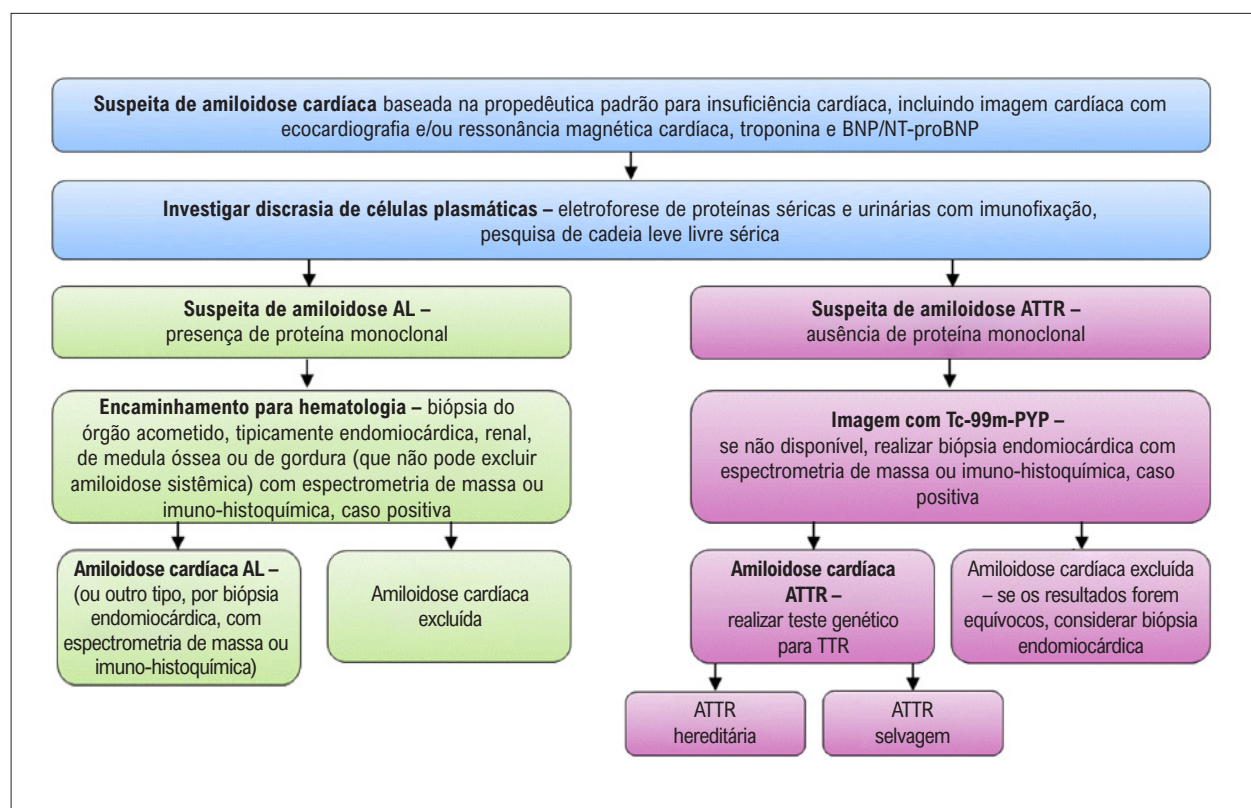


Figura 2 – Algoritmo diagnóstico das Sociedades Canadenses (2020)⁶

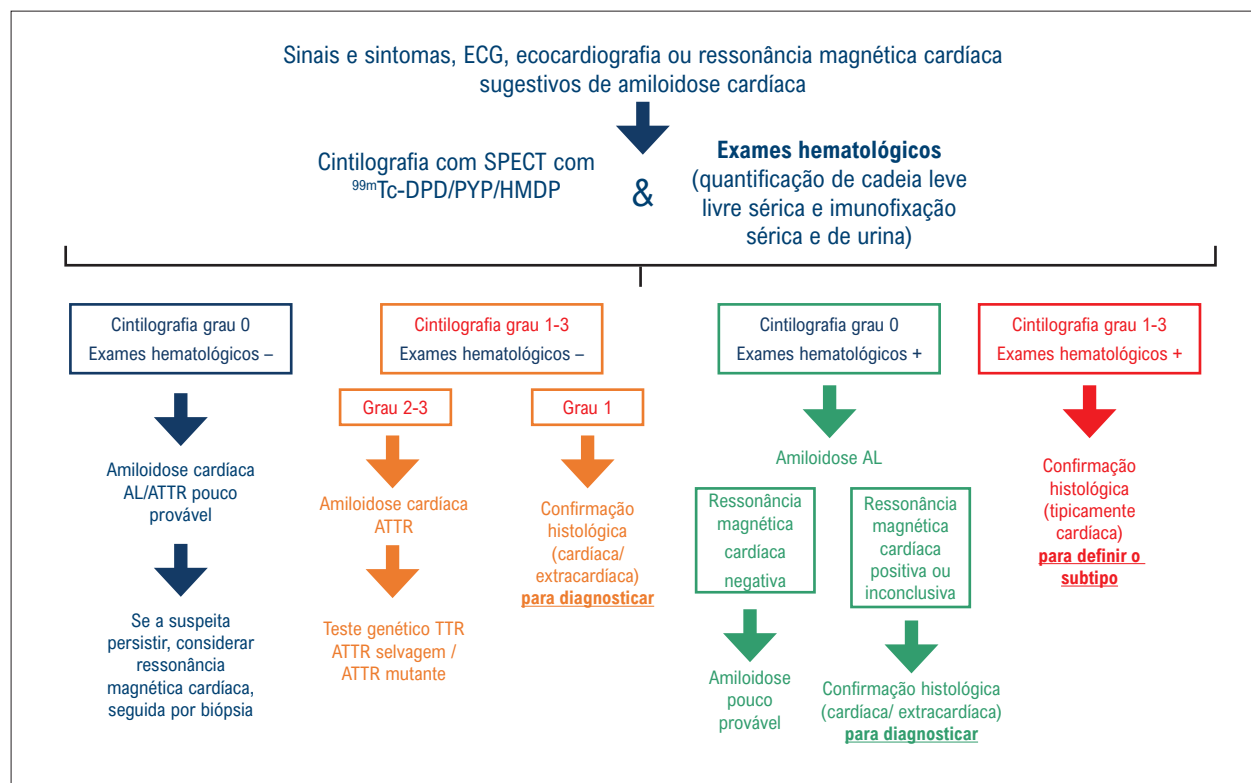


Figura 3 – Algoritmo diagnóstico do Grupo de Trabalho da Sociedade Europeia de Cardiologia (2021).⁷

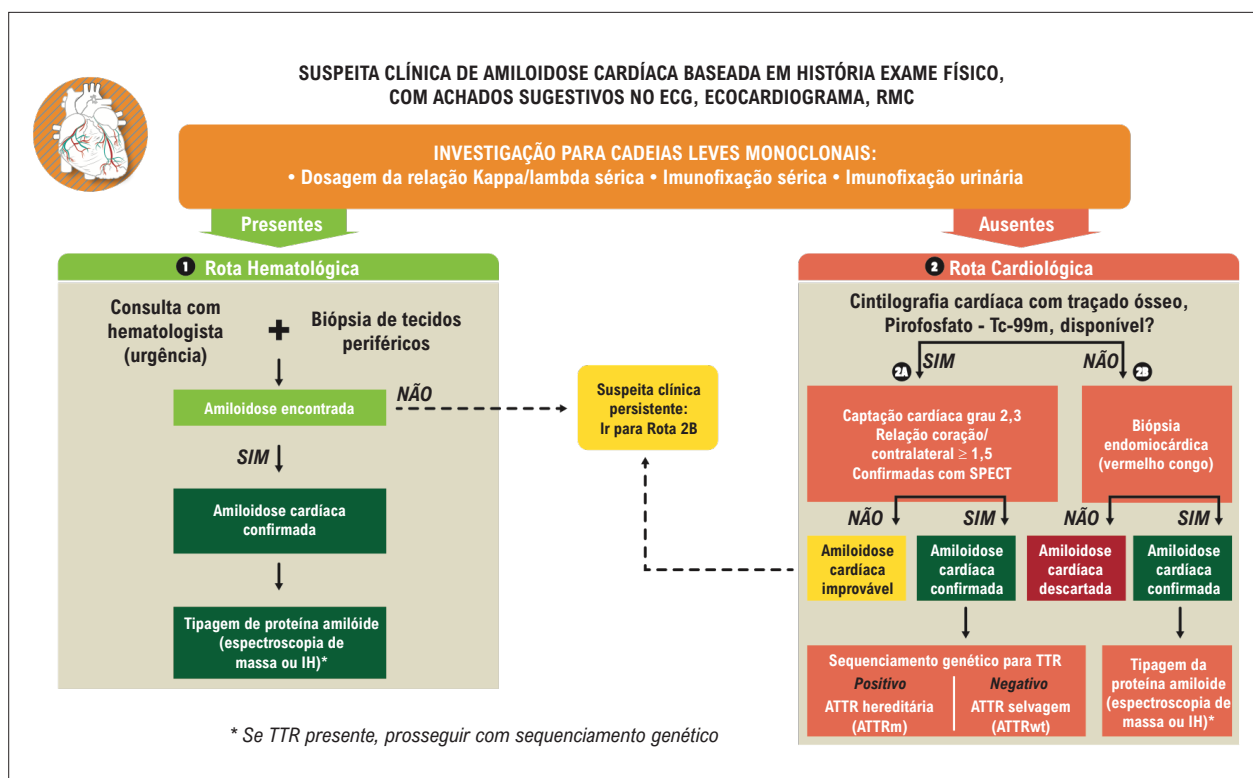


Figura 4 – Algoritmo diagnóstico do Departamento de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2021).⁸ ATTR: amiloidose transtirretina; RMC: ressonância magnética cardíaca; ECG: eletrocardiograma; TTR: transtirretina.

2. Rota hematológica. A presença de picos monoclonais no rastreamento hematológico em indivíduos suspeitos de acometimento cardíaco sugere a presença de amiloidose AL e o paciente deve prosseguir rapidamente na investigação com biópsias teciduais direcionadas para a apresentação clínica, podendo incluir coleta de material de medula óssea, tecido renal e miocárdico. O hematologista deve ser envolvido no processo de investigação.

3. Biópsia de gordura abdominal. A biópsia de gordura abdominal, exame frequentemente usado para o diagnóstico de amiloidose sistêmica, tem valor preditivo negativo inadequado para afastar o diagnóstico.

4. Diagnóstico de amiloidose sem necessidade de biópsia. O diagnóstico de amiloidose cardíaca por deposição de transtirretina, sem a necessidade de biópsia tecidual, pode ser alcançado com o emprego da cintilografia miocárdica com radiotraçador ósseo (o marcador disponível no Brasil é o pirofosfato ^{99m}Tc). Para isso, a captação do marcador deve ser de intensidade moderadamente ou marcadamente positiva (grau 2 ou 3 e/ou captação cardíaca versus contralateral > 1.5) e os três testes hematológicos devem demonstrar ausência de proteínas monoclonais.

5. Mutações do gene da transtirretina. Teste genéticos para avaliações de mutações relacionadas a fenótipos específicos (neurológico, cardíaco ou misto) são indicados para pacientes com diagnóstico de amiloidose cardíaca por deposição de transtirretina. Os resultados desta avaliação têm implicações na orientação de familiares e no aconselhamento genético.

6. Cintilografia alterada e presença de proteínas monoclonais. Percentual pequeno, mas não negligenciável de pacientes com amiloidose por deposição de cadeias leves, pode ter simultaneamente cintilografia miocárdica com radiotraçador ósseo com captação positiva no coração e testes hematológicos que identificam a presença de proteínas monoclonais.

7. Gamopatia monoclonal de significado incerto. Por outro lado, a simples identificação de uma proteína monoclonal não é diagnóstica de amiloidose AL. Além disso, gamopatia monoclonal de significado indeterminado também pode coexistir com amiloidose por deposição de transtirretina do tipo selvagem, especialmente em pacientes idosos.

8. Biópsia endomiocárdica. A coleta de tecido miocárdico pode ser fundamental em casos em que a suspeita clínica é alta e os resultados de exames são inconsistentes ou quando não se tem disponível a cintilografia miocárdica com radiotraçador ósseo.

9. Espectroscopia de massa e/ou imuno-histoquímica. Análise tecidual por espectrometria de massa e/ou imuno-histoquímica são exames pouco disponíveis, mas que devem ser utilizados em casos duvidosos ou com achados conflitantes durante a investigação, por permitir o diagnóstico definitivo e conseguir diferenciar o tipo de amiloide depositado.

10. Suspeita clínica, a pedra angular. As pistas diagnósticas podem aparecer de forma isolada e em momentos distintos na

Ponto de Vista

história natural da doença, acometendo sistemas corpóreos aparentemente sem relação. O cardiologista deve colocar a amiloidose no escopo de seus diagnósticos diferenciais, pois sem a suspeita clínica inicial, nenhum fluxograma ou algoritmo funcionará.

Conclusão

A amiloidose, uma entidade subdiagnosticada, com elevado risco de vida, por muito tempo foi considerada intratável. No entanto, a recente disponibilidade de terapias modificadoras do curso da doença renovou os esforços para aumentar a conscientização sobre os sintomas iniciais da doença e as avaliações que estão disponíveis para confirmar seu diagnóstico.¹⁰ Pistas clínicas (*red flags*) devem ser lembradas e envolvem manifestações de acometimento cardíaco, renal, tendíneo ou neurológico. O uso de fluxogramas diagnósticos é recomendado para auxiliar o médico na investigação de casos suspeitos, de forma sistemática, racional e ordenada. Esses algoritmos, entretanto, não são infalíveis, uma vez que a doença tem um espectro muito grande de apresentações clínicas, que podem variar substancialmente de acordo com a fase e o sistema em ocorre deposição amiloide.

Referências

1. Maurer MS, 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(11):1007-16. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.
2. Hanna M, Ruberg FL, Maurer MS, Dispenzieri A, Dorbala S, Falk RH, et al. Cardiac Scintigraphy with Technetium-99m-Labeled Bone-Seeking Tracers for Suspected Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(22):2851-62. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.022.
3. Dang D, Fournier P, Cariou E, Huart A, Ribes D, Cintas P, et al. Gateway and Journey of Patients with Cardiac Amyloidosis. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2418-30. doi: 10.1002/ehf2.12793.
4. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, Guthrie S, Merlini G. Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther*. 2015;32(10):920-8. doi: 10.1007/s12325-015-0250-0.
5. 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. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075.
6. Fine NM, Davis MK, Anderson K, Delgado DH, Giraldeau G, Kitchlu A, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society Joint Position Statement on the Evaluation and Management of Patients with Cardiac Amyloidosis. *Can J Cardiol*. 2020;36(3):322-34. doi: 10.1016/j.cjca.2019.12.034.
7. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis: A Position Statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1554-68. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072.
8. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia EB, Rohde LEP, et al. Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca – 2021. *Arq. Bras. Cardiol*. 2021;117(3):561-98. doi: 10.36660/abc.20210718.
9. Banyersad SM, Fontana M, Maestrini V, Sado DM, Captur G, Petrie A, et al. T1 Mapping and Survival in Systemic Light-Chain Amyloidosis. *Eur Heart J*. 2015;36(4):244-51. doi: 10.1093/eurheartj/ehu444.
10. Gertz M, Adams D, Ando Y, Beirão JM, Bokhari S, Coelho T, et al. Avoiding Misdiagnosis: Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Amyloidosis for the General Practitioner. *BMC Fam Pract*. 2020;21(1):198. doi: 10.1186/s12875-020-01252-4.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Rohde LE.

Potencial Conflito de Interesse

Luis E. Rohde participou em atividades de Consultoria, Advisory Board ou Palestras com Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Merck, Novartis e Pfizer

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Terapias Modificadoras de Doenças para Cardiomiopatia Amilóide por Transtirretina

Disease Modifying Therapies for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

Ariane Vieira Scarlatelli Macedo,^{1,2} Fáblio Fernandes,³ Renato Delascio Lopes,^{1,4}

Brazilian Clinical Research Institute (BCRI),¹ São Paulo, SP - Brasil

Santa Casa de São Paulo,² São Paulo, SP - Brasil

Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da USP,³ São Paulo, SP - Brasil

Duke Clinical Research Institute, Duke University Medical Center,⁴ Durham, NC - EUA

A transtirretina (TTR) é uma proteína tetramérica sintetizada essencialmente pelo fígado. As moléculas de TTR podem se dobrar incorretamente e se armazenar como fibrilas amilóides no coração e em outros órgãos, levando à amiloidose relacionada a TTR (ATTR).¹ A ATTR pode seguir a deposição de ATTR hereditária (ATTRv), que era anteriormente conhecido como ATTR mutante, ou ATTR de tipo selvagem (ATTRwt).¹ A ATTR é uma doença subdiagnosticada, bem como um determinante crucial de morbimortalidade.² O acometimento cardíaco é comum na ATTR, levando à cardiomiopatia por transtirretina (ATTR-CA). A ATTR-CA é um distúrbio progressivo e os pacientes acabam desenvolvendo insuficiência cardíaca, arritmias e distúrbios de condução cardíaca, resultando em diminuição da capacidade funcional, redução da qualidade de vida e morte.³ Até recentemente, o tratamento de ATTR-CA era limitado ao tratamento dos sintomas e complicações, porém o desenvolvimento de novas terapias específicas que retardam ou interrompem o progresso da cardiomiopatia tem modificado positivamente os desfechos.⁴ Esses tratamentos específicos atuam por meio de inibição da síntese de TTR (inotersen ou patisiran); estabilização do tetrâmero (diflunisal, tafamidis ou acoramidis [AG10]); inibição e interrupção da agregação do oligômero (epigallocatequina-3-galato); e degradação e reabsorção de fibras amilóides (ácido doxiciclina-tauroursodesoxicólico [TUDCA] ou ácido doxiciclina-ursodeoxicólico [UDCA]).⁴

Em pacientes com ATTR-CA, seja ATTRv ou ATTRwt, tafamidis é considerado o agente de escolha devido ao benefício clínico comprovado em desfechos cardiovasculares.⁵ Tafamidis é um estabilizador de TTR cinético que se liga aos locais de ligação de tiroxina desocupados da TTR tetramérica e bloqueia a cascata amiloidogênica.⁶ Foi adotada pela primeira vez para o tratamento da polineuropatia ATTRv sintomática e é a única terapia aprovada com eficácia para tratar a ATTR-CA.⁵ A recomendação é essencialmente baseada nos resultados de um ensaio clínico

randomizado (ECR) de fase III de larga escala e bem projetado, o ATTR-ACT.⁷ Neste estudo, tafamidis (20 e 80 mg, *pooled*) demonstrou um declínio na mortalidade por todas as causas e na hospitalização relacionada a doenças cardiovasculares, diminuição do declínio no teste de caminhada de 6 minutos, deterioração mais lenta da qualidade de vida e uma menor elevação no NT-PROBNP em pacientes com ATTRwt ou ATTRv CA, comprovada por biópsia, com insuficiência cardíaca e classe NYHA I a III em 30 meses. O perfil de segurança foi semelhante ao do placebo e os indivíduos com classes I e II da NYHA obtiveram benefício mais significativo.⁷ O ATTR-ACT não foi desenhado para avaliar uma dose específica; porém, análises adicionais do ATTR-ACT e seu estudo de extensão de longo prazo apoiam o tafamidis 80 mg como a dose ideal a ser usada na prática clínica.⁸

Outros medicamentos com capacidade de estabilização da ttr já foram testados, mas, diferentemente de tafamidis, ainda não foram aprovados para o tratamento de ATTR-CA.⁵ O diflunisal é um antiinflamatório não esteroide (AINE) com atributos estabilizadores da TTR. Os estudos sobre diflunisal são todos não comparativos, pequenos e não ECRs, incluindo quase exclusivamente pacientes com ATTRv, com desfechos cardiovasculares exploratórios limitados a biomarcadores cardiovasculares e parâmetros ecocardiográficos.⁹ Embora esses potenciais efeitos benéficos tenham sido descritos, eventos adversos associados a AINEs podem impedir seu uso em pacientes com insuficiência cardíaca.³

AG10 é um estabilizador de TTR de pequenas moléculas altamente seletivo. Os estudos de fase I e II exibiram um bom perfil de toxicidade e estabilização de ambos os tipos de TTR.¹⁰ O AG10 não pode ser indicado no momento para ATTR-CA, pois o único estudo de AG10 teve uma curta duração de 1 mês e os desfechos cardiovasculares são apenas exploratórios e restritos a biomarcadores cardíacos.¹⁰ Um estudo de fase III para avaliar AG10 em comparação com placebo em indivíduos com ATTR-CA sintomática está em andamento. O estudo ATTRIBUTE-CM avalia o AG10 em pacientes com ATTRwt ou ATTRv-CA e os desfechos primários são as mudanças no teste de caminhada de 6 minutos da linha de base em 12 meses, na mortalidade por todas as causas e nas hospitalizações cardiovasculares em 30 meses (ClinicalTrials.gov Identificador: NCT03860935).

Ultimamente, agentes capazes de silenciar o gene TTR e reduzir consideravelmente a concentração de TTR circulante passaram a fazer parte da prática clínica.³ Estes agentes especificamente degradam o mRNA de TTR no núcleo (inotersen) ou no citoplasma (patisiran).^{11,12}

Palavras-chave

Amiloidose; Amiloidose Cardíaca; Tratamento; TTR, Transtirretina

Correspondência: Renato D. Lopes •

Duke Clinical Research Institute. P.O. Box 17969, Durham, NC 27715 – USA
E-mail: renato.lopes@duke.edu

Artigo recebido em 12/10/2021, revisado em 29/10/2021, aceito em 01/11/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210034>

Ambos os agentes foram aceitos para o tratamento da polineuropatia ATTRv após a comprovação de sua eficácia em ECRs neurológicos. Patisiran é um medicamento promissor para pacientes com ATTR-CA com base em uma análise de subgrupo de um ECR duplo-cego de fase III, o APOLLO^{11,13,14} que sugeriu que a terapia com patisiran fosse associada a um declínio na mortalidade e na hospitalização, bem como uma diminuição no NT-proBNP e na espessura da parede do ventrículo esquerdo, sem eventos adversos significativos. Em contraste, o inotersen não conseguiu demonstrar diferenças significativas nas variáveis ecocardiográficas em comparação com o placebo em pacientes com ATTRv e doença cardíaca no ensaio neurológico.¹² No entanto, um pequeno estudo *open-label* mostrou estabilização dos parâmetros cardíacos na maioria dos pacientes com ATTRv ou ATTRwt, seguidos por até 3 anos.^{15,16}

Os possíveis benefícios do patisiran em pacientes com ATTR-CA estão atualmente sendo pesquisados no ECR fase III, APOLLO-B (ClinicalTrials.gov Identificador: NCT03997383) que está avaliando patisiran em pacientes com ATTR-CA (ATTRwt ou ATTRv), considerando um teste de caminhada de 6 minutos como o desfecho primário e os desfechos de morte e hospitalização como desfechos secundários em 12 meses. Os ensaios de fase III com novas moléculas de silenciamento de genes estão em andamento. O estudo HELIOS-B (ClinicalTrials.gov Identificador: NCT04153149) avalia o agente de interferência de RNA, vutrisiran, com a conveniência de uma administração subcutânea a cada 3 meses, em pacientes com ATTRwt ou ATTRv CA. O desfecho primário é composto de mortalidade por todas as causas e hospitalizações cardiovasculares recorrentes em 30 meses. O ensaio CARDIO-TTRansform (ClinicalTrials.gov Identificador: NCT04136171) avalia diferentes oligonucleotídeos *antisense*, AKCEA-TTR-LRX, com o conforto de uma menor frequência de administração (a cada 4 semanas). Este estudo também incluirá pacientes com ATTRwt ou ATTRv CA, o desfecho primário sendo a mortalidade cardiovascular e eventos clínicos em 120 semanas.

Outra alternativa potencial para o silenciamento de gene focada no mRNA é o uso de repetições palindrômicas curtas regularmente espaçadas agrupadas e sistema de endonuclease Cas9 associado (CRISPR-Cas9) para obter edição de gene in vivo. NTLA-2001 é uma nova terapia de edição de genes in vivo baseada em CRISPR-Cas9, administrada por infusão intravenosa, que visa editar TTR em hepatócitos, levando a uma diminuição na produção de TTR de tipo selvagem e mutante após uma única administração.¹⁷ Em pacientes com ATTRv com polineuropatia, o tratamento com NTLA-2001 foi associado a reduções sustentadas na concentração sérica da proteína TTR no dia 28 (87% no grupo que recebeu uma dose de 0,3 mg por quilograma).¹⁷

Moléculas adicionais estão sendo examinadas para inibir a agregação e ruptura do oligômero (epigallocatequina-3-galato), acelerar a depuração e eliminar os depósitos cardíacos existentes (TUDCA). Embora um benefício pequeno, mas significativo, tenha sido encontrado nos parâmetros de ressonância magnética cardíaca, como massa ventricular esquerda e T1 nativo em pacientes com ATTR-CA tratados com epigallocatequina-3-galato (extrato de chá verde), esses efeitos devem ser amplamente avaliados, pois eles baseiam-se em estudos pequenos não comparativos e não randomizados e de braço único.¹⁸⁻²⁰

O composto de doxiciclina e ácido biliar tauroursodesoxicólico (TUDCA) foi investigado em estudos de fase II, com resultados variáveis e um perfil de efeitos colaterais adversos.^{21,22} Neste momento, a ausência de evidências e a presença de efeitos colaterais não permitem a sua utilização na prática clínica. Um ensaio clínico de fase III avaliando a doxiciclina e TUDCA em pacientes com ATTR-CM também está em andamento e lançará luz sobre a sua utilidade (ClinicalTrials.gov Identificador: NCT03481972).

Finalmente, outras investigações de fase inicial estão em andamento com anticorpos monoclonais que promovem a remoção de depósitos (ClinicalTrials.gov Identificadores: NCT03336580 e NCT04360434).

Apesar da ampla investigação em andamento, ainda há uma lacuna de dados sobre subgrupos de pacientes que têm sido excluídos dos estudos, como pacientes que manifestam ATTR-CA após transplante de fígado, pacientes com ATTR-CA com insuficiência cardíaca avançada (NYHA classe IV) e pacientes com ATTR com mais de 90 anos de idade. Além disso, é necessário avaliar se a associação de tratamentos com mecanismos distintos de ação poderia melhorar os desfechos em pacientes com ATTR-CA.⁵

Conforme demonstrado, este é um campo de pesquisa em crescimento, com muitos ECRs em andamento e é provável que seus resultados mudem o paradigma do tratamento de ATTR-CA. Nosso principal objetivo continua sendo encontrar a melhor terapia ou combinação de terapias para cada paciente com ATTR-CA, otimizando a eficácia e minimizando os efeitos colaterais.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados; Redação do manuscrito; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Macedo AVS, Fernandes F, Lopes RD.

Potencial Conflito de Interesse

Dra. Ariane Vieira Scarlatelli Macedo - Honorários como palestrante para Pfizer, Novartis, Bayer, Ferring, Astra Zeneca, Janssen. Dr. Fábio Fernandes - Honorários como palestrantes para Pfizer e Alnylan. Dr. Renato D. Lopes - Não há conflitos de interesses.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Saelices L, Johnson LM, Liang WY, Sawaya MR, Cascio D, Ruchala P, et al. Uncovering the Mechanism of Aggregation of Human Transthyretin. *J Biol Chem*. 2015;290(48):28932-43. doi: 10.1074/jbc.M115.659912.
2. 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. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075.
3. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis: A Position Statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1554-68. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072.
4. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia EB, Rohde LEP, et al. Position Statement on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis – 2021. *Arq. Bras. Cardiol*. 2021;117(3):561-98. doi: 10.36660/abc.20210718.
5. Marques N, Azevedo O, Almeida AR, Bento D, Cruz I, Correia E, et al. Specific Therapy for Transthyretin Cardiac Amyloidosis: A Systematic Literature Review and Evidence-Based Recommendations. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(19):e016614. doi: 10.1161/JAHA.120.016614.
6. Mirov GJ, Lai Z, Lashuel HA, Peterson SA, Strang C, Kelly JW. Inhibiting Transthyretin Amyloid Fibril Formation via Protein Stabilization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(26):15051-6. doi: 10.1073/pnas.93.26.15051.
7. Maurer MS, 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(11):1007-16. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.
8. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, et al. Efficacy and Safety of Tafamidis Doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and Long-Term Extension Study. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(2):277-85. doi: 10.1002/ehf.2027.
9. Sekijima Y, Tojo K, Morita H, Koyama J, Ikeda S. Safety and Efficacy of Long-Term Diflunisal Administration in Hereditary Transthyretin (ATTR) Amyloidosis. *Amyloid*. 2015;22(2):79-83. doi: 10.3109/13506129.2014.997872.
10. Judge DP, Heitner SB, Falk RH, Maurer MS, Shah SJ, Witteles RM, et al. Transthyretin Stabilization by AG10 in Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(3):285-95. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.012.
11. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1716153.
12. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1716793.
13. 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(4):431-43. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035831.
14. Minamisawa M, Claggett B, Adams D, Kristen AV, Merlini G, Slama MS, et al. Association of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, With Regional Left Ventricular Myocardial Strain in Hereditary Transthyretin Amyloidosis: The APOLLO Study. *JAMA Cardiol*. 2019;4(5):466-72. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0849.
15. 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(4):219-25. doi: 10.1080/13506129.2017.1374946.
16. Dasgupta NR, Rissing SM, Smith J, Jung J, Benson MD. Inotersen Therapy of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Amyloid*. 2020;27(1):52-8. doi: 10.1080/13506129.2019.1685487.
17. Gillmore JD, Gane E, Taubel J, Kao J, Fontana M, Maitland ML, et al. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021;385(6):493-502. doi: 10.1056/NEJMoa2107454.
18. Kristen AV, Lehrke S, Buss S, Mereles D, Steen H, Ehlermann P, et al. Green Tea Halts Progression of Cardiac Transthyretin Amyloidosis: An Observational Report. *Clin Res Cardiol*. 2012;101(10):805-13. doi: 10.1007/s00392-012-0463-z.
19. Aus Dem Siepen F, Buss SJ, Andre F, Seitz S, Giannitsis E, Steen H, et al. Extracellular Remodeling in Patients with Wild-Type Amyloidosis Consuming Epigallocatechin-3-Gallate: Preliminary Results of T1 Mapping by Cardiac Magnetic Resonance Imaging in a Small Single Center Study. *Clin Res Cardiol*. 2015;104(8):640-7. doi: 10.1007/s00392-015-0826-3.
20. Aus Dem Siepen F, Bauer R, Aurich M, Buss SJ, Steen H, Altland K, et al. Green Tea Extract as a Treatment for Patients with Wild-Type Transthyretin Amyloidosis: An Observational Study. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:6319-25. doi: 10.2147/DDDT.S96893.
21. Obici L, Cortese A, Lozza A, Lucchetti J, Gobbi M, Palladini G, et al. Doxycycline Plus Tauroursodeoxycholic Acid for Transthyretin Amyloidosis: A Phase II Study. *Amyloid*. 2012;19(Suppl 1):34-6. doi: 10.3109/13506129.2012.678508.
22. Wixner J, Pilebro B, Lundgren HE, Olsson M, Anan I. Effect of Doxycycline and Ursodeoxycholic Acid on Transthyretin Amyloidosis. *Amyloid*. 2017;24(Suppl 1):78-9. doi: 10.1080/13506129.2016.1269739.



Indicações de Anticoagulação na Amiloidose Cardíaca

Indications for Anticoagulation in Cardiac Amyloidosis

Marcelo Westerlund Montera ^{ID}

Hospital Pró Cardíaco, Centro de Insuficiência Cardíaca, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Na amiloidose cardíaca, o infiltrado amiloide a nível atrial promove dilatação e disfunção contrátil atrial e maior prevalência de fibrilação atrial que, associados à disfunção diastólica e sistólica ventricular, favorecem a estase sanguínea e ao consequente desenvolvimento de trombo intra-atrial (TIA) e de eventos cardioembólicos.

Em estudo de 116 autopsias de pacientes com amiloidose cardíaca, realizado na Mayo Clinic, foi demonstrada a presença de TIA em 33% dos corações, sendo a prevalência significativamente maior nos portadores da forma AL de amiloidose quando comparada a outras formas de amiloidose (56% vs 16%, $p < 0,001$).¹

Na avaliação de 324 pacientes com amiloidose cardíaca por ressonância magnética cardíaca, encontramos uma prevalência de TIA de 6,2%, sendo 90% localizada no apêndice atrial. Entre os pacientes, 70% apresentavam fibrilação atrial e 30% em ritmo sinusal, com uma prevalência semelhante de TIA nas formas AL (5,2%) e ATTR (7,2%).^{2,3}

As alterações morfológicas e funcionais ocasionadas pelo infiltrado amiloide atrial favorecem o desenvolvimento de fibrilação atrial, com uma prevalência que varia de 29% a 60% de acordo com o população, sendo mais prevalente na forma ATTR, por ser uma população mais idosa. A presença de fibrilação atrial impõe um alto risco para desenvolvimento de TIA e acidente vascular cerebral, principalmente nos pacientes com a forma AL de amiloidose.⁴

Cerca de 20% a 30% dos pacientes que apresentam TIA estão em ritmo sinusal, como também 27% dos pacientes com evento isquêmico cerebral.^{3,5}

O provável mecanismo responsável pelo desenvolvimento de evento trombótico e tromboembolismo em pacientes em ritmo sinusal, seriam a presença de miopatia atrial por infiltrado amiloide e pressões de enchimento ventricular elevadas, que induzem a disfunção da mecânica contrátil atrial, e favorecem a estase sanguínea e a formação de TIA.⁵⁻⁷

Através de análise de regressão logística, foram identificados vários fatores que estão relacionados com maior predisposição de TIA e de eventos de tromboembolismo

como disfunção sistólica biventricular, padrão restritivo de disfunção diastólica, dilatação atrial, grau de infiltrado amiloide atrial e níveis elevados de NT-proBNP. Na presença destes fatores, devemos realizar uma avaliação particularizada quanto ao possível benefício de anticoagulação para a prevenção de eventos cardioembólicos.²

Os pacientes com amiloidose cardíaca que apresentam TIA ou fibrilação atrial, tem absoluta indicação de tratamento com anticoagulação, em decorrência dos benefícios na redução de eventos tromboembólicos e da melhora de sobrevida.⁸

Os novos anticoagulantes e cumarínico apresentam benefícios semelhantes na redução de acidente vascular cerebral e aumento da sobrevida e quanto à incidência de eventos hemorrágicos. Os pacientes em uso de cumarínico, cerca de 55% a 68%, apresentam dificuldades em alcançar o alvo terapêutico estável do razão normalizada internacional, principalmente na população idosa, o que devemos levar em consideração na tomada de decisão quanto à escolha dos novos anticoagulantes como alternativa para a anticoagulação.⁹⁻¹¹

Embora a anticoagulação nos pacientes com amiloidose esteja associada a um maior risco de eventos hemorrágicos em decorrência da angiopatia amiloide, especialmente em pacientes com a forma ATTR, que apresentam risco de hemorragia intracraniana, este risco não se sobrepõe aos benefícios da prevenção de eventos tromboembólicos, portanto, a anticoagulação deve ser feita quando indicada.¹²⁻¹³

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Montera MW.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Palavras-chave

Amiloidose Cardíaca; Trombose Intracardíaca; Anticoagulação; Prevenção de Acidente Vascular Cerebral.

Correspondência: Marcelo Montera •

Rua Redentor, 111/301. CEP: 22421030, Ipanema, Rio de Janeiro, RJ - Brasil.

E-mail: mmontera@uol.com.br

Artigo recebido em 04/10/2021, revisado em 15/10/2021, aceito em 15/10/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210032>

Referências

1. Cannistraro RJ, Meschia JF. The Clinical Dilemma of Anticoagulation Use in Patients with Cerebral Amyloid Angiopathy and Atrial Fibrillation. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(11):106. doi: 10.1007/s11886-018-1052-1.
2. 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):1733-4. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.035.
3. 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(21):2420-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.6977636.
4. Zubkov AY, Rabinstein AA, Dispenzieri A, Wijdicks EF. Primary Systemic Amyloidosis with Ischemic Stroke as a Presenting Complication. *Neurology.* 2007;69(11):1136-41. doi: 10.1212/01.wnl.0000276951.39112.2b.
5. Cappelli F, Tini G, Russo D, Emdin M, Del Franco A, Vergaro G, et al. Arterial Thrombo-Embolic Events in Cardiac Amyloidosis: A Look Beyond Atrial Fibrillation. *Amyloid.* 2021;28(1):12-8. doi: 10.1080/13506129.2020.1798922.
6. Dubrey S, Pollak A, Skinner M, Falk RH. Atrial Thrombi Occurring During Sinus Rhythm in Cardiac Amyloidosis: Evidence for Atrial Electromechanical Dissociation. *Br Heart J.* 1995;74(5):541-4. doi: 10.1136/hrt.74.5.541.
7. Roudaut R, Pepin C, Marazanof M, Bonnet J. Systemic embolism and thrombosis of the left atrium in a patient in sinus rhythm with cardiac amyloidosis. *Ann Cardiol Angeiol.* 1996;45(3):119-21.
8. Feng D, Syed IS, Martinez M, Oh JK, Jaffe AS, Grogan M, et al. Intracardiac Thrombosis and Anticoagulation Therapy in Cardiac Amyloidosis. *Circulation.* 2009;119(18):2490-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.785014.
9. Mitrani LR, Santos J, Driggin E, Kogan R, Helmke S, Goldsmith J, et al. Anticoagulation with Warfarin Compared to Novel Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation in Adults with Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Comparison of Thromboembolic Events and Major Bleeding. *Amyloid.* 2021;28(1):30-4. doi: 10.1080/13506129.2020.1810010.
10. Rohla M, Weiss TW, Pecun L, Patti G, Siller-Matula JM, Schnabel RB, et al. Risk Factors for Thromboembolic and Bleeding Events in Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation: The Prospective, Multicentre Observational Prevention of Thromboembolic Events - European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *BMJ Open.* 2019;9(3):e022478. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022478.
11. Agarwal S, Hachamovitch R, Menon V. Current Trial-Associated Outcomes with Warfarin in Prevention of Stroke in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Arch Intern Med.* 2012;172(8):623-31. doi: 10.1001/archinternmed.2012.121.
12. Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW Jr. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2012;157(11):796-807. doi: 10.7326/0003-4819-157-10-201211200-00532.
13. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Previous Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Stroke.* 2012;43(12):3298-304. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.673558.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Síncope de Repetição: Cenário Inicial de Apresentação da Amiloidose por Transtirretina. Benefícios do Tratamento Modificador da Doença

Recurrent Syncope: Initial Presentation of Transthyretin Amyloidosis. Benefits of Disease-Modifying Treatment

Edileide de Barros Correia,¹ Larissa Ventura Ribeiro Bruscky,¹ Berenice Cataldo Oliveira Valério,¹ Ana Cristina de Souza Murta,¹ Fabiano Castro Albrecht,¹ Ibraim Masciarelli Francisco Pinto,¹ Paola Emanuela Poggio Smanio¹

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Centro de Amiloidose Cardíaca,¹ São Paulo, SP – Brasil

Introdução

Síncope é um sintoma que pode ocorrer em corações normais, como também pode ter múltiplas causas, tanto cardíacas, como neurológicas.¹ Não é frequentemente relatada como manifestação inicial da amiloidose cardíaca, mas quando ocorre pode ser determinada por bloqueios atrioventriculares acentuados, taquiarritmias ventriculares ou, como descreveremos no caso a seguir, por disfunção autonômica e hipotensão arterial postural.² O objetivo deste estudo foi descrever o caso de um paciente portador de amiloidose cardíaca por transtirretina (TTR) com a mutação Val50Met, historicamente conhecida como Val30Met, com quadro de síncope como apresentação clínica inicial.

Relato de Caso

JLS, 63 anos, masculino, branco, ourives, natural da Bahia e procedente de São Paulo, com quadro de síncope de repetição 2 anos antes do primeiro atendimento no pronto socorro. Eram precedidas por sensações de calor e escurecimento visual, com recuperação rápida, sem liberação esfinteriana ou traumas, que aconteciam imediatamente após parar de fazer uma caminhada. Também referia sensação de peso precordial aos esforços habituais, aliviada após um minuto de repouso, perda ponderal de 15 kg nos últimos 6 meses e disfunção erétil há 2 anos. Negava comorbidades ou uso de medicações. Refere história familiar paterna de insuficiência cardíaca sem etiologia definida.

Exame físico sem alterações significativas, frequência cardíaca (FC) de 67 bpm e pressão arterial de 110/70 mmHg (deitado) e 90/50 mmHg (em pé). Exames laboratoriais com NT-proBNP de 898. Eletrocardiograma evidenciava ritmo sinusal, área inativa em parede inferior, baixa progressão de onda r de V1-V3. Holter sem alterações, com FC média de 75 bpm, mínima de 63 bpm e máxima de 104 bpm.

Palavras-chave

Amiloidose Familiar; Cardiomiopatia Restritiva; Síncope; Disautonomias Primárias.

Correspondência: Edileide de Barros Correia •

Avenida Dante Pazzanese, 500. CEP 04012-909, Ibirapuera, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: edileide.barros@dantepazzanese.org.br

Artigo recebido em 06/09/2021, revisado em 24/09/2021, aceito em 24/09/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210014>

Teste ergométrico com comportamento deprimido da FC (déficit cronotrópico 58% e índice cronotrópico de 0,18). Observada queda patológica da pressão arterial sistólica no esforço com elevação paradoxal na recuperação e normal da diastólica, extrassístoles supraventriculares polimórficas isoladas e raras. Doppler de carótidas, tomografia de crânio e cintilografia miocárdica com MIBI sem alterações.

Tilt test realizado em protocolo passivo sem sensibilização, evidenciando déficit cronotrópico (ausência de incremento da FC após inclinação) com hipotensão postural 3 minutos após a inclinação (assintomático) e pré-síncope 5 minutos após a inclinação, com queda importante da pressão arterial, sem alterações da FC, configurando resposta de hipotensão postural. (Figura 1) Ecocardiograma com função sistólica biventricular preservada, disfunção diastólica de grau I, cavidades cardíacas com dimensões normais, aumento difuso da espessura miocárdica do ventrículo esquerdo, (septo 17 mm e parede posterior de 13 mm) e do ventrículo direito, ausência de hipertensão arterial pulmonar. Strain global de 15,1% com maior redução nos segmentos médios e basais inferior, lateral, anterior e infero-septal. Derrame pericárdico discreto, maior lâmina de 4 mm (Tabela 1). Ressonância magnética cardíaca com realce tardio padrão não-coronariano, semi-circunferencial endocárdico, nas porções basal e média (poupando o segmento inferolateral) e circunferencial na porção apical do ventrículo esquerdo, também envolvendo ventrículo direito, átrios e septo interatrial.

Exames laboratoriais negativos para amiloidose de cadeias leves, com relação kappa/lambda 1,1 (valor de referência: 0,26 a 1,65). Imunofluorescência de soro e urina sem pico monoclonal. Dosagem da enzima alfa-galactosidase A = 6,26, excluindo-se doença de Fabry. Cintilografia com pirofosfato marcado com tecnécio-99m para pesquisa de amiloidose com grau 3 e relação HTE/HTD 2,0.

Na avaliação neurológica referiu sintomas de disfagia, constipação, disfonia, tosse, dores em membros inferiores, fraqueza muscular em pernas e mãos, perda de peso, olhos vermelhos e disfunção erétil. Exame neurológico evidenciou tetraparesia sensitivo-motora de predomínio distal, atrofia de músculos distais, com força proximal preservada com fâneros diminuídos na região distal dos membros inferiores. Anestesia distal membros inferiores e superiores para estímulos dolorosos, alteração cinética postural, arreflexia, marcha talonante, redução da sensibilidade profunda. Conclusão: polineuropatia amiloidótica familiar estágio I. Eletroneuromiografia com polineuropatia periférica crônica, sensitivo-motora acometendo membros inferiores, de padrão primariamente axonal, com total degeneração das fibras

nervosas sensitivas, moderada a acentuada degeneração das fibras nervosas motoras, e sinais de reinervação crônica.

Estudo genético evidenciou a mutação Val50Met, confirmando o diagnóstico de amiloidose cardíaca TTR hereditária com comprometimento neurológico estágio I. Foi então iniciado tratamento com tafamidis 20 mg em 08 de novembro de 2019 associado a fludrocortisona 0,1 mg/dia. Paciente evoluiu sem novas queixas de síncope após orientação de ingestão maior de líquidos, exercícios posturais e fisioterapia e sem nenhum sintoma cardiológico. Na data de 13 de agosto de 2021 apresentou sintomas de dispneia e ao exame físico foram observados sinais de congestão visceral. Nesta avaliação, foi suspensa a fludrocortisona e prescrito 40 mg por dia de furosemida. O paciente perdeu 4 kg e voltou a apresentar síncope de repetição, inclusive apresentou uma síncope ao se levantar do consultório médico. Foi novamente reintroduzida a fludrocortisona e suspenso o diurético e o paciente voltou a ficar assintomático.

Níveis séricos de NT-proBNP apresentaram uma elevação ao longo do tempo após introdução do tafamidis, passando do valor inicial de 898 para 1823, e o ecocardiograma de 30 de agosto de 2021 revelou preservação da função sistólica, discreto aumento da espessura de paredes (19 mm), aumento do grau de disfunção diastólica, grau I (anteriormente) para II e mantendo o grau de alteração do strain longitudinal global. (Tabela 1)

Discussão

A apresentação inicial de síncope de repetição não é um cenário comum de diagnóstico de cardiomiopatia amiloidótica.³ Entre as causas de síncope por cardiomiopatia, bloqueios atrioventriculares e taquiarritmias ventriculares são causas comuns. Neste paciente, estas causas foram descartadas

e o tilt test foi conclusivo para diagnóstico de hipotensão postural por disautonomia, portanto acometimento do sistema nervoso autônomo e não cardiomiopatia, apesar dos achados de ecocardiograma e ressonância mostrarem inequivocamente achados estruturais de cardiomiopatia amiloidótica, considerada sem repercussão clínica. A ausência de insuficiência cardíaca permitiu o uso de corticoides com ação mineralocorticoide que, eficientemente, suprimiu novos episódios sincopais.

A exata determinação da causa das múltiplas síncope apresentadas por este paciente permitiu o tratamento adequado e supressão de novos episódios. A suspensão temporária da fludrocortisona por hipervolemia levou à recorrência de episódios sincopais. Na fase atual da doença, quando não está ocorrendo hipervolemia constante por insuficiência cardíaca, o uso da fludrocortisona tem sido apropriado para o tratamento.¹ Havendo progressão da doença, o tratamento passa a ser desafiador já que haverá necessidade de otimização constante do status volêmico para não haver hipovolemia e recorrência de síncope. O uso de tafamidis na dose de 20 mg/dia neste paciente permitiu a estabilização da doença, sem progressão dos sintomas neurológicos ao longo de quase 2 anos. Nas séries históricas, há uma evolução muito significativa dos sintomas avaliada pela escala de NIS no período de 1 ano.⁴ No estudo ATTR-ACT foi observada diferença de mortalidade e internações hospitalares a partir de 18 meses, exatamente o período em que o paciente se encontra.⁵

Conclusão

A identificação precoce da amiloidose hereditária tem assumido relevância no âmbito clínico não só por detalhes específicos de manejo do comprometimento cardíaco e neurológico, mas também pela possibilidade de tratamento

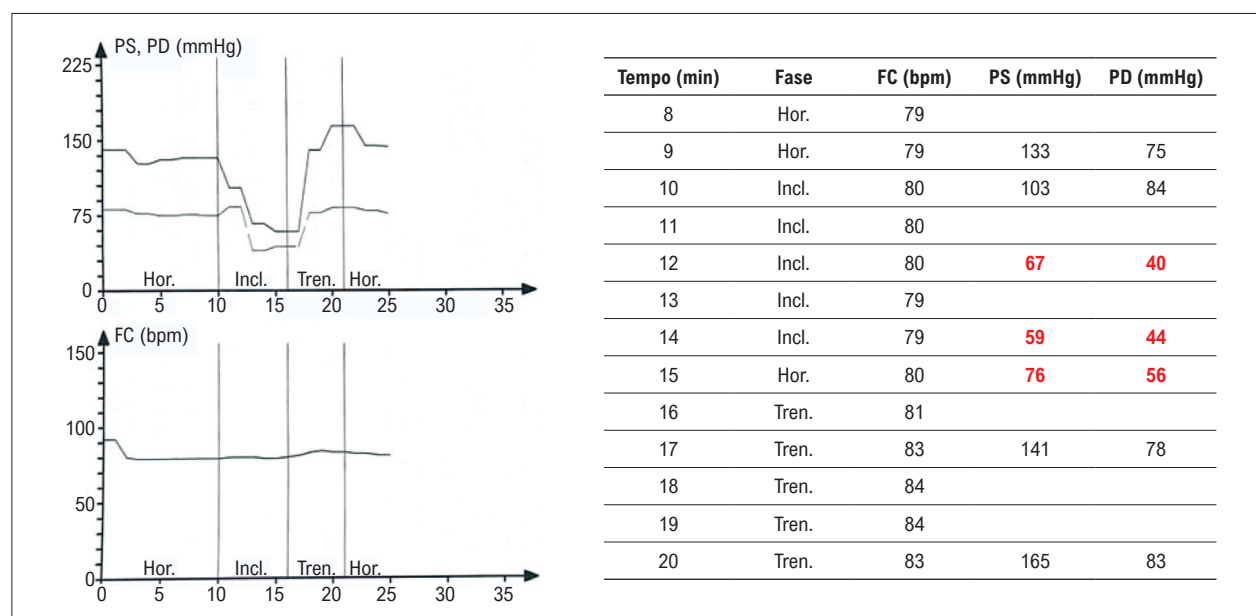


Figura 1 – Tilt test configurando resposta de hipotensão postural. FC: frequência cardíaca; PD: pressão diastólica; PS: pressão sistólica; Hor.: posição horizontal; Incl.: posição inclinada; Tren.: posição de trendelenburg.

Relato de Caso

Tabela 1 – Ecocardiogramas evolutivos

Parâmetro ECO	2019	2021
Aorta	30 mm	32 mm
Átrio esquerdo	33 mm	34 mm
Septo	17 mm	19 mm
Parede posterior	13 mm	14 mm
VE	42 mm 28 mm	40 mm 28 mm
Fração de ejeção VE	62%	63%

ECO: ecocardiograma; VE: ventrículo esquerdo

específico da doença. Ressaltamos neste caso o benefício do tratamento modificador da doença na estabilização dos sintomas neurológicos e cardiológicos.

Agradecimentos

Agradecimento especial ao Setor de Miocardiopatias e ao Centro de Amiloidose do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia por prestar serviço médico à comunidade e contribuir para o desenvolvimento de pesquisa nessa área de doenças negligenciadas da saúde brasileira. Agradecimento à direção do hospital e as equipes médicas setoriais pelo trabalho em conjunto em prol do paciente. Agradecimento especial aos pacientes que depositam sua confiança na equipe multidisciplinar do hospital para cuidado com sua saúde.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Correia EB, Bruscky LVR, Valério BCO, Murta ACS; Obtenção de dados: Correia EB, Bruscky LVR, Murta ACS, Albrecht FC; Análise e interpretação dos dados: Correia EB, Bruscky LVR, Murta ACS, Albrecht FC, Pinto IMF; Análise estatística: Smanio

PEP; Redação do manuscrito: Correia EB, Bruscky LVR, Valério BCO, Murta ACS, Albrecht FC, Pinto IMF, Smanio PEP; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Correia EB, Bruscky LVR, Pinto IMF, Smanio PEP.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, et al. 2019 HRS Expert Consensus Statement on Evaluation, Risk Stratification, and Management of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16(11):301-72. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
2. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(1):7-22. doi: 10.1161/CIR.0000000000000792.
3. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Büchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis: Position Statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol*. 2021;110(4):479-506. doi: 10.1007/s00392-020-01799-3.
4. Castaño A, Drachman BM, Judge D, Maurer MS. Natural History and Therapy of TTR-Cardiac Amyloidosis: Emerging Disease-Modifying Therapies from Organ Transplantation to Stabilizer and Silencer Drugs. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):163-78. doi: 10.1007/s10741-014-9462-7.
5. Maurer MS, 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(11):1007-16. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.



Taquicardia Ventricular Sustentada como Apresentação Isolada de Cardiomiopatia Amiloidótica por Transtirretina - Val50Met

Sustained Ventricular Tachycardia as an Isolated Presentation of Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy - Val50Met

Edileide de Barros Correia,¹ Larissa Ventura Ribeiro Bruscky,¹ Kelin Chen,¹ Priscila Cestari Quagliato,¹ Yoná Afonso Francisco,¹ Líria Maria Lima da Silva,¹ Ana Cristina de Souza Murta¹

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Centro de Amiloidose Cardíaca,¹ São Paulo, SP - Brasil

Introdução

A amiloidose é caracterizada por deposição extracelular de proteínas insolúveis (depósito amilóide) em múltiplos órgãos e disfunção orgânica progressiva. Classifica-se pelo tipo de proteína que se deposita. Entre elas, a amiloidose por transtirretina (ATTR), que pode ocorrer por uma variante genética e pelo envelhecimento.¹ Cerca de 120 variantes genéticas são reconhecidamente a causa da ATTR entre elas, uma das mais comuns é a representada pela Val50Met. A apresentação fenotípica da amiloidose TTR pela mutação Val50Met é majoritariamente neurológica, chamada de polineuropatia amiloidótica familiar (PAF), porém o envolvimento cardíaco está cada vez mais sendo reconhecido.² Casos esporádicos com manifestação estritamente cardíaca, ocasionando hipertrofia da parede ventricular, disfunção diastólica e distúrbios de condução já são descritos na literatura.³

Neste artigo, relatamos um caso de ATTR pela mutação Val50Met com a expressão fenotípica de acometimento cardíaco, com taquicardia ventricular sustentada como apresentação isolada.

Relato do Caso

Brasileiro de 61 anos, hipertenso, filho de pais portugueses, queixando-se de dor torácica seguida de palpitações uma hora antes de chegar ao pronto socorro. Apresentava-se com sudorese intensa, frequência cardíaca elevada (196 batimentos por minuto) e pressão arterial em repouso de 130/80 mmHg. O eletrocardiograma revelou taquicardia ventricular sustentada (Figura 1). Foi prontamente submetido à cardioversão elétrica com sucesso e dois dias após foi implantado um cardiodesfibrilador interno (CDI). Na investigação etiológica, foram realizados vários exames descritos a seguir: marcadores

de necrose miocárdica mostraram-se elevados, em curva ascendente (pico de CK-MB: 31,3 ug/L e troponina-US: 19.400 ng/ml); cineangiogramografia revelou lesão de 30% em artéria circunflexa e área luminal de 8,6 mm² (ultrassom intracoronariano); ecocardiograma mostrou fração de ejeção de 66%, aumento de espessura de paredes (septo 19 mm e parede posterior 15 mm), aumento da espessura do ventrículo direito (VD) e septo interatrial, ventrículo esquerdo (VE) com 52/33 mm, aumento atrial moderado (volume atrial esquerdo indexado de 45 ml/m²), disfunção diastólica grave (grau III) e pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) de 45mmHg. Apesar da fração de ejeção normal, o strain longitudinal global evidenciou comprometimento da função sistólica do VE de -9 (valor de referência: -18), poupando a porção apical.

A ressonância magnética mostrou a maior espessura na parede média inferosseptal do ventrículo esquerdo (22 mm), realce tardio difuso com gadolínio de padrão não isquêmico, circunferencial e edema miocárdico. (Figura 2) A pesquisa de cadeias leves, relação kappa/lambda, imunofixação sérica e urinária foram negativas e a cintilografia com pirofosfato demonstrou intensa captação do pirofosfato marcado com tecnécio simétrica nas paredes do VE e de intensidade leve no VD, com contagem do hemitórax esquerdo sobre o hemitórax contralateral de 2,3 (estudo positivo > 1,5). O teste genético evidenciou uma mutação no gene da transtirretina p.Val50Met.

O paciente evoluiu com perda de peso, síndrome do túnel do carpo bilateral e diminuição discreta de força distal de membros inferiores, sintomas compatíveis com comprometimento do sistema nervoso periférico e do sistema nervoso autônomo. Iniciou tratamento com tafamidis em novembro de 2019. Um ano após, apresentou sintoma de dispneia aos esforços, sendo observada ao exame físico, a presença de hepatomegalia e turgência jugular. Foi medicado com dose baixa de diurético por três dias e foi aumentada a frequência cardíaca do seu cardiodesfibrilador implantável para 80 bpm, com resolução dos sintomas. Na evolução apresentou uma terapia apropriada do CDI por taquicardia ventricular.

Evoluiu assintomático, referindo apenas lentificação dos seus passos ao subir ladeiras íngremes. Repetiu o ecocardiograma um ano e meio após o início do uso do tafamidis que evidenciou uma fração de ejeção de 56%, espessura septal de 18 mm e de parede posterior de 16 mm, aumento da espessura de VD e septo interatrial, VE 51/36 mm, volume atrial moderado (volume atrial esquerdo indexado de 42ml/m²), disfunção diastólica grau II, PSAP de 23 mmHg, strain longitudinal global de -7,7.

Palavras-chave

Amiloidose Familiar; Cardiomiopatia Restritiva; Taquicardia Ventricular.

Correspondência: Edileide de Barros Correia

Avenida Dante Pazzanese, 500. CEP: 04012-180, Ibirapuera, São Paulo, SP - Brasil.

E-mail: edileide.barros@dantepazzanese.org.br

Artigo recebido em 06/09/2021, revisado em 24/09/2021, aceito em 24/09/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210015>

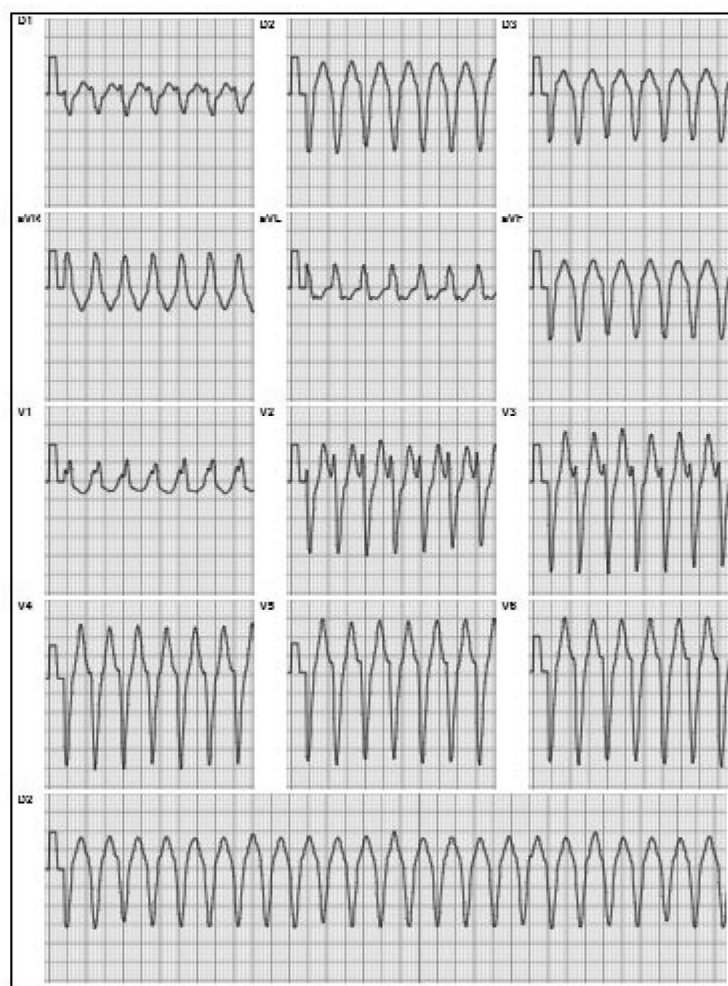


Figura 1 – Eletrocardiograma com taquicardia ventricular sustentada.

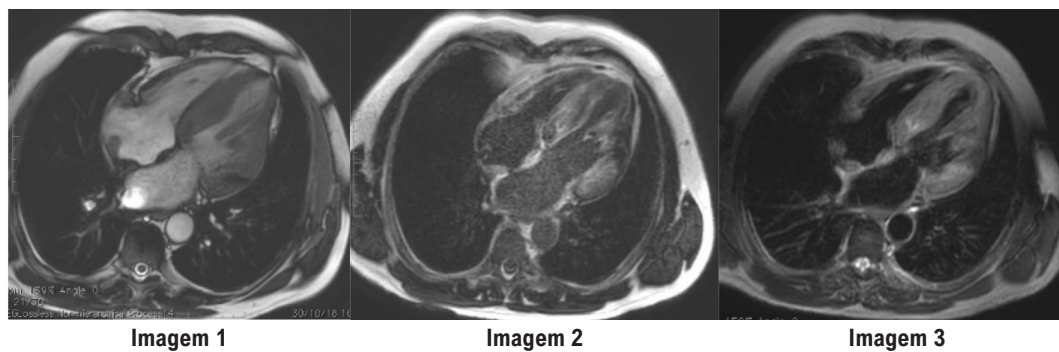


Figura 2 – Ressonância magnética cardíaca evidenciando na imagem 1: cine 4 câmaras; imagem 2: realce tardio 4 câmaras; imagem 3: Tripple BB edema.

Relato de Caso

Discussão

Taquiarritmia ventricular em paciente idoso com elevação em curva dos níveis de troponina é altamente indicativo de quadros de síndrome coronariana aguda.⁴ No presente caso, esta foi a primeira hipótese diagnóstica considerada, no entanto, a cinecoronariografia realizada afastou esta possibilidade. O ecocardiograma ao demonstrar a presença de aumento de espessura importante tanto em septo como em parede lateral, nos desvia do diagnóstico de quadros inflamatórios pela magnitude da hipertrofia e nos leva ao diagnóstico de um grupo de doenças que se apresentam com aumento de espessura de parede, a cardiomiopatia hipertrófica, a mais prevalente após a hipertensiva, a doença de Fabry e a amiloidose cardíaca.⁵ O aumento de espessura de parede associado aos outros achados encontrados no ecocardiograma como disfunção diastólica grave, apical sparing e redução significativa do strain longitudinal, típicos de amiloidose, nos aponta na direção deste diagnóstico. A ressonância de coração, além de confirmar estes achados, acrescenta mais informações características desta doença, o realce tardio circunferencial e edema miocárdico. O achado de edema miocárdico tem sido relacionado à doença aguda, é mais comum na amiloidose de cadeias leves e está associado à ocorrência de complicações graves.⁶ No presente caso, a ocorrência de taquicardia ventricular pode ser relacionada a este substrato estrutural.

O implante de CDI nos pacientes com amiloidose tem indicações conflitantes nos estudos realizados antes do início da terapêutica específica, modificadora de sobrevida. O caráter progressivo da doença, com perda evolutiva da função ventricular pode justificar a não demonstração do benefício do implante. No entanto, agora com a introdução do tratamento específico, principalmente se o paciente se encontra numa fase mais precoce de evolução da doença, em classe funcional I/II da NYHA é provável que esta recomendação seja modificada em diretrizes, por ser possível a expectativa de sobrevida razoável.¹

Conclusão

A Val50Met é uma mutação patogênica caracterizada, principalmente, por ser clinicamente expressa por PAF. Cardiomiopatia, nefropatia e opacificação do humor vítreo podem estar presentes, mas a PAF é a apresentação principal. Quando a cardiomiopatia está presente, geralmente insuficiência cardíaca, mas sem arritmia ventricular, é a apresentação principal. No paciente descrito, a arritmia ventricular era a única manifestação e amiloidose nem mesmo foi considerada no diagnóstico diferencial, até a ressonância magnética. Este caso destaca

o risco de morte cardíaca súbita em pacientes com ATTR hereditária. Embora a associação entre ATTR hereditária e morte súbita seja bem reconhecida, os estudos não mostraram nenhum benefício de sobrevida com o implante de desfibriladores implantáveis, talvez devido ao atraso no diagnóstico. A ATTR hereditária como causa da taquicardia ventricular sustentada deve então ser considerada.

Agradecimentos

Agradecimento especial aos membros do centro de amiloidose e do setor de miocardiopatias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia por prestar serviço médico à comunidade e contribuir para o desenvolvimento de pesquisa nessa área de doenças negligenciadas da saúde brasileira. Agradecimento à direção do hospital e as equipes médicas setoriais pelo trabalho em conjunto em prol do paciente, colaborando com a realização de exames complementares e análise conjunta do caso clínico. Agradecimento especial aos pacientes que depositam sua confiança na equipe multidisciplinar do hospital para cuidado com sua saúde e possibilitam um aperfeiçoamento contínuo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Correia EB, Bruscky LVR; Obtenção de dados: Correia EB, Bruscky LVR, Silva LML, Murta ACS; Análise e interpretação dos dados: Correia EB, Bruscky LVR, Chen K, Quagliato PC; Redação do manuscrito: Correia EB, Bruscky LVR, Francisco YA, Silva LML.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia EB, Rohde LEP, et al. Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca – 2021. *Arq. Bras. Cardiol.* 2021;117(3):561-98. doi: 10.36660/abc.20210718.
2. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Büchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis: Position Statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol.* 2021;110(4):479-506. doi: 10.1007/s00392-020-01799-3.
3. Cordeiro CP, Pozzatti RR, Ferreira SG, Freitas MS, Rocha AM, Ribeiro ML, et al. Cardiomyopathy Related to Transthyretin Val30met Mutation in Hereditary Systemic Amyloidosis. *Arq Bras Cardiol.* 2015;28(2):104-8. doi: 10.5935/2318-8219.20150012.
4. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, et al. 2019 HRS Expert Consensus Statement on Evaluation, Risk Stratification, and Management of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2019;16(11):301-72. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
5. Bruscky LVR, Murta ACS, Albrecht FC, Magalhães MJL, Borges Filho R, Francisco YA. Differential Diagnosis among Cardiomyopathies that evolve with ventricular hypertrophy. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2021;31(2):171-80. doi: <http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20213102171-80>.
6. Fontana M, Ćorović A, Scully P, Moon JC. Myocardial Amyloidosis: The Exemplar Interstitial Disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(11):2345-56. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.06.023.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Amiloidose Cardíaca Transtirretina Familiar Homozigótica Val122Ile Mimetizando Cardiomiopatia Hipertrófica

Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis with Homozygous Val122Ile Mutation Mimicking Hypertrophic Cardiomyopathy

Caio Rebouças Fonseca Cafezeiro,¹ Aristoteles Comte de Alencar Neto,¹ Bruno Vaz Kerges Bueno,¹ João Henrique Rissato,¹ André Luiz Dabarian,¹ Viviane Tiemi Hotta,¹ Fábio Fernandes¹

Instituto do Coração de São Paulo (Incor),¹ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

A amiloidose sistêmica é um grupo de doenças causadas pela deposição de uma proteína amiloide que forma fibrilas e deposita nos tecidos. Pacientes com mutação de transtirretina (TTR) Val122Ile têm idade e um fenótipo semelhante àqueles com amiloidose cardíaca do tipo selvagem, causando uma cardiomiopatia restritiva de início tardio com neuropatia mínima em uma idade média de início de 69 anos. A mutação homozigótica é rara. Relatamos um paciente do sexo masculino que apresentava insuficiência cardíaca de início recente e fenótipo de cardiomiopatia hipertrófica. A cintilografia com tecnécio evidenciou captação cardíaca e ausência de imunoglobulinas circulantes, sugerindo amiloidose cardíaca TTR. A análise genética confirmou a amiloidose cardíaca causada pela proteína TTR mutante homozigótica Val122Ile.

Introdução

Amiloidose é um grupo de doenças causadas pela deposição de uma proteína insolúvel e anormalmente dobrada que pode se acumular em vários órgãos, causando disfunção progressiva e irreversível.¹ As doenças causadas por mutações no gene da transtirretina (TTR), descritas como amiloidose cardíaca hereditária ou variante (ATTRv), são endêmicas em determinadas regiões geográficas. Existe uma correlação genótipo-fenótipo, com mutações de TTR específicas sendo associadas a doença puramente neurológica, doença cardíaca ou ambas.²

A mutação Val122Ile, que afeta quase exclusivamente indivíduos de ascendência africana ou afro-caribenha, tem uma prevalência populacional de 3% a 4%. Essa mutação foi descrita pela primeira vez em 1989 em um caso de 3 pacientes com amiloidose sistêmica hereditária.³ Pacientes com mutação TTR Val122Ile têm idade e um fenótipo semelhante à amiloidose cardíaca do tipo selvagem (ATTRwt), causando

uma cardiomiopatia restritiva de início tardio com neuropatia mínima em uma idade média de início de 69 anos.^{4,5}

A maioria dos pacientes com ATTR é heterozigótica, o que significa que eles têm um defeito em apenas um dos cromossomos homólogos. Embora os casos homozigotos, com defeitos em ambos os cromossomos, sejam raros, já foram relatados. A homozigosidade para a mutação Val122Ile pode estar associada ao início precoce da doença cardíaca. A maior coorte de Val122Ile homozigótica demonstrou o início dos sintomas uma década antes do que os indivíduos com uma mutação heterozigota (62 versus 72 anos) e todos eles eram afro-americanos, com uma predileção pelo gênero masculino em uma proporção de 6:1.⁶

Relatamos o caso de um paciente homozigoto para gene com mutação da TTR que causa cardiomiopatia amiloidótica familiar.

Relato de Caso

Um homem afro-americano de 64 anos relata que em maio de 2015 apresentou cansaço, fraqueza e emagrecimento em torno de 7 kg (71 a 64 kg). Ele tinha história de hipertensão estágio I e síndrome do túnel do carpo há 5 anos. Ele relata que a fadiga tem sido progressiva e associada à ortopneia, dispnéia paroxística noturna e edema de membros inferiores. Ao ECG inicial evidenciou ritmo sinusal, bloqueio atrioventricular de primeiro grau e desvio do eixo para a esquerda, com voltagem normal. O ecocardiograma revelou hipertrofia ventricular esquerda com aumentos simétricos de espessura do septo e da parede posterior.

Na avaliação inicial, o diagnóstico sindrômico era de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e o diagnóstico etiológico era cardiopatia hipertensiva ou possível cardiomiopatia hipertrófica e o paciente foi encaminhado ao nosso hospital, centro de referência em cardiomiopatia hipertrófica.

Ao exame físico, apresentava pressão venosa jugular elevada e edema de membros inferiores. Os exames laboratoriais: leucócitos, 3320/mm³; hemoglobina, 14,6/ mm³; contagem de plaquetas 202/mm³; ureia plasmática 36 mg/dL; creatinina, 0,99 mg/dL; glicemia de jejum, 98 mg/dL; sódio, 141 mEq/dL; potássio, 4,2 mEq/dL; proteinúria de 24 h, 0,05 g/24 h; troponina I ultra-sensível 135 ng/L (valor de referência < 46) e BNP 1191 pg/ml (valor de referência < 25). A ecocardiografia revelou hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica com padrão restritivo, dilatação atrial esquerda, aumento de espessuras valvares e do septo interatrial, derrame pericárdico discreto e fração de ejeção

Palavras-chave

Amiloidose; Cardiomiopatia Hipertrófica; Cardiomiopatia Restritiva; Insuficiência Cardíaca.

Correspondência: Fábio Fernandes •

Grupo de Miocardiopatias. Av Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, Cerqueira César, SP - Brasil

E-mail: fabio.fernandes@incor.usp.br

Artigo recebido em 15/09/2021, revisado em 26/09/2021, aceito em 26/09/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210023>

do ventrículo esquerdo de 54% (Figura 1). A ressonância magnética cardíaca mostrou realce tardio com gadolínio com padrão circunferencial, sugerindo amiloidose cardíaca. A pesquisa para exclusão de amiloidose por cadeias leves resultou na ausência de gamopatia monoclonal por meio da pesquisa de cadeias leves e imunofixação sérica e urinária de 24 horas.

A cintilografia óssea com tecnécio foi realizada e mostrou captação cardíaca grau 3 sugerindo ATTR (Figura 2). A análise genética confirmou a forma hereditária por mutação homozigótica da proteína transtirretina (Val122Ile).

Discussão

Relatamos o caso de um homem afro-americano com mutação homozigótica Val122Ile para amiloidose. Esta é uma condição extremamente rara com apenas 25 pacientes relatados até o momento. Quase todas as mutações relatadas foram Val122Ile e a etnia Afro-americana é a regra, com apenas um caso relatado de homem caucasiano.⁷

Os sintomas do paciente citado começaram aos 59 anos, mas seu diagnóstico foi realizado 5 anos depois. A mutação encontrada (Val122Ile) ocasiona amiloidose cardíaca em pessoas com mais de 60 anos com um fenótipo semelhante ao da ATTRwt. Reddi e cols. estudaram 13 homozigotos e

encontraram uma idade de início significativamente mais precoce definida pela idade do diagnóstico ($62 \pm 5,75$ anos) do que os 24 heterozigotos ($72 \pm 8,14$ anos). A análise da literatura demonstrou uma maior porcentagem de homozigotos do sexo masculino em relação aos heterozigotos.

Apesar do acometimento precoce, os sintomas geralmente são os mesmos dos heterozigotos. Cardiomiopatia restritiva e raramente neuropatia são observadas. A neuropatia pode ser periférica e/ou autonômica. O envolvimento dos tecidos moles leva a um aumento da incidência de síndrome do túnel do carpo bilateral, estenose espinhal ou ruptura espontânea do tendão do biceps.^{4,8} O prognóstico pode ser pior. Há relato de fenótipo grave com rápida progressão para insuficiência cardíaca, classe funcional II/IV da New York Heart Association, disfunção ventricular esquerda e elevação considerável do peptídeo natriurético N-terminal pró-cérebro.⁷

Em homozigotos para a mutação ATTR Val30Met com polineuropatia amiloidótica familiar parece haver maior probabilidade de evoluir com envolvimento do sistema nervoso central do que aqueles que são heterozigotos para a mutação.⁹

Evidências das drogas que se ligam e estabilizam o homotetrâmero TTR especificamente em homozigotos estão ausentes. O manejo de suporte é baseado no ajuste adequado

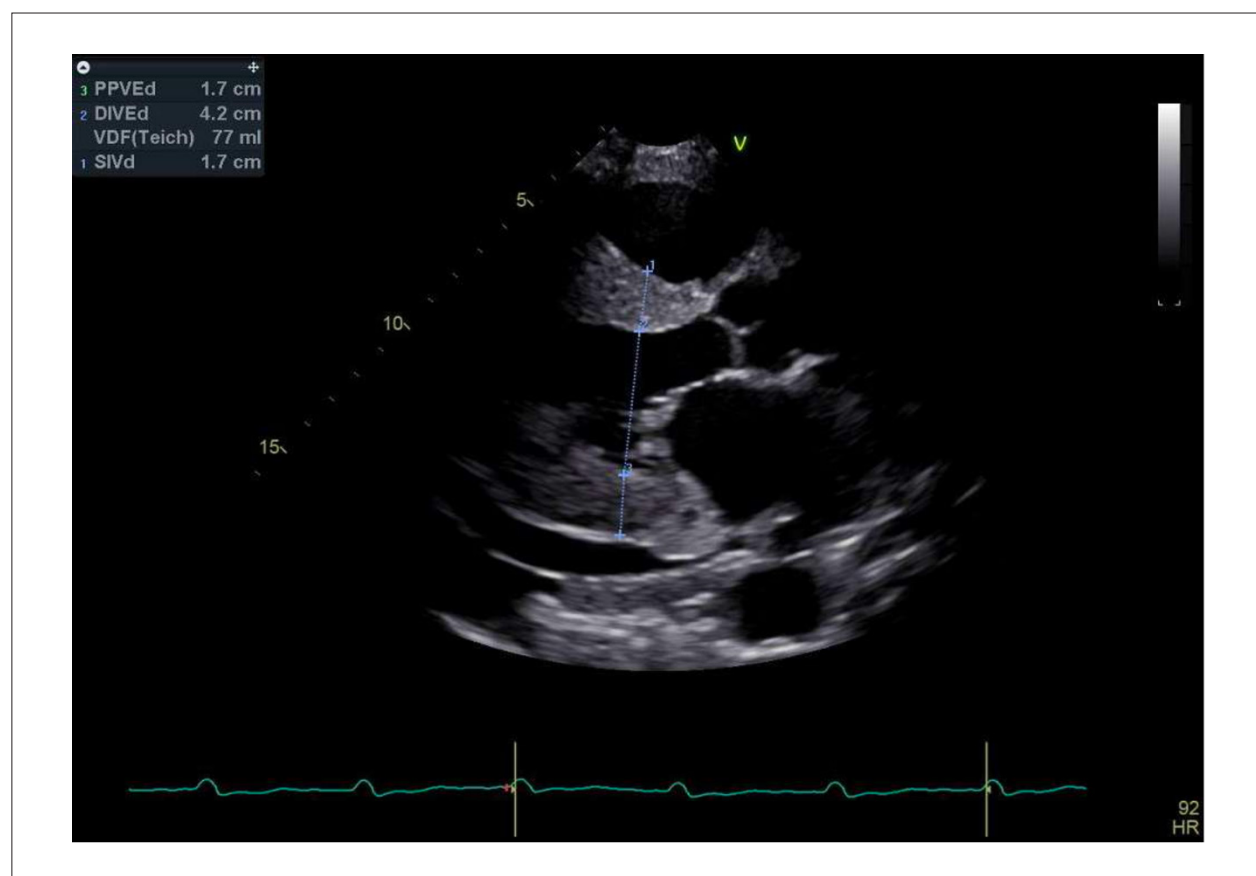


Figura 1 – Ecocardiograma com aumento das espessuras das paredes septal e lateral inferior, aumento da espessura do septo interatrial e das válvulas mitral e aórtica e derrame pericárdico.

Relato de Caso

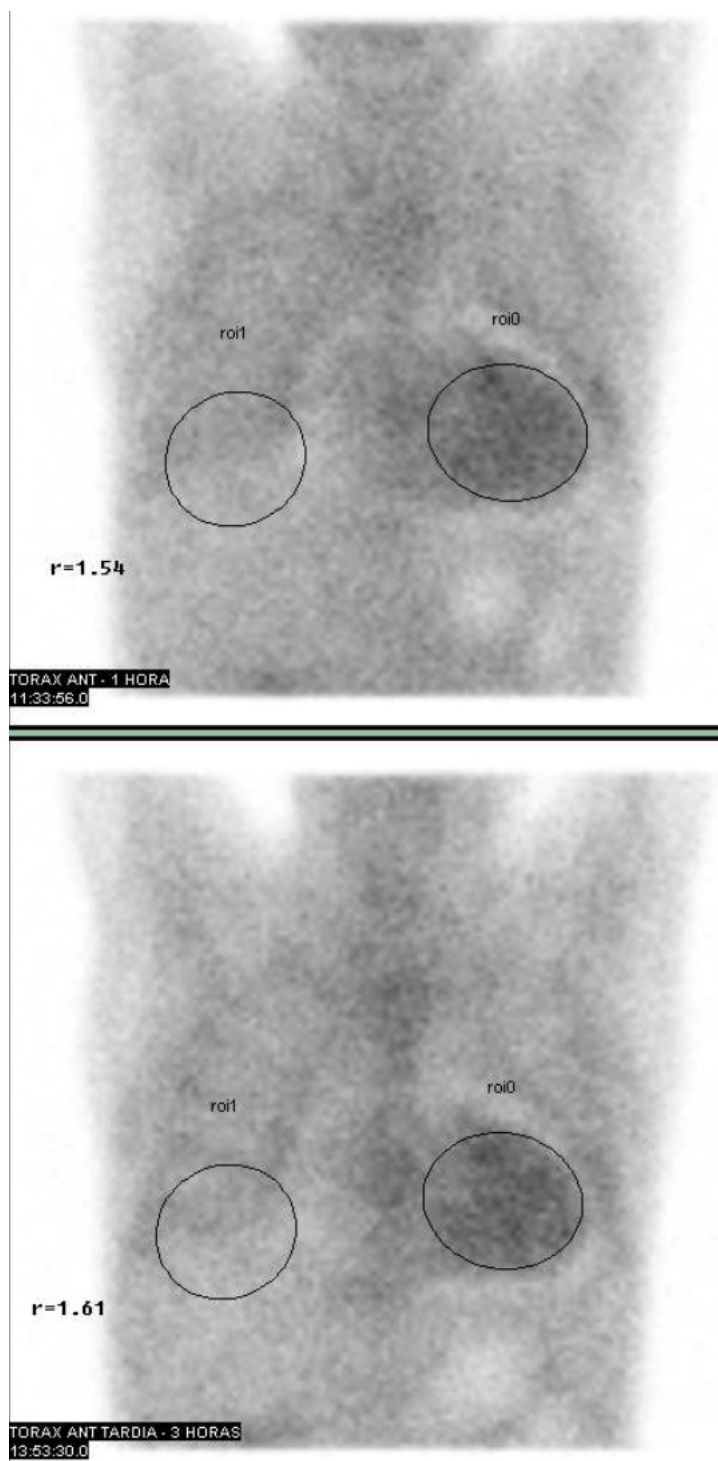


Figura 2 – Cintilografia cardíaca com pirofosfato em 1 hora e em 3 horas evidenciando grau 3 de captação cardíaca.

da volemia e no tratamento das arritmias. Em geral, os inibidores da enzima conversora da angiotensina e os betabloqueadores são mal tolerados nesse grupo de pacientes, assim como em outros tipos de amiloidose cardíaca.¹⁰ Em casos graves de insuficiência cardíaca, há relato de transplante cardíaco.¹¹

Em conclusão, nosso paciente homozigoto apresentou início precoce simulando cardiomiopatia hipertrófica. Dessa forma a cardiopatia amiloidótica deve ser ponderada como diagnóstico diferencial de hipertrofias cardíacas, em especial a cardiopatia hipertrófica. O diagnóstico precoce permite o início do tratamento específico com drogas estabilizadoras evitando a progressão da doença.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Cafezeiro C, Alencar A. Obtenção de dados: Bueno B, Rissato J. Redação do manuscrito: Cafezeiro C. Revisão crítica do manuscrito quanto

ao conteúdo intelectual importante: Hotta V, Dabarian A. Supervisão / como investigador principal: Fernandes F.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic Amyloidosis. *Lancet*. 2016;387(10038):2641-54. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01274-X.
2. Buxbaum JN, Tagoe CE. The Genetics of the Amyloidoses. *Annu Rev Med*. 2000;51:543-69. doi: 10.1146/annurev.med.51.1.543.
3. Gorevic PD, Prelli FC, Wright J, Pras M, Frangione B. Systemic Senile Amyloidosis. Identification of a New Prealbumin (transthyretin) Variant in Cardiac Tissue: Immunologic and Biochemical Similarity to One Form of Familial Amyloidotic Polyneuropathy. *J Clin Invest*. 1989;83(3):836-43. doi: 10.1172/JCI113966.
4. Dzung JN, Papadopoulos SA, Wykes K, Mahmood I, Marshall J, Valencia O, et al. Afro-Caribbean Heart Failure in the United Kingdom: Cause, Outcomes, and ATTR V122I Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2016;9(9):e003352. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003352.
5. Connors LH, Prokava T, Lim A, Théberge R, Falk RH, Doros G, et al. Cardiac Amyloidosis in African Americans: Comparison of Clinical and Laboratory Features of Transthyretin V122I Amyloidosis and Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis. *Am Heart J*. 2009;158(4):607-14. doi: 10.1016/j.ahj.2009.08.006.
6. Reddi HV, Jenkins S, Theis J, Thomas BC, Connors LH, Van Rhee F, et al. Homozygosity for the V122I Mutation in Transthyretin is Associated with Earlier Onset of Cardiac AMYLOIDOSIS in the African American population in the Seventh Decade of Life. *J Mol Diagn*. 2014;16(1):68-74. doi: 10.1016/j.jmoldx.2013.08.001.
7. Negrin NM, Gil JMM, Cruz MLG, Cabrera FJ. Transthyretin Cardiac Amyloidosis Due to Homozygous Val122Ile Mutation in a Caucasian Man. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(12):1086-8. doi: 10.1016/j.rec.2019.06.007.
8. Westermark P, Westermark GT, Suhr OB, Berg S. Transthyretin-Derived Amyloidosis: Probably a Common Cause of Lumbar Spinal Stenosis. *Ups J Med Sci*. 2014;119(3):223-8. doi: 10.3109/03009734.2014.895786.
9. Maetani Y, Agari D, Nomura E, Ueda M, Ando Y, Yamawaki T. Familial amyloid polyneuropathy involving a homozygous Val30Met mutation in the amyloidogenic transthyretin gene presenting with superficial siderosis: a case report. *Rinsho Shinkeigaku*. 2016;56(6):430-4. doi: 10.5692/clinicalneuro.000869.
10. Dubrey SW, Burke MM, Khaghani A, Hawkins PN, Yacoub MH, Banner NR. Long Term Results of Heart Transplantation in Patients with Amyloid Heart Disease. *Heart*. 2001;85(2):202-7. doi: 10.1136/heart.85.2.202.
11. Hamour IM, Lachmann HJ, Goodman HJ, Petrou M, Burke MM, Hawkins PN, et al. Heart Transplantation for Homozygous Familial Transthyretin (TTR) V122I Cardiac Amyloidosis. *Am J Transplant*. 2008;8(5):1056-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02162.x.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Insuficiência Cardíaca Secundária a Amiloidose Transtirretina

Heart Failure Due to Cardiac Transthyretin Amyloidosis

Humberto Butzke da Motta,¹ Guilherme Oliveira Magalhães Costa,² Andreia Biolo^{1,2}

Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre¹, Porto Alegre, RS – Brasil

Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul², Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

Um paciente de 90 anos buscou atendimento com queixas e exame físico compatíveis com insuficiência cardíaca descompensada. Eletrocardiograma demonstrou fibrilação atrial e baixa voltagem em derivações dos membros, e ecocardiograma identificou dilatação biatrial, além de discreto aumento das espessuras parietais e do diâmetro do ventrículo esquerdo. A ressonância magnética demonstrou realce tardio subendocárdico confirmando a suspeita de amiloidose cardíaca. Com eletroforese e imunofixação de proteínas séricas e urinárias negativas e cintilografia com pirofosfato positiva, foi confirmado diagnóstico de amiloidose transtirretina. O sequenciamento do gene da transtirretina não detectou mutações, sendo caracterizado um caso de amiloidose transtirretina selvagem.

Relato de caso

Um homem de 90 anos procurou a emergência de um hospital com queixa de dispnéia aos pequenos esforços, ortopneia, dispnéia paroxística noturna e edema de membros inferiores há 3 semanas. Até 4 meses antes da apresentação, conseguia caminhar perto de sua residência sem maiores limitações, bem como subir 2 lances de escadas. Desde então, apresentou um declínio da capacidade funcional, com dispnéia aos esforços progressiva. Não apresentava queixa de dor no peito, palpitações ou síncope.

Previamente, tinha diagnósticos de glaucoma, hiperplasia prostática benigna e depressão, para os quais realizava tratamento com colírios de timolol e travoprost, finasterida 5 mg ao dia, doxazosina 2 mg à noite e escitalopram 10 mg ao dia. No passado, havia sido submetido a hernioplastia inguinal e apendicectomia, bem como ressecção transuretral de próstata. Negava tabagismo ou etilismo. Após o falecimento da esposa, ocorrido 3 meses antes da internação, residia com a filha. Não havia realizado viagens recentes e não apresentava histórico de alergias.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca, Amiloidose, Pré-Albumina.

Correspondência: Andreia Biolo •

Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350, Sala 2060. CEP 90035-903, Bairro Santa Cecília, Porto Alegre, RS – Brasil.

Email: biolo.andreia@gmail.com

Artigo recebido em 15/09/2021, revisado em 26/09/2021, aceito em 26/09/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210024>

Ao exame físico na chegada ao hospital, estava em regular estado geral, com mucosas bem hidratadas e coradas, anictéricas e acianóticas, alerta, orientado e colaborativo. A pressão arterial era 107/62 mmHg, a frequência cardíaca 110 bpm, frequência respiratória de 24 irpm, estava afebril e a saturação periférica de oxigênio era 93% enquanto respirava espontaneamente com cateter nasal de O₂ a 3 L/min. Apresentava turgência jugular a 45° e ausculta cardíaca irregular, em 2 tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros. À ausculta pulmonar, o murmúrio vesicular estava abolido em base direita, com estertores crepitantes até terços médios bilateralmente. A palpação do quadrante superior direito do abdome era dolorosa, e havia edema com cacifo de membros inferiores até abaixo dos joelhos. As extremidades estavam aquecidas e o tempo de enchimento capilar era adequado.

Foi realizada uma radiografia do tórax em incidência anteroposterior, que demonstrou derrame pleural bilateral, maior à direita e extenso infiltrado intersticial predominante em bases, compatível com a hipótese clínica de insuficiência cardíaca descompensada. O eletrocardiograma da chegada mostrava ritmo de fibrilação atrial com extrasístoles ventriculares monomórficas frequentes, bloqueio de ramo esquerdo e baixa voltagem nas derivações dos membros (Figura 1a). Exames laboratoriais demonstraram troponina I ultrasensível de 59.1 pg/mL (valor de referência 0 - 34,2 pg/mL) e peptídeo natriurético cerebral de 1243.2 pg/mL (valor de referência 0 - 100 pg/mL).

O ecocardiograma transtorácico revelou dilatação de ambos átrios, diâmetros ventriculares levemente aumentados, espessura septal de 13 mm e da parede posterior de 11 mm, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 35% (Figura 1b). O ventrículo direito era normal e havia insuficiência tricúspide moderada, sem sinais de hipertensão pulmonar significativa. Os demais parâmetros ecocardiográficos estão descritos na Tabela 1.

Os achados clínicos, eletro e ecocardiográficos levaram à suspeita de amiloidose cardíaca. Para a definição do diagnóstico, foram realizados inicialmente ressonância magnética cardíaca e eletroforeses de proteínas do sangue e urina com imunofixação. A ressonância demonstrou anulação parcial do sinal do miocárdio com extenso realce tardio de aspecto não-isquêmico mesocárdico e endocárdico, com acometimento circunferencial, predominantemente nas porções basais, com acometimento adicional do ventrículo direito e dos átrios -- características e distribuição associadas à amiloidose (Figura 2). As eletroforeses não identificaram nenhuma paraproteinemia monoclonal.

Figura 1a

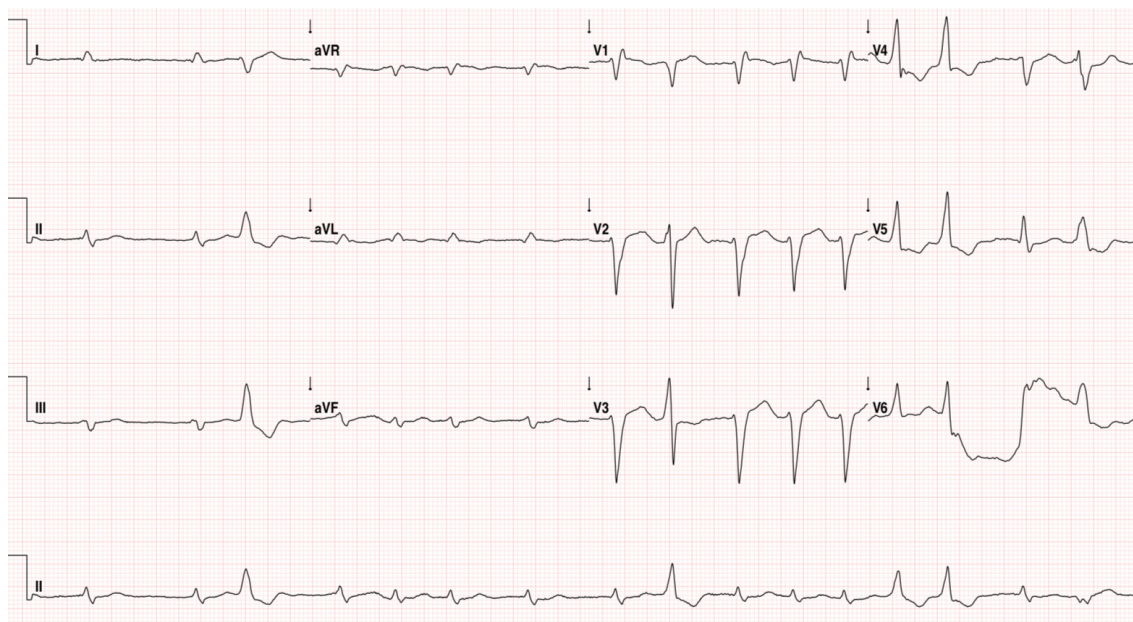


Figura 1b

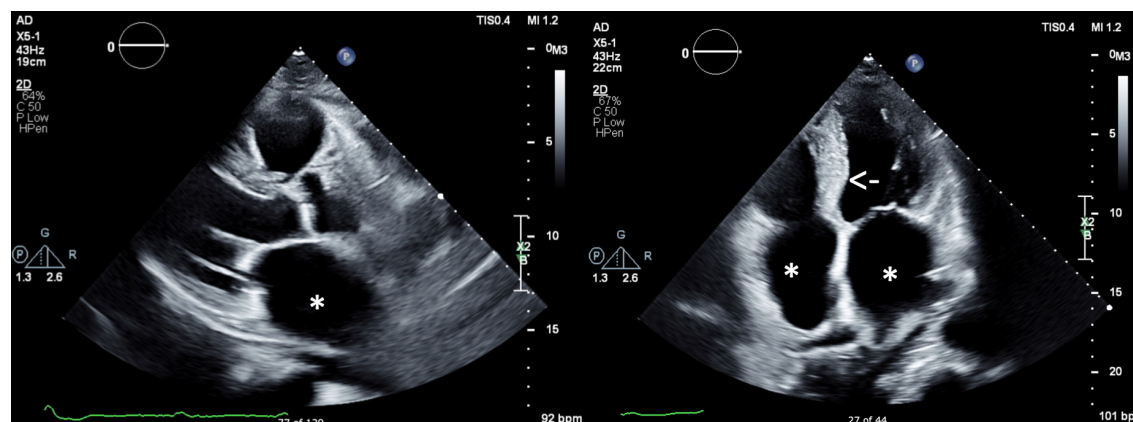


Figura 1 –1a. Eletrocardiograma demonstrando fibrilação atrial com extrassístoles ventriculares frequentes, bloqueio de ramo esquerdo e baixa voltagem em derivações de membros. 1b. Ecocardiograma transtorácico com dilatação atrial (*) e espessura aumentada do septo interventricular (-).

Tabela 1 – Ecocardiograma transtorácico

Medidas ecocardiográficas	Valores de referência	
Raiz da aorta	37 mm	até 39 mm
Diâmetro átrio esquerdo	58 mm	até 40
Volume indexado átrio esquerdo	72 mL/m ²	até 34 mL/m ²
Ventrículo esquerdo sistólico	53 mm	até 59 mm
Ventrículo esquerdo diastólico	44 mm	até 40 mm
Espessura septal	13 mm	até 11 mm
Espessura parede posterior	11 mm	até 11 mm
Fração de ejeção ventrículo esquerdo	35%	> 50%
Ventrículo direito - basal	40 mm	até 41 mm

Relato de Caso

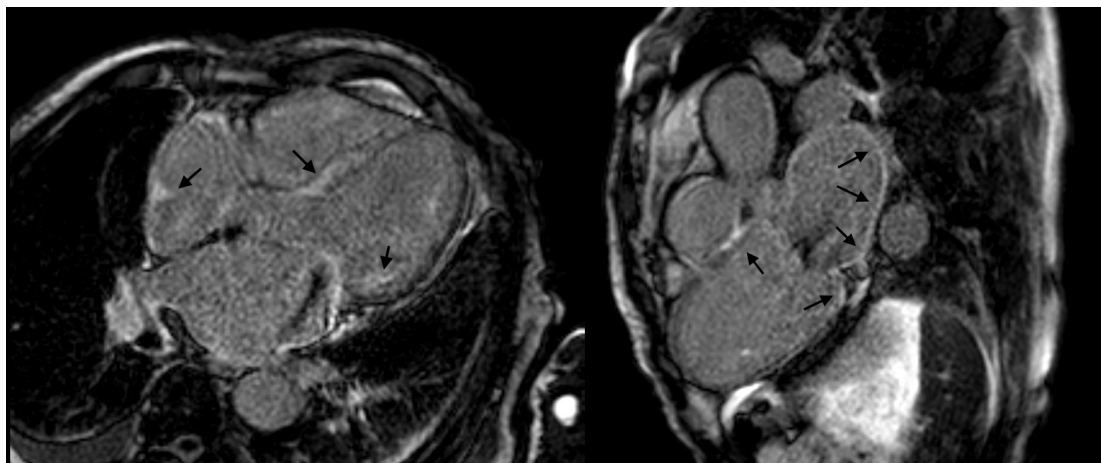


Figura 2 – Ressonância magnética cardíaca com realce tardio de aspecto não-isquêmico predominantemente em porções basais do ventrículo esquerdo, ventrículo direito e dos átrios (flechas).

O paciente recebeu tratamento para insuficiência cardíaca descompensada com diurético, com resolução da congestão, persistindo limitação funcional compatível com classe funcional III da New York Heart Association. Além disso, foi iniciada anticoagulação com rivaroxabana para prevenção de fenômenos tromboembólicos secundários à fibrilação atrial.

No momento da alta, foram encaminhadas pesquisa de mutação genética da transtirretina (TTR) e cintilografia miocárdica com pirofosfato. Trinta dias após, no retorno ambulatorial, se apresentava com melhora clínica, conseguindo realizar pequenas caminhadas, sem ortopneia ou sinais clínicos de congestão pulmonar. A pesquisa para mutação do gene da transtirretina foi negativa, e a cintilografia demonstrou captação miocárdica grau 2 (Figura 3). Estes achados, na ausência de evidência de discrasia plasmocitária, são compatíveis com o diagnóstico de amiloidose TTR do tipo selvagem - ou *wild type*. Deste modo, foi prescrito tratamento com tafamidis 80 mg ao dia, e mantido o acompanhamento ambulatorial. O paciente aguarda o fornecimento da medicação.

Discussão

A amiloidose é uma doença sistêmica ou localizada caracterizada por deposição tecidual de proteínas fibrilares insolúveis, resistentes à proteólise e que perderam a sua conformação, podendo acarretar em disfunção orgânica, inclusive do coração. Existem mais de 30 tipos de proteínas descritas com potencial amiloidogênico. Contudo, cerca de 95% dos casos de amiloidose cardíaca estão relacionados a 2 tipos de deposição: imunoglobulinas de cadeia leve (AL) ou de transtirretina (ATTR), essa última podendo ter caráter secundário à sua mutação (ATTRm) ou ser selvagem (ATTRwt) - geralmente induzida por alterações ligadas ao envelhecimento.¹ Embora seja uma das cardiopatias mais

rapidamente progressivas e de pior prognóstico, com média de sobrevida, sem tratamento, de menos de 6 meses para a forma AL e entre 3 e 5 anos para ATTR, o diagnóstico muitas vezes passa despercebido ou é tardio. Estima-se que a prevalência da amiloidose AL seja em torno de 8 a 12 casos por milhão, sendo que 30% a 50% desses indivíduos desenvolverão algum sintoma cardíaco. Já a estimativa da prevalência da forma ATTR é mais incerta, com dados recentes sugerindo subdiagnóstico principalmente em idosos. Estudos de autópsia demonstraram depósito de TTR amiloide no miocárdio de 25% dos indivíduos com idade superior a 80 anos.^{1,2}

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, principalmente em homens idosos, é uma manifestação precoce característica da amiloidose cardíaca, acompanhada, na maioria das vezes, de alterações ecocardiográficas (hipertrofia concêntrica, disfunção diastólica, espessamento septal).² Fibrilação ou flutter atriais ou anormalidades no sistema de condução também são achados comuns.³ A síndrome do túnel do carpo bilateral apresenta-se cerca de 5 a 10 anos antes do diagnóstico de amiloidose ATTRwt em até 70% dos pacientes, podendo indicar manifestação inicial dos depósitos de transtirretina. Neuropatia sensorial e autonômica, hipotensão ortostática, ruptura do tendão do bíceps, estenose do canal vertebral, e alterações digestivas também estão entre as manifestações multissistêmicas que podem levantar a suspeita de ATTR. Portanto, pacientes com queixa de intolerância progressiva aos esforços associada a alguma dessas condições e imagem cardíaca sugestiva de espessamento concêntrico de ventrículo esquerdo, com fenótipo infiltrativo ou padrão restritivo deve alertar para a possibilidade de amiloidose cardíaca.^{2,3}

Por se tratar de uma patologia de diagnóstico complexo, a alta suspeita clínica é fundamental. Conforme salientado no recente Posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia,⁴ há alguns sinais de alerta -- pistas clínicas

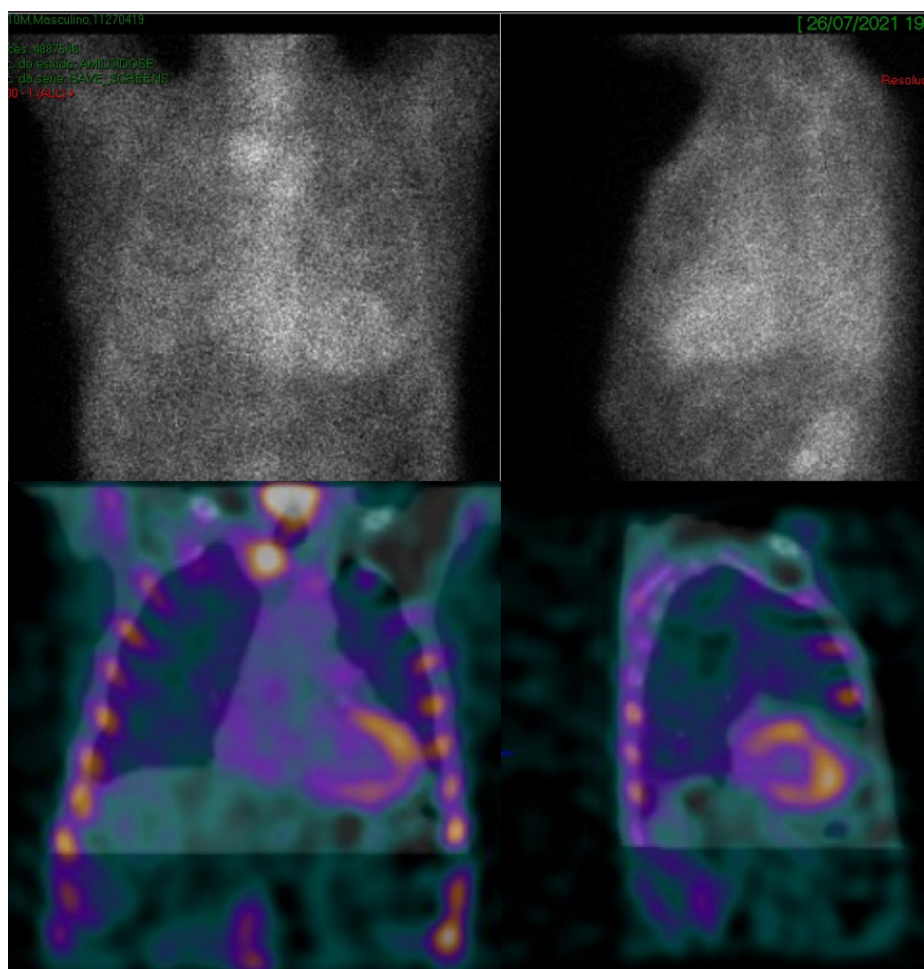


Figura 3 – Cintilografia miocárdica com pirofosfato com imagens planares (quadrantes superiores) e SPECT (quadrantes inferiores) demonstrando captação cardíaca aumentada em relação ao tórax contralateral, com intensidade semelhante à dos arcos costais (grau 2).

-- que devem levar ao seguimento da investigação. No caso apresentado, havia considerável desproporção entre a hipertrofia concêntrica ventricular esquerda e as manifestações eletrocardiográficas, mais notadamente nas derivações dos membros.

Frente à suspeita clínica de amiloidose cardíaca, a análise criteriosa dos exames cardiovasculares é essencial. O eletrocardiograma em repouso pode apresentar alterações sugestivas como baixa voltagem, ausência de progressão de ondas R em derivações precordiais ou alterações do ritmo cardíaco. Ao ecocardiograma, podemos identificar características de cardiomiopatia restritiva do tipo infiltrativa, com disfunção diastólica, espessamento de paredes e septo, aumento das pressões de enchimento, bem como dilatação biatrial. A fração de ejeção geralmente permanece preservada até estágios mais avançados da doença. A ressonância magnética cardíaca permite avaliar de forma

precisa alterações do tecido miocárdico, como o aumento da espessura ventricular, e presença de realce tardio, que apresentam sensibilidade de 85% e especificidade de 92% para diagnóstico da amiloidose cardíaca.

Para diferenciação entre as formas AL e ATTR, deve-se proceder com pesquisa de cadeias leves monoclonais, sendo necessárias dosagem da relação kappa/lambda sérica, e imunofixação sérica e urinária. Em caso de positividade para um dos exames acima, um hematologista deve ser consultado e biópsia de tecidos periféricos obtidas para análise e confirmação do diagnóstico e da tipagem da proteína amiloide.

Na ausência de proteínas monoclonais, segue-se a rota cardiológica conforme fluxograma do Posicionamento Brasileiro de Amiloidose⁴ (Figura 4). A cintilografia cardíaca com pirofosfato é o exame de escolha para a confirmação do diagnóstico, uma vez que pode apresentar 99% de sensibilidade e 86% de especificidade no diagnóstico da forma ATTR. O

Relato de Caso

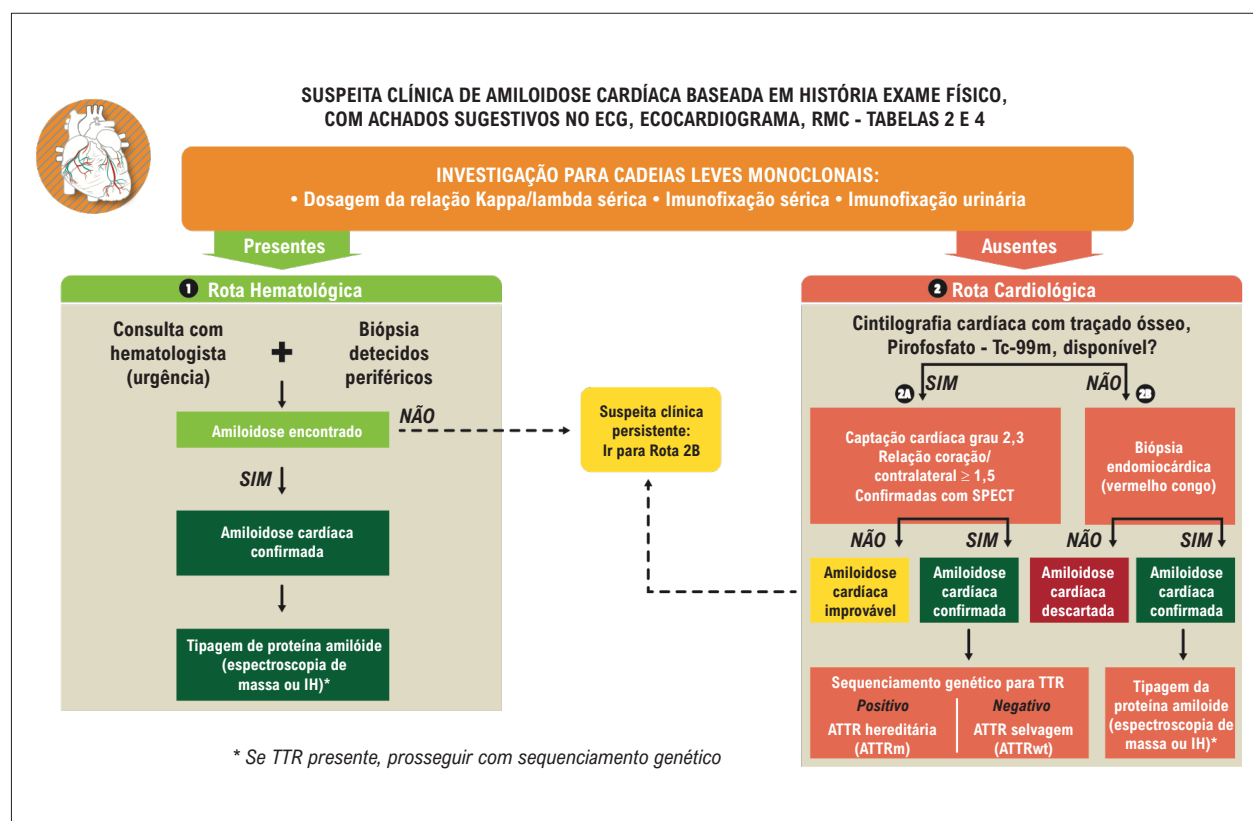


Figura 4 – Fluxograma de investigação diagnóstica de amiloidose cardíaca, conforme Posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

sequenciamento genético é recomendado para diferenciação entre as formas selvagem e hereditária.

O tratamento da ATTR envolve tanto o tratamento da síndrome clínica, como abordagens específicas que interferem com a formação e deposição das fibrilas amilóides. O transplante hepático já foi opção preferencial, mas atualmente o uso de estabilizadores das cadeias de TTR, inibidores da síntese hepática de TTR e degradação e reabsorção das fibrilas de TTR tem recebido destaque. Dentre essas estratégias, o tafamidis, uma molécula que inibe efetivamente a cascata de formação das fibrilas amilóides, é a única droga que comprovadamente prolonga a sobrevida em pacientes portadores de ATTR.⁵ Dentre terapias em fase experimental, destacam-se o patisiran⁶ -- microRNA que inibe a expressão dos genes que codificam a produção hepática de TTR -- bem como compostos que estabilizam a TTR, e compostos que induzem a degradação e reabsorção da TTR.

Agradecimento

Agradecemos ao Dr Gabriel Grossmann (Serviço de Medicina Nuclear, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre - RS), que gentilmente cedeu as imagens da cintilografia.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Motta HB, Biolo A. Obtenção de dados: Motta HB, Costa GOM, Biolo A. Redação do manuscrito: Motta HB, Costa GOM, Biolo A. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Motta HB, Biolo A.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. 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. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024438.
2. Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(6):1368-83. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.07.015.
3. Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, Grogan M, Mauermann M, McPhail ED, et al. Systemic Amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): A Review. *J Intern Med*. 2021;289(3):268-92. doi: 10.1111/joim.13169.
4. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia EB, Rohde LE, et al. Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca – 2021. *Arq. Bras. Cardiol*. 2021;117(3):561-98. doi: 10.36660/abc.20210718.
5. Maurer MS, 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(11):1007-16. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.
6. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1716153.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Primeiro Transplante Duplo Coração-Fígado em Amiloidose por Mutação da Transtirretina no Brasil: Impacto do Fígado na Redução de Anticorpos anti-HLA

First Combined Heart-Liver Transplant in Amyloidosis Due to Transthyretin Mutation in Brazil: Impact of the Liver on Reducing anti-HLA Antibodies

Sandriago Mangini,¹ Bianca de Cássia Sabbion,¹ Robinson Poffo,¹ Sérgio Paiva Meira Filho,¹ Márcio Dias de Almeida,¹ Fernando Bacal¹

Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP - Brasil

Introdução

A amiloidose cardíaca caracteriza-se pela presença de depósitos de material amilóide entre as fibras miocárdicas, levando ao comprometimento da sua função. Em 95% dos casos, pode ser secundária à produção excessiva de imunoglobulinas de cadeia leve anômalas ou às alterações da transtirretina (TTR), quer seja por mutação ou selvagem. A TTR é uma proteína produzida principalmente pelo fígado, responsável pelo transporte do retinol e hormônio tireoidiano. A polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) é uma doença genética autossômica dominante devido à mutação da TTR com elevada morbimortalidade, especialmente quando existe acometimento cardíaco. Mais de 130 mutações já foram descritas e determinam fenótipos de predomínio neurológico e/ou cardíaco. Historicamente, o transplante hepático era o tratamento padrão para reduzir a evolução da PAF; na presença de cardiopatia com insuficiência cardíaca (IC) avançada, o transplante cardíaco pode ser considerado.¹ O transplante duplo coração-fígado (TxDCF), apesar de pouco frequente, tem na amiloidose por transtirretina (ATTR) uma indicação bem estabelecida,² com bons resultados; além disso, a presença do fígado parece minimizar os riscos de rejeição, quer seja celular ou mediada por anticorpos, o que poderia ser interessante em pacientes com alto risco imunológico, em especial, hipersensibilizados HLA.³

Objetivo

Relatar o primeiro caso nacional de TxDCF em uma paciente portadora de ATTR com fenótipo misto, no contexto de choque cardiogênico, tendo, como fator adicional, um padrão de hipersensibilização HLA.

Palavras-chave

Amiloidose; Transplante Duplo Coração-fígado

Correspondência: Sandriago Mangini •

Rua Lúcio Martins Rodrigues, 330, ap 13. CEP:05621-025, Jardim Leonor, São Paulo, SP - Brasil.

E-mail: sandrigomangini@cardiol.br, sandrigoman@uol.com.br

Artigo recebido em 27/09/2021, revisado em 12/10/2021, aceito em 12/10/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210029>

Relato de Caso

Paciente RGP, do sexo feminino, 50 anos, dona-de-casa, 2 filhos, iniciou quadro de IC, associada à polineuropatia sensitivo motora, hipotensão ortostática e diarreia em 2013; referia história de pai e irmão falecidos por doença cardíaca não definida aos 50 anos; em 2015, sinais e sintomas de IC com necessidade de internações frequentes. Eletrocardiograma com padrão de área eletricamente inativa ântero-septal e baixa voltagem no plano frontal; ecocardiograma com espessamento de septo e parede posterior de 13 mm, diâmetros do ventrículo esquerdo de 54 × 43 mm, fração de ejeção do ventrículo esquerdo 32%, disfunção diastólica grave (padrão restritivo). Ressonância magnética com realce tardio difuso de padrão não-coronariano, sugerindo doença de depósito. Neste contexto, submetida à biopsia endomiocárdica que foi positiva para vermelho Congo, definindo o diagnóstico de amiloidose cardíaca. Eletro-neuromiografia com padrão sensitivo-motor de membros superiores e inferiores. Encaminhada ao serviço de transplante hepático do Hospital Israelita Albert Einstein, sendo descartada amiloidose por cadeia leve (cadeia leve livre, imunofixação sérica e urinária negativas), confirmada a mutação Glu89Lys da TTR em heterozigose e solicitada avaliação do grupo de transplante cardíaco. Pelas internações recorrentes por IC descompensada e o difícil manejo clínico, foram solicitados exames de avaliação pré-transplante, incluindo a avaliação imunológica através da coleta de painel de reatividade contra linfócitos (PRA) sendo identificada a presença de anticorpos anti-HLA em 51% classe I e negativo em classe II.

Internada em choque cardiogênico, mantida compensada com inotrópicos e diurético endovenoso; três meses após admissão, em 17 de outubro de 2017, foi submetida ao transplante cardíaco e hepático simultâneo, em regime de prioridade, por dependência de inotrópico; crossmatch virtual positivo (HLA do doador A 11,23 / B 07,35 / DR 03,04 e presença de antiB35-MFI 2094), crossmatch real por citotoxicidade dependente de complemento negativo. Recebeu indução com basiliximab. A coleta de PRA na veia porta pré-reperfusão e na veia cava, pós-reperfusão demonstraram um efeito imediato da redução de anticorpos após a passagem do sangue pelo fígado transplantado. Coração e fígado explantados apresentaram vermelho congo positivo. Biopsia hepática “time zero” demonstrou lesão de preservação/reperfusão grau 1. Imunossupressão de manutenção iniciada

com corticosteróide, tacrolimus e micofenolato. Apresentou no PO3 do transplante, episódio de dor abdominal intensa, caracterizada por abdome agudo secundário à extenso hematoma intramural do cólon ascendente, sendo submetida à hemicolecomia direita e colostomia. Necessidade de hemodiálise por insuficiência renal aguda (ureia de 104 mg/dl e creatinina 1,4 mg/dl no dia anterior ao transplante), manteve dependência de vasopressor por período prolongado, necessitando associação de fludrocortisona e venlafaxina para desmame da noradrenalina. Devido à intensa diarreia e dor abdominal, não tolerou uso de micofenolato, sendo mantida a imunossupressão com corticosteróide e tacrolimus. Biopsias endomiocárdicas seriadas sem rejeição celular (0R); além disso, não evidenciados sinais histológicos ou imunohistológicos (c4d e CD68) de rejeição mediada por anticorpos (pAMR0). Apresentou boa evolução hepática, em relação à função e integridade, sem necessidade de biopsia. Recebeu alta em 11 de janeiro de 2018, no PO 86, em uso de tacrolimus e prednisona, em hemodiálise intermitente.

Submetida à reconstrução do trânsito intestinal 6 meses após a hemicolecomia (abril 2018). Episódios recorrentes de infecção urinária motivaram a não indicação de transplante renal, além do contexto de disautonomia e risco de perda do enxerto renal por hipotensão. PRAs colhidos seriadamente demonstraram uma flutuação dos níveis de anticorpos anti-HLA, porém sempre com negatividade do anticorpo doador específico (B35) (Tabela 1). Biopsias endomiocárdicas sem rejeição (Tabela 2) e avaliações não-invasivas de doença coronariana negativas. Ao longo do tempo, episódios de internação por infecção de cateter de hemodiálise de longa permanência e no último ano, necessidade de cirurgia por

fratura de tíbia, devido à queda. Estável do ponto de vista dos sintomas de polineuropatia. Mantém seguimento ambulatorial, sem sintomas de IC, com enxertos cardíaco e hepático sem sinais de disfunção, mantendo hemodiálise intermitente. Um dos filhos e sobrinha de 30 anos apresentam a mesma mutação, tem polineuropatia e cardiopatia incipientes, iniciaram tafamidis após o diagnóstico.

Discussão

À luz do nosso conhecimento, este é o primeiro TxDCF realizado no Brasil e além do caráter inédito em nosso meio, uma característica adicional interessante foi a presença da hipersensibilização HLA, em que o transplante hepático promoveu redução imediata de anticorpos.

O TxDCF pode ser indicado no contexto de doenças cardíacas que levam à cirrose cardíaca, em especial as doenças congênitas, na cirrose hepática em pacientes com doença cardíaca concomitante e na PAF com miocardiopatia. Pelo registro da ISHLT o TxDCF foi responsável por menos de 1% dos transplantes cardíacos realizados em 2019, sendo a PAF a causa mais comum, com mais da metade dos casos.⁴ Pode ser realizado de forma simultânea (transplante cardíaco sucedido imediatamente pelo hepático, com o mesmo doador) ou sequencial (transplante cardíaco precedido ou sucedido pelo hepático, com doadores diferentes); na PAF o transplante simultâneo tem sido o mais frequente. Outro aspecto interessante é a possibilidade de se utilizar o fígado de paciente com PAF (transplante dominó), apesar do risco de indução de PAF nos receptores.⁵

Tabela 1 – Reatividade contra painel de linfócitos (PRA) evolutiva

Data		Classe I	Classe II	DSA/MFI
04/03/2016	Pré-transplante	51%	negativo	B35 3753
17/10/2017	Pré-transplante	46,7%	negativo	B35 2094
17/10/2017	Porta pré-reperusão	18,1%	negativo	B35 1044
17/10/2017	Cava pós-reperusão	2,6%	negativo	B35 979
07/11/2017	Pós-transplante	73,1%	negativo	ausente
13/11/2017	Pós-transplante	73,8%	negativo	ausente
11/12/2017	Pós-transplante	61%	negativo	ausente
29/01/2018	Pós-transplante	61%	negativo	ausente
14/03/2018	Pós-transplante	30,3%	negativo	ausente
22/05/2018	Pós-transplante	62,3%	negativo	ausente
31/07/2018	Pós-transplante	35,4%	negativo	ausente
29/10/2018	Pós-transplante	0%	negativo	ausente
06/08/2019	Pós-transplante	0%	negativo	ausente
21/09/2020	Pós-transplante	6,6%	negativo	ausente
15/12/2020	Pós-transplante	6,6%	negativo	ausente
19/04/2021	Pós-transplante	6,6%	negativo	ausente

HLA do doador: A 11,23 / B 07,35 / DR 03,04; DSA: donor specific antibody – anticorpo doador específico; MFI: median fluorescence intensity – mediana da intensidade de fluorescência.

Relato de Caso

Tabela 2 – Biopsias endomiocárdicas

Data	Rejeição Celular	Rejeição Humoral	Vermelho Congo
01/11/2017	OR	pAMR 0	Negativo
07/12/2017	OR	pAMR 0	negativo
15/02/2018	OR	pAMR 0	negativo
06/11/2018	OR	pAMR 0	negativo
08/04/2021	OR	pAMR 0	negativo

pAMR: pathology antibody mediated rejection

Na literatura e no Brasil, a mutação Val30Met parece ser a mais comum e sua relação com o desenvolvimento de miocardiopatia avançada é menos frequente e geralmente mais tardia, com bons resultados através do transplante hepático isolado.⁶ Já a mutação Val122Ile, presente em 4% dos Afro-Americanos apresenta fenótipo de predomínio cardíaco, acometendo pacientes acima dos 60 anos, sendo um diagnóstico diferencial para ATTR selvagem; devido à idade mais avançada de acometimento e o risco inerente de um transplante duplo nesta faixa etária, alguns relatos demonstraram boa evolução envolvendo apenas o transplante cardíaco.⁷ Outras mutações podem apresentar características mistas de acometimento e muitas delas já foram descritas em séries de casos, incluindo a Glu89Lys, como indicação de TxDCF. Parece haver melhores resultados com o transplante duplo em relação ao transplante hepático isolado, porém, cada caso deve ser avaliado de forma individualizada, levando em consideração a mutação e seu fenótipo/manifestação da doença no momento da avaliação.⁸ Com o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que atuam em diferentes fases da evolução da ATTR é provável que os transplantes hepáticos e cardíacos relacionados à PAF sejam ainda menos frequentes, porém, em nosso caso, devido à avançada miocardiopatia, com necessidade inclusive de inotrópico, a indicação do TxDCF simultâneo era inquestionável. Pelo tamanho reduzido da cavidade do ventrículo esquerdo e o frequente acometimento do ventrículo direito, pode haver limitação ao uso de dispositivos de assistência circulatória mecânica de longa duração.¹

Do ponto de vista imunológico, o TxDCF demonstra menor incidência de rejeição, quer seja celular ou mediada por anticorpos.^{3,4,9} Muitos mecanismos tem sido propostos para explicar as propriedades de tolerância do fígado e possivelmente, atuam simultaneamente reduzindo o risco de rejeição; dentre eles podemos destacar a habilidade de secreção de antígenos HLA de classe I solúveis, aliada à grande capacidade de absorção e neutralização de aloanticorpos direcionados contra os antígenos HLA.¹⁰ Em nosso caso, foi possível demonstrar a capacidade de redução de anticorpos anti-HLA já na primeira passagem do sangue pelo fígado transplantado; apesar do crossmatch virtual positivo, houve redução progressiva dos títulos de anticorpos específicos contra o doador, até a sua negatificação; além disso, as biopsias

seriadas nunca demonstraram rejeição celular ou mediada por anticorpos.

Apesar da excelente sobrevida até o momento e normalidade da função dos enxertos cardíaco e hepático, múltiplas intercorrências ocorreram ao longo do transplante relatado, incluindo o abdome agudo e necessidade de colectomia/reconstrução do trânsito, múltiplas infecções, fratura e a insuficiência renal crônica dialítica, demonstrando assim a complexidade e o desafio inerentes ao TxDCF na população de pacientes com PAF.

Conclusão

Pacientes com PAF e acometimento cardíaco podem se beneficiar do TxDCF, como demonstrado neste primeiro relato de caso nacional. Apesar da presença de hipersensibilidade HLA e anticorpos específicos contra o doador, houve redução dos títulos logo na primeira passagem do sangue pelo fígado e evolução sem rejeição até o momento, reforçando o conceito da proteção hepática, no contexto do TxDCF.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Mangini S, Sabbion BC, Poffo R, Meira Filho SP, Almeida MD, Bacal F. Redação do manuscrito: Mangini S, Sabbion BC. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mangini S, Sabbion BC, Bacal F.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia EB, Rohde LEP, et al. Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca – 2021. *Arq. Bras. Cardiol.* 2021;117(3):561-98. doi: 10.36660/abc.20210718.
2. Sousa M, Monohan G, Rajagopalan N, Grigorian A, Guglin M. Heart Transplantation in Cardiac Amyloidosis. *Heart Fail Rev.* 2017;22(3):317-27. doi: 10.1007/s10741-017-9601-z.
3. Gong T, Hall S. Considerations and Experience Driving Expansion of Combined Heart-Liver Transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2020;25(5):496-500. doi: 10.1097/MOT.0000000000000804.
4. Rizvi SSA, Challapalli J, Maynes EJ, Weber MP, Choi JH, O'Malley TJ, et al. Indications and Outcomes of Combined Heart-Liver Transplant: A Systematic Review and Met-Analysis. *Transplant Rev.* 2020;34(2):100517. doi: 10.1016/j.trre.2019.100517.
5. 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(11):1207-15. doi: 10.1111/tri.13326.
6. Okumura K, Yamashita T, Masuda T, Misumi Y, Ueda A, Ueda M, et al. Long-Term Outcome of Patients with Hereditary Transthyretin V30M Amyloidosis with Polyneuropathy After Liver Transplantation. *Amyloid.* 2016;23(1):39-45. doi: 10.3109/13506129.2015.1123149.
7. Thenappan T, Fedson S, Rich J, Murks C, Husain A, Pogoriler J, et al. Isolated Heart Transplantation for Familial Transthyretin (TTR) V122I Cardiac Amyloidosis. *Amyloid.* 2014;21(2):120-3. doi: 10.3109/13506129.2013.853660.
8. Suhr OB, Larsson M, Ericzon BG, Wilczek HE. Survival After Transplantation in Patients with Mutations Other Than Val30Met: Extracts From the FAP World Transplant Registry. *Transplantation.* 2016;100(2):373-81. doi: 10.1097/TP.0000000000001021.
9. Chou AS, Habrheuer A, Chin AL, Sultan I, Vallabhajosyula P. Heart-Kidney and Heart-Liver Transplantation Provide Immunoprotection to the Cardiac Allograft. *Ann Thorac Surg.* 2019;108(2):458-66. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.02.012.
10. Cheng EY. The Role of Humoral Alloreactivity in Liver Transplantation: Lessons Learned and New Perspectives. *J Immunol Res.* 2017;2017:3234906. doi: 10.1155/2017/3234906.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons