

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 transtirretina 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 •

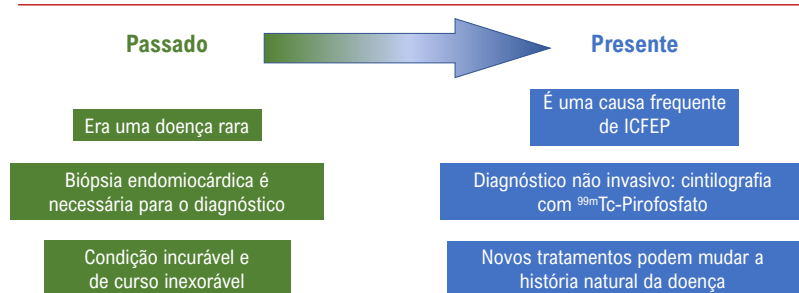
Av. Bandeirantes 3900, Campus da USP, Bairro Monte Alegre, Ribeirão Preto - SP CEP:14049-900

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

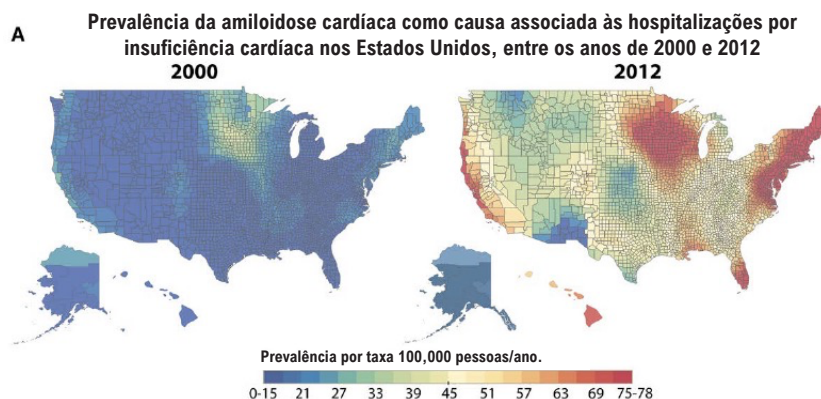


Figura 2 – Ilustração mostrando no “mapa de calor” o aumento da prevalência da amiloidose cardíaca como causa associada às hospitalizações por insuficiência cardíaca nos Estados Unidos, entre os anos de 2000 e 2012. Reproduzido a partir de (Gilstrap et al., 2019).

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:

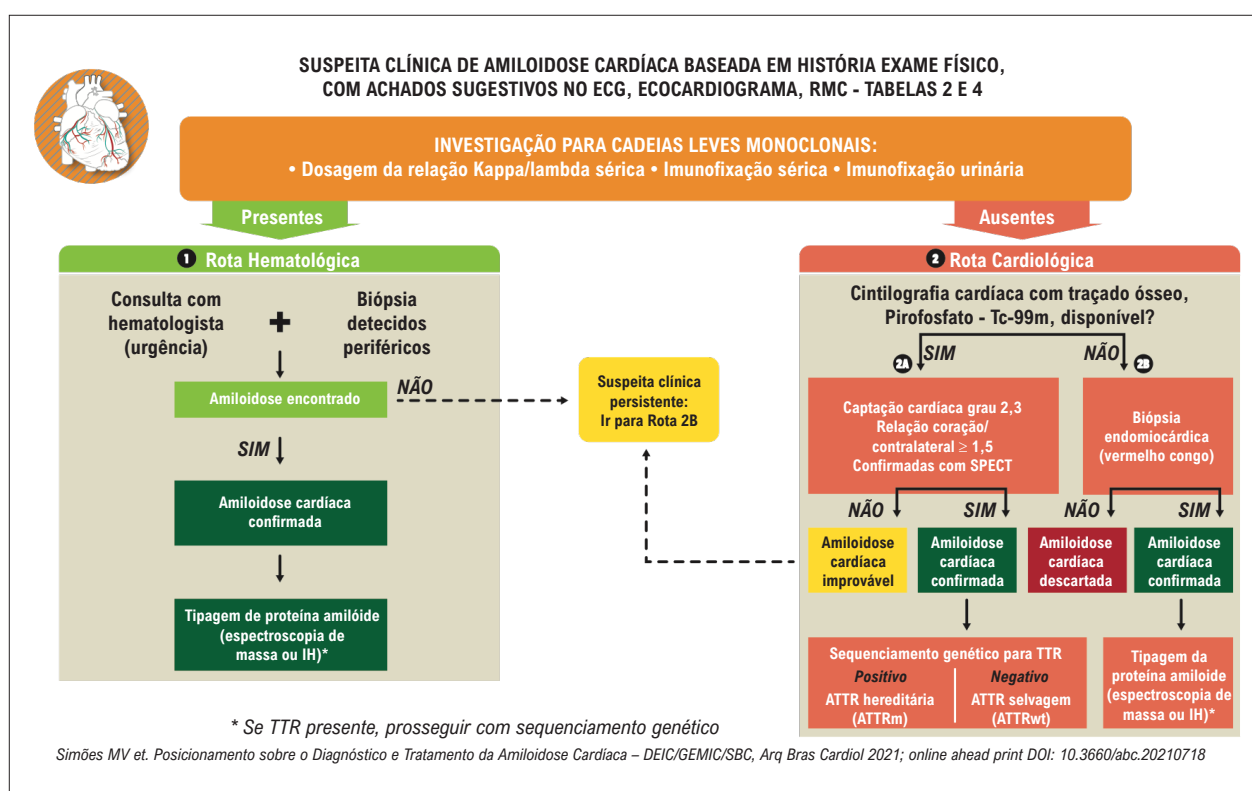


Figura 3 – Fluxograma para o diagnóstico da AC.

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