

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.

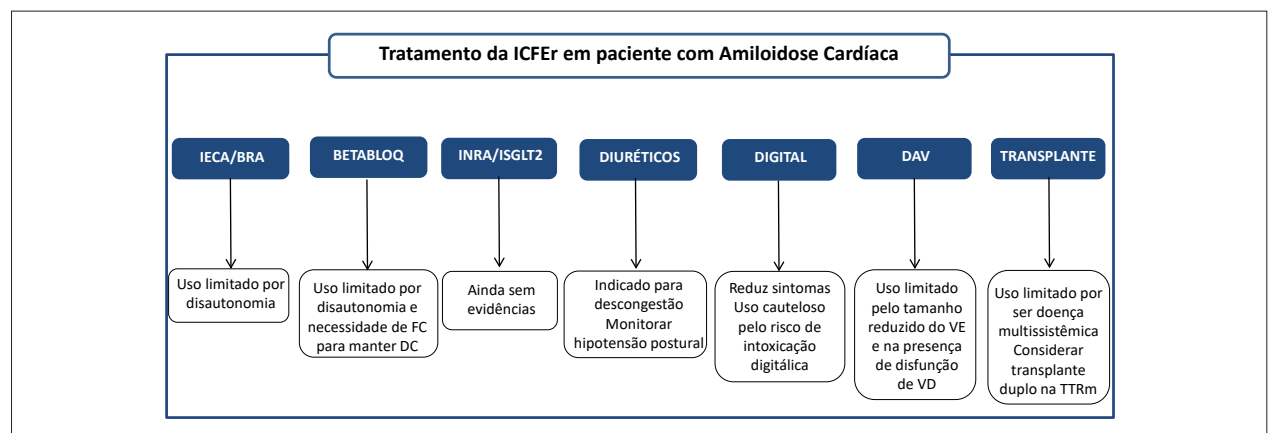


Figura 1 – Tratamento da ICFe em paciente com Amiloidose Cardíaca. ICFe: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina II; BRA: bloqueador dos receptores de angiotensina II; INRA: inibidores da neprilisina e antagonista do receptor de angiotensina; 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