

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