

# Terapias Modificadoras de Doenças para Cardiomiopatia Amilóide por Transtirretina

## *Disease Modifying Therapies for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy*

Ariane Vieira Scarlatelli Macedo,<sup>1,2</sup>  Fábio Fernandes,<sup>3</sup> Renato Delascio Lopes,<sup>1,4</sup>

Brazilian Clinical Research Institute (BCRI),<sup>1</sup> São Paulo, SP - Brasil

Santa Casa de São Paulo,<sup>2</sup> São Paulo, SP - Brasil

Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da USP,<sup>3</sup> São Paulo, SP - Brasil

Duke Clinical Research Institute, Duke University Medical Center,<sup>4</sup> 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).<sup>1</sup> A ATTR pode seguir a deposição de ATTR hereditária (ATTRv), que era anteriormente conhecido como ATTR mutante, ou ATTR de tipo selvagem (ATTRwt).<sup>1</sup> A ATTR é uma doença subdiagnosticada, bem como um determinante crucial de morbimortalidade.<sup>2</sup> 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.<sup>3</sup> 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.<sup>4</sup> 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 (epigalocatequina-3-galato); e degradação e reabsorção de fibras amilóides (ácido doxiciclina-tauroursodesoxicólico [TUDCA] ou ácido doxiciclina-ursodeoxicólico [UDCA]).<sup>4</sup>

Em pacientes com ATTR-CA, seja ATTRv ou ATTRwt, tafamidis é considerado o agente de escolha devido ao benefício clínico comprovado em desfechos cardiovasculares.<sup>5</sup> 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.<sup>6</sup> 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.<sup>5</sup> 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.<sup>7</sup> 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.<sup>7</sup> 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.<sup>8</sup>

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.<sup>5</sup> 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.<sup>9</sup> Embora esses potenciais efeitos benéficos tenham sido descritos, eventos adversos associados a AINEs podem impedir seu uso em pacientes com insuficiência cardíaca.<sup>3</sup>

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.<sup>10</sup> 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.<sup>10</sup> 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.<sup>3</sup> Estes agentes especificamente degradam o mRNA de TTR no núcleo (inotersen) ou no citoplasma (patisiran).<sup>11,12</sup>

## 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<sup>11,13,14</sup> 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.<sup>12</sup> 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.<sup>15,16</sup>

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.<sup>17</sup> 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).<sup>17</sup>

Moléculas adicionais estão sendo examinadas para inibir a agregação e ruptura do oligômero (epigalocatequina-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 epigalocatequina-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.<sup>18-20</sup>

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.<sup>21,22</sup> 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.<sup>5</sup>

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/ehfj.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.

