

## Cardiomiopatias Restritivas: O Que Há de Novo no Front?

### Restrictive Cardiomyopathies: What's New on the War Front?

Luiz Claudio Danzmann,<sup>1,2</sup> Liciani de Mello Feliciano,<sup>1</sup> Elisa Kalil,<sup>1</sup> Paula Loreda Siminovich,<sup>1</sup> Marianna de Moura Nora<sup>1</sup>

Universidade Luterana do Brasil (ULBRA) - Clínica Médica,<sup>1</sup> Canoas, RS – Brasil  
Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre,<sup>2</sup> Porto Alegre, RS – Brasil

#### Uma condição rara? Ou nem tanto?

As cardiomiopatias restritivas (CMR) são geradas por patologias primárias do músculo cardíaco e consideradas doenças raras, correspondendo a cerca de 5% de todos os casos de cardiomiopatias.<sup>1</sup> A forma mais frequente de CMR, a amiloidose cardíaca (AC), pode ser considerada um marco referencial dessas cardiomiopatias, visto que, com a disponibilização das tecnologias diagnósticas, tem sido feita a detecção muito mais frequente dessa cardiomiopatia, além do fato de que as possibilidades efetivas de tratamento são uma realidade.<sup>2</sup>

#### A compreensão a partir da fisiopatologia

A fisiopatologia restritiva do ventrículo esquerdo (VE) consiste em rigidez miocárdica, determinando uma elevação súbita da pressão da câmara no início do enchimento ventricular associada a pequenos volumes de enchimento, causados por hipertrofia da parede ou proliferação endomiocárdica.<sup>3</sup> De acordo com a definição da European Society of Cardiology, as outras características que podem integrar as CMR são: volumes sistólicos e diastólicos normais ou reduzidos (de um ou ambos os ventrículos) e espessura da parede ventricular normal. Embora essa definição seja conceitualmente precisa, sua interpretação literal levaria à exclusão de muitos distúrbios comuns com uma fisiologia restritiva. De acordo com a recente proposição, Rapezzi et al.<sup>3</sup> classificaram as CMR como: i) infiltrativas, entre as quais a amiloidose e sarcoidose se destacam; ii) as doenças de depósito, representadas principalmente pela doença de Fabry e pela hemocromatose; iii) as relativas a fibrose intersticial/disfunção intrínseca do miócito; e iv) as doenças endomiocárdicas (Figura 1).<sup>3</sup>

#### A CMR e a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

A síndrome clínica das CMR consiste, sobretudo, em disfunção diastólica por rigidez e espessamento da parede

ventricular, restrição ao enchimento, e função sistólica normal ou próxima do normal.<sup>3,4</sup> Esse fenótipo frequentemente se apresenta como síndrome de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), e a compreensão das CMR é fundamental para compor o rastreamento da etiologia da ICFEp. No recente algoritmo para o diagnóstico da ICFEp sugerido pela Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca, é mencionada a necessidade de se pensar em um diagnóstico etiológico, e a CMR é um foco potencial da chamada etiologia secundária da ICFEp.<sup>5</sup>

#### A amiloidose cardíaca: não tão rara e já com tratamento

A AC é uma doença infiltrativa causada pela deposição tecidual de agregados proteicos fibrilares e insolúveis em órgãos como o coração, causando uma disfunção orgânica. Uma revisão sistemática<sup>1</sup> de 2022 revelou que a prevalência de AC é de 12% em pacientes com ICFEp (IC 95% 6–20%), 8% nos diagnósticos de estenose aórtica (IC 95% 5–13%) e 21% nos achados de autópsia em idosos (IC 95% 7–39%). Sobre a dificuldade diagnóstica, um estudo no Reino Unido com 1034 pacientes portadores de AC demonstrou que existe um atraso no diagnóstico superior a 4 anos, com média de 17 hospitalizações nos 3 primeiros anos que antecederam o diagnóstico. Além disso, o mesmo estudo avaliou a sobrevida dos pacientes após o diagnóstico, sendo em média de 31 meses para amiloidose por transtirretina variante (ATTRv) e 57 meses para amiloidose por transtirretina *wild type* (ATTRwt) ( $p < 0,0001$ ).<sup>2</sup>

Existem mais de 30 tipos de proteínas amiloidogênicas, mas 3 delas têm maior evidência na literatura. A amiloidose por imunoglobulinas de cadeia leve (AL) representa 12% dos casos de AC<sup>1,4</sup> e as por alterações na proteína transtirretina (TTR), que pode ocorrer por mutação do gene (ATTRv) ou por uma proteína selvagem, que desestabiliza e se agrega a proteínas amiloides, conhecida como *wild type* (ATTRwt), sendo as duas últimas responsáveis por 95% dos casos de AC.<sup>1</sup> A TTR é uma proteína formada por quatro monômeros que circulam como um tetrâmero e age como transportador de tiroxina (T4) e retinol (vitamina A). A formação das fibrilas amiloides pela TTR se dá a partir da dissociação do tetrâmero em monômeros, e a desnaturação do monômero permite a montagem incorreta em estruturas agregadas. Diferentes tipos de amiloidose podem causar diferentes manifestações clínicas; portanto, é imperativo que, uma vez diagnosticada a amiloidose, a proteína precursora seja estudada, a fim de garantir o tratamento correto.<sup>1</sup>

A taxa de desfechos clínicos adversos da AC se eleva rapidamente após o diagnóstico, e isso está relacionado com o diagnóstico tardio. Novas tecnologias em imagem e biomarcadores estão favorecendo a identificação precoce da

#### Palavras-chave

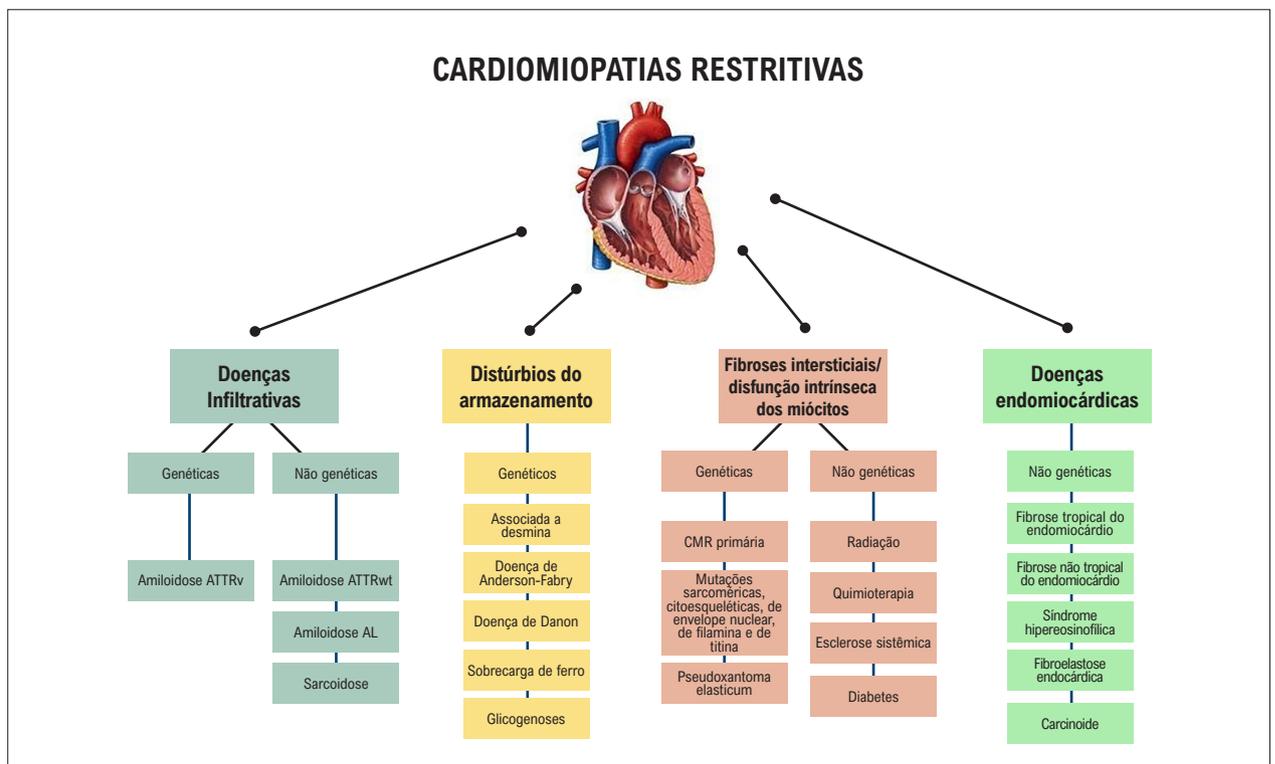
Cardiomiopatia Restritiva; Insuficiência Cardíaca Diastólica; Amiloidose; Sarcoidose.

#### Correspondência: Luiz Claudio Danzmann •

Universidade Luterana do Brasil (ULBRA) - Clínica Médica - Avenida Farroupilha, 8001. CEP 92425-900, Canoas, RS - Brasil  
E-mail: luizdanzmann@gmail.com

Artigo recebido em 30/03/2023, revisado em 14/04/2023, aceito em 14/04/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230018>



**Figura 1** – Cardiomiopatias restritivas (CMR). ATTRv: amiloidose por transtirretina variante; ATTRwt: amiloidose por transtirretina wild type; AL: amiloidose por imunoglobulinas de cadeia leve. Adaptado de: Rapezzi et al.<sup>3</sup>

amiloidose,<sup>2,6</sup> que antigamente dependia apenas da biópsia endomiocárdica com a técnica do vermelho do Congo, padrão ouro para AC.<sup>4</sup>

Como tratamento, o paciente deve receber suporte para os sintomas de insuficiência cardíaca, e a manifestação fenotípica de ICFEP é a mais frequente. O controle da congestão é o principal objetivo da terapia, e para isso a medicação mais utilizada são os diuréticos de alça.<sup>3,4</sup> A dificuldade do manejo clínico do paciente com AC ocorre pela difícil adaptação ao tratamento consagrado para insuficiência cardíaca. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina II, bloqueadores dos receptores de angiotensina II, betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio não são bem tolerados, devido ao aumento do risco de hipotensão e bradicardia associada à disfunção autonômica, e consequente influência negativa no cronotropismo. Adicionalmente, os bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos devem ser evitados em pacientes com AC-AL, pois se ligam às fibrilas amiloides, o que pode resultar em bloqueios cardíacos avançados.<sup>4</sup> Além disso, o remodelamento estrutural, elétrico e bioquímico da câmara atrial aumenta a incidência de fibrilação atrial nesses pacientes; por esse motivo a anticoagulação deve ser iniciada de acordo com o respectivo escore de CHADS-VASc (Figura 2).<sup>3,4,7</sup>

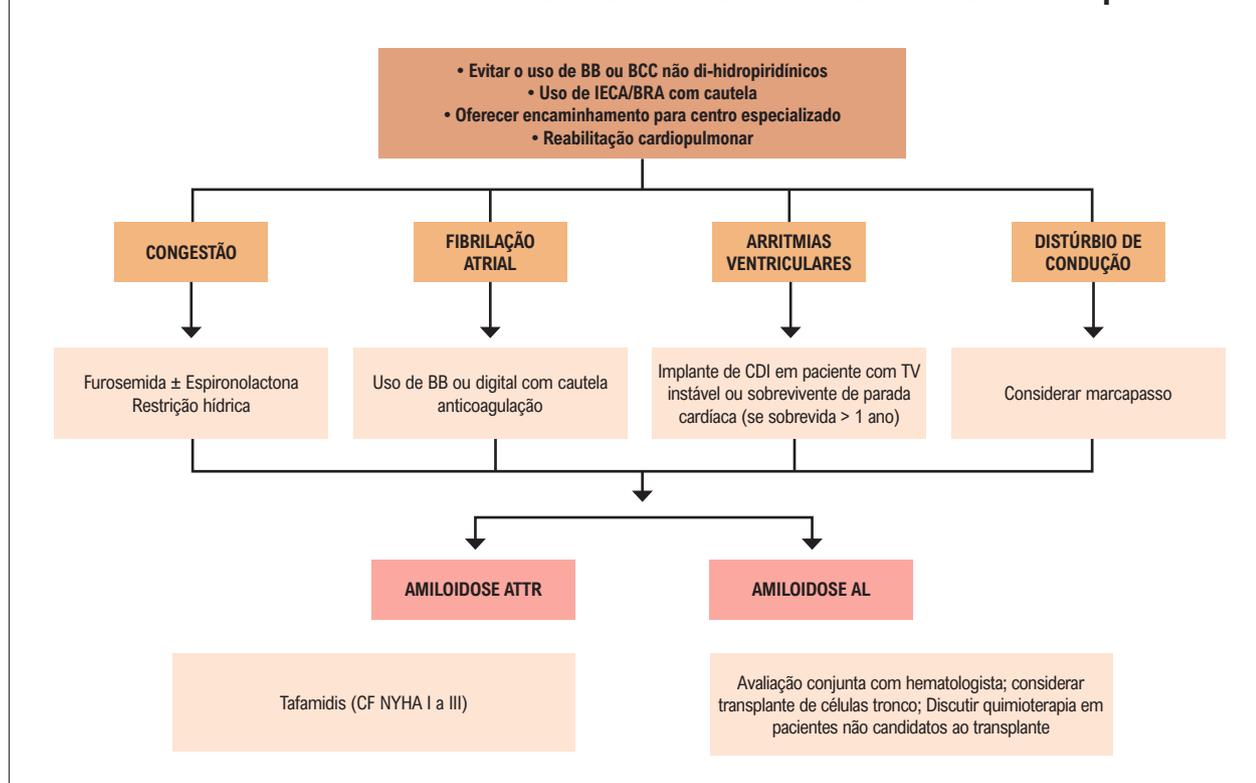
Além do suporte à síndrome clínica, existe um fármaco modificador da história natural da doença para os genótipos TTRv e TTRwt. Trata-se do Tafamidis (meglumina), um

estabilizador seletivo de transtirretina (TTR) que se liga aos dois sítios de ligação da tiroxina (T4) na forma tetrâmera nativa de TTR, prevenindo a dissociação em monômeros, que é a etapa limitante da velocidade no processo de formação das fibrilas amiloides.<sup>4</sup> O Tafamidis foi testado em 441 pacientes no estudo ATTR-ACT,<sup>8</sup> concluindo que o medicamento é seguro e capaz de reduzir os desfechos mortalidade e hospitalização. Nesse estudo os pacientes foram randomizados em 3 grupos: Tafamidis de 80mg, 20mg e placebo, em um período de 30 meses. A dose de 80mg/dia, em comparação à dose de 20mg/dia associou-se a aumento significativo da sobrevida [RR = 0,70 (IC 95%: 0,50 - 0,979); p = 0,0374].

#### Atualizações no diagnóstico da sarcoidose cardíaca

A sarcoidose é uma doença inflamatória granulomatosa, de etiologia não bem definida e que acomete principalmente pacientes jovens. A forma cardíaca da sarcoidose representa de 5% a 10% dos casos diagnosticados; no entanto, assim como na AC, achados em autópsias sugerem que essa prevalência seja muito maior. Os critérios diagnósticos foram atualizados no ano de 2019, com a Diretriz da Sociedade Japonesa de Circulação.<sup>9</sup> Entre as atualizações, propôs-se o diagnóstico clínico de sarcoidose cardíaca quando existirem evidências de granulomas não caseosos em outros órgãos que não o coração, somados a algum tipo de comprometimento cardíaco, como bloqueio atrioventricular de alto grau, arritmias ventriculares, fibrilação atrial, anormalidades em parede ventricular e disfunção contrátil de ventrículo

## TRATAMENTO DA AMILOIDOSE CARDÍACA EM PACIENTE COM ICFeP



**Figura 2** – Tratamento da amiloidose cardíaca em pacientes com ICFeP. AL: amiloidose de cadeias leve; ATTR: amiloidose por transtirretina; BB: betabloqueadores; BCC: bloqueadores do canal de cálcio; BRA: bloqueadores de receptor de angiotensina; CDI: cardioversor desfibrilador implantável; CF NYHA: Classificação Funcional da New York Heart Association; ICFeP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; TV: taquicardia ventricular. Danzmann et al.<sup>7</sup>

esquerdo, por exemplo. A atualização também promove, ao lado da cintilografia com 67-Gálio e da ressonância magnética com gadolínio, a tomografia por emissão de pósitrons por 18F-fluorodesoxiglicose com acúmulo anormalmente alto de marcadores no coração como critérios diagnósticos maiores da doença. Essa proposição foi adotada como recomendação diagnóstica pela atual Diretriz Brasileira de Miocardites.<sup>10</sup>

### Doença de Fabry

A doença de Fabry, também conhecida como doença de Anderson Fabry, é uma esfingolipidose devida a um erro inato ligado ao X, causado por mutações no gene GLA.<sup>11,12</sup> Essa mutação no gene resulta na deficiência da atividade enzimática da alfa-galactosidase A e, conseqüentemente, no acúmulo lisossomal de glicoesfingolipídeos, principalmente a globotriaosilceramida (Gb3). O acúmulo progressivo de Gb3 leva à disfunção celular, ocasionando inflamação, fibrose e, conseqüentemente, disfunção de órgãos, especialmente rins, cérebro e coração.<sup>11</sup>

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou, em novembro de 2022, um tratamento específico para a doença de Fabry, a alfa-galactosidase. Esse medicamento, recomendado para a forma clássica e a partir dos 7 anos, é

uma forma recombinante da enzima alfa-galactosidase A, a qual é produzida em linhagem celular humana para conferir um perfil de glicosilação humana que possa influenciar a captação pelos receptores de manose-6-fosfato na superfície das células alvo. Somente pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Fabry podem receber essa medicação.<sup>12</sup> De acordo com o protocolo da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), os pacientes com sintomatologia cardiovascular e portadores de hipertensão arterial sistêmica possuem indicação de inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores de receptor de angiotensina; os que apresentam dislipidemia devem receber estatinas; em contrapartida, os portadores de arritmia e/ou insuficiência cardíaca devem seguir o tratamento padrão.<sup>11</sup>

### Conclusão

A evolução da classificação, dos métodos diagnósticos e dos recursos de tratamento das CMR nos oferece a oportunidade de identificá-las mais precocemente e reduzir desfechos clínicos adversos em nossos pacientes. A abordagem contemporânea dessas cardiomiopatias deve considerar o fato de que o prognóstico dos pacientes é melhor quanto mais rápido for estabelecido o diagnóstico definitivo.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Danzmann LC, Feliciano LM, Kalil E, Siminovich PL, Nora MM; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Danzmann LC, Feliciano LM, Kalil E; Redação do manuscrito: Danzmann LC, Feliciano LM, Kalil E, Siminovich PL, Nora MM.

## 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. Aimo A, Merlo M, Porcari A, Georgiopoulos G, Pagura L, Vergaro G, et al. Redefining the Epidemiology of Cardiac Amyloidosis. A Systematic Review and Meta-Analysis of Screening Studies. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(12):2342-51. doi: 10.1002/ejhf.2532.
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. Rapezzi C, Aimo A, Barison A, Emdin M, Porcari A, Linhart A, et al. Restrictive Cardiomyopathy: Definition and Diagnosis. *Eur Heart J.* 2022;43(45):4679-93. doi: 10.1093/eurheartj/ehac543.
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. Fernandes-Silva MM, Mourilhe-Rocha R, Brito FS, Jorge AJL, Issa VS, Danzmann LC. Emerging Topics in Heart Failure: Heart Failure with Preserved and Mid-Range Ejection Fraction. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(5):949-52. doi: 10.36660/abc.20201105.
6. Law S, Bezaud M, Petrie A, Chacko L, Cohen OC, Ravichandran S, et al. Characteristics and Natural History of Early-Stage Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Eur Heart J.* 2022;43(27):2622-32. doi: 10.1093/eurheartj/ehac259.
7. Danzmann LC, Zimmer JRC, Tscheka AP. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Cardiac Amyloidosis: Implications for Treatment. *ABC Heart Fail Cardiomyop* 2021;1(2):98-102. doi: 10.36660/abchf.20210033.
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/ejhf.2027.
9. Terasaki F, Azuma A, Anzai T, Ishizaka N, Ishida Y, Isobe M, et al. JCS 2016 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis - Digest Version. *Circ J.* 2019;83(11):2329-88. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0508.
10. Montera MW, Marcondes-Braga FG, Simões MV, Moura LAZ, Fernandes F, Mangine S, et al. Brazilian Society of Cardiology Guideline on Myocarditis - 2022. *Arq Bras Cardiol.* 2022;119(1):143-211. doi: 10.36660/abc.20220412.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Alfagalsidase para o Tratamento da Doença de Fabry Clássica em Pacientes a partir dos Sete Anos de Idade. Brasília: Conitec; 2022.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Fabry. Brasília: Conitec; 2021.



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