

Avanços no Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca

Advances in the Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis

Marcus Vinicius Simões,¹ Diane Xavier de Ávila,^{2,3} Pedro Manoel Marques Garibaldi,⁴ Evandro Tinoco Mesquita³

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto,¹ Ribeirão Preto, SP – Brasil

Complexo Hospitalar de Niterói,² Niterói, RJ – Brasil

Universidade Federal Fluminense,³ Niterói, RJ – Brasil

Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – FMUSP,⁴ São Paulo, SP – Brasil

Introdução

As últimas décadas trouxeram avanços expressivos, que causaram uma completa reformulação dos conceitos clínicos e epidemiológicos sobre a amiloidose cardíaca (AC), sintetizados na Figura 1.

Avanços no diagnóstico da amiloidose cardíaca

Do ponto de vista do diagnóstico da AC mediada por transtirretina (AC-ATTR), o maior avanço consistiu na descoberta de que os depósitos amiloides miocárdicos cursam com captação anômala de radiotraçadores ósseos bisfosfonatos, que podem ser identificados de forma não invasiva com cintilografia. O diagnóstico não invasivo da AC-ATTR prescinde a realização de biópsia endomiocárdica na imensa maioria dos casos, desde que afastada a presença de cadeias leves monoclonais de forma segura.^{1,2}

É relevante mencionar que a adoção de um fluxograma diagnóstico único e racional para AC é, por si só, um avanço substancial no diagnóstico da doença, com grande impacto na prática clínica³ (Figura 2).

Avanços no tratamento da amiloidose cardíaca mediada por transtirretina

Historicamente, o transplante hepático foi o único tratamento preconizado como capaz de interromper a produção da TTR variante e instável e alentecer a progressão da doença. Contudo, o seguimento tardio dos pacientes transplantados por polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) mostrou progressão tardia da doença.

Um avanço considerável nesse cenário foi o desenvolvimento de medicamento estabilizador do tetrâmero da TTR, o tafamidis, que interrompe a cascata amiloidogênica e reduz a deposição das fibrilas amiloides nos tecidos, com benefício

clínico demonstrado inicialmente em pacientes com PAF. Em 2018, o Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) mostrou que o tafamidis foi superior ao placebo no tratamento da AC-ATTR selvagem ou hereditária, com redução de 30% na mortalidade por todas as causas (*hazard ratio* 0,7; $p < 0,001$) e de 32% em internações por causas cardiovasculares. Esses resultados foram confirmados no estudo de extensão a longo prazo (ATTR-ACT LTE).^{4,5} Essas evidências apoiam a aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), no Brasil, do uso de tafamidis 80 mg/dia para tratamento da AC-ATTR.

Novas terapias têm sido desenvolvidas e testadas no cenário clínico da AC-ATTR, endereçando o silenciamento da expressão gênica por meio de tecnologia de RNA de interferência (patisirana e vutrisirana) e oligonucleotídeo *antisense* (inotersena), tendo ambas as terapêuticas já demonstrado benefícios clínicos e segurança em pacientes com PAF em estudos multicêntricos randomizados.⁶

Em setembro de 2022, foram mostrados os resultados preliminares do estudo APOLLO-B, que testou patisirana em comparação com placebo em pacientes com AC-ATTR selvagem ou variante, mostrando o benefício de patisirana. Houve melhora estatisticamente significativa aos 12 meses, com maior distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, melhora da qualidade de vida e redução do fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP).⁷

O medicamento eplontersena (oligonucleotídeo *antisense*) está sendo testado em estudo multicêntrico fase 3 em pacientes com cardiomiopatia amiloide mediada por TTR (variante e tipo selvagem) no estudo CARDIO-TTTransform (NCT04136171).⁸

Dentro desse cenário, o primeiro estudo com tecnologia de modificação do DNA genômico, chamada CRISPR/Cas9 (repetições palindrômicas curtas agrupadas e regularmente espaçadas em associação com endonuclease Cas9), descreveu seu uso em 6 pacientes, mostrando redução duradoura da produção de TTR, com poucos efeitos colaterais.⁹ Essa terapia revolucionária permitiria, em tese, com uma única aplicação, o silenciamento permanente da expressão da proteína TTR variante. Um estudo multicêntrico de fases 2 e 3 está sendo programado para lançamento ao longo de 2023.

Avanços no tratamento da amiloidose cardíaca da forma AL

A amiloidose AL é uma doença sistêmica e heterogênea na qual o coração é o órgão mais frequentemente acometido (82% dos casos), sendo esse o principal fator

Palavras-chave

Amiloidose; Cardiomiopatias; Pré-Albumina; Insuficiência Cardíaca

Correspondência: Diane Xavier de Ávila •

Complexo Hospitalar de Niterói - Rua La Salle, 12. CEP 24020-096, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: dianeavilamed@gmail.com, dianeavilamed@cardiol.br

Artigo recebido em 13/04/2023, revisado em 14/04/2023, aceito em 14/04/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230024>

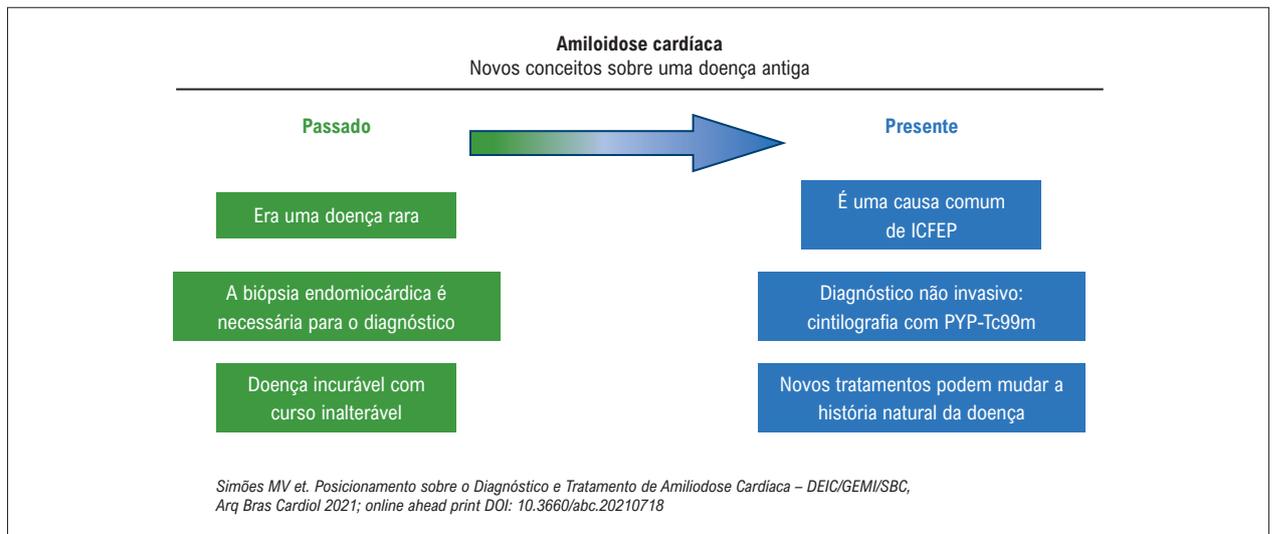


Figura 1 – Síntese da reformulação dos conceitos sobre amiloidose cardíaca. ICPEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; PYP-Tc99m: pirofosfato marcado com tecnécio-99m.

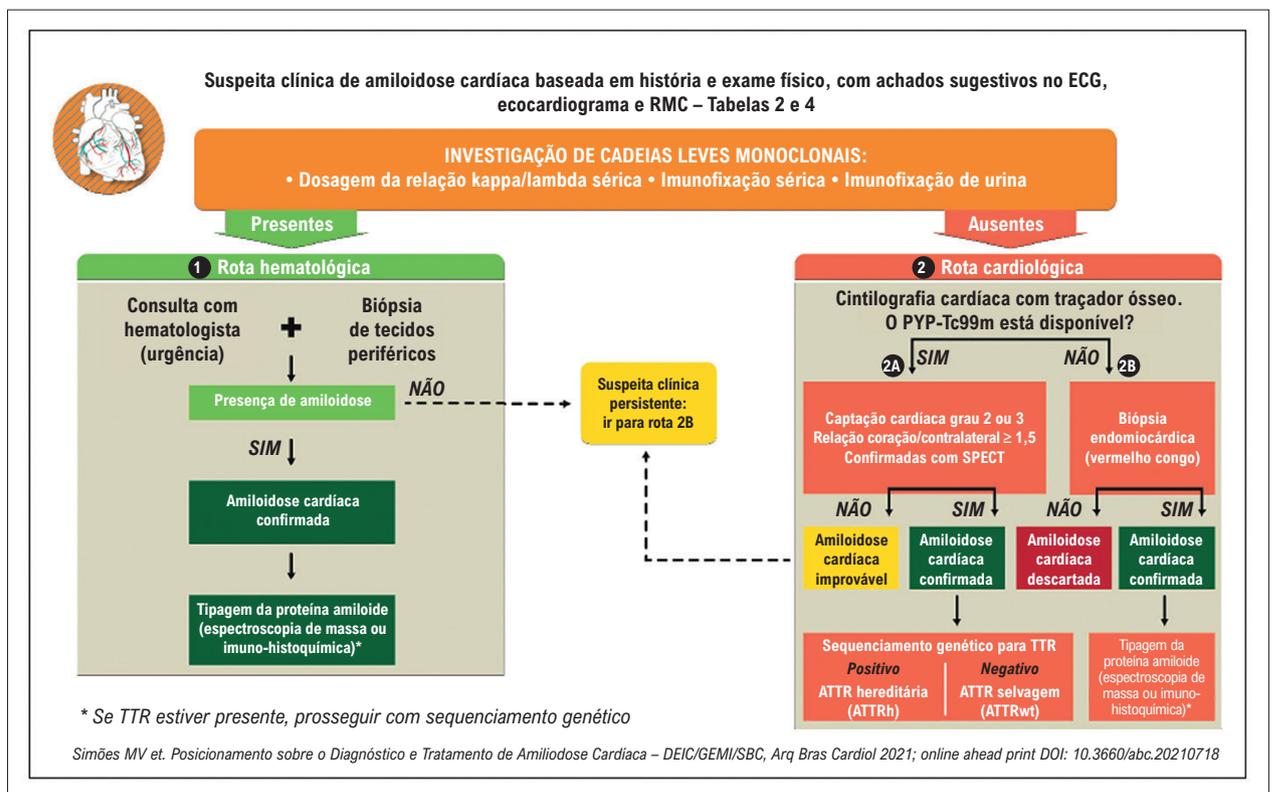


Figura 2 – Fluxograma diagnóstico. ECG: ecocardiograma; PYP-Tc99m: pirofosfato marcado com tecnécio-99m; RMC: ressonância magnética cardíaca.

associado a desfechos clínicos desfavoráveis. Além disso, o prognóstico está diretamente relacionado à extensão desse comprometimento cardíaco.¹⁰ A população plasmocitária clonal, responsável pela produção de cadeias leves amiloidogênicas, causa disfunção orgânica por meio de dois mecanismos principais: proteotoxicidade direta pela ação de

oligômeros circulantes instáveis e distorção da arquitetura tecidual pelo depósito do amiloide insolúvel.

Diante desse cenário, há diferentes alvos terapêuticos na amiloidose AL: o clone plasmocitário, com o objetivo de reduzir a produção das imunoglobulinas e a formulação e o depósito amiloide; e a fibrila amiloide, com o objetivo

Ponto de Vista

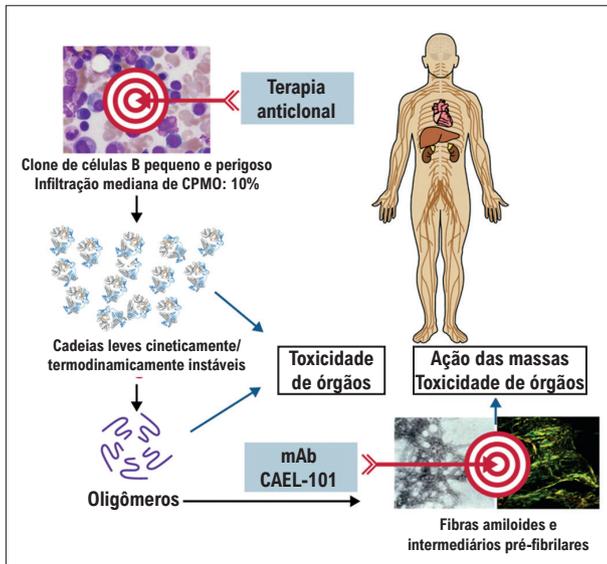


Figura 3 – Principais alvos terapêuticos da amiloidose AL: terapia anticlonal e terapia dirigida para remoção do depósito amiloide tecidual. CPMO: células plasmáticas da medula óssea; mAb: anticorpo monoclonal.

de remover o amiloide tecidual e, assim, recuperar precocemente a disfunção orgânica (Figura 3).^{11,12}

Dada a raridade da doença, a terapia da amiloidose AL foi, por muito tempo, baseada em estudos retrospectivos e experiência e evidências científicas encontradas em neoplasias mais comuns, como o mieloma múltiplo. Dessa forma, o pilar do tratamento da amiloidose AL consistia nas terapias antiplasmocitárias, representadas principalmente por transplante de medula óssea autólogo e os inibidores de proteassoma (bortezomibe). Esse cenário mudou recentemente, colocando a amiloidose AL no que é chamada de “a era da terapia baseada em evidência da amiloidose AL”, com a consolidação do uso do bortezomibe e a incorporação da imunoterapia na estratégia terapêutica com o uso do anticorpo monoclonal anti-CD38 (daratumumabe).^{13,14}

A associação de daratumumabe com o objetivo de potencializar a terapia antiplasmocitária padrão e, assim, atingir uma eliminação rápida, profunda e sustentada do plasmócito clonal mudou o paradigma do tratamento da amiloidose AL. O estudo ANDROMEDA consolidou, por meio dos seus dados, o conceito de que uma redução eficaz na produção das cadeias leves amiloidogênicas (resposta hematológica) leva a uma consequente melhora das disfunções orgânicas (resposta orgânica). Com 25,8 meses de seguimento, os pacientes utilizando o esquema daratumumabe + VCD (bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona) apresentaram taxas 3 vezes maiores de

resposta hematológica completa em comparação ao grupo controle – VCD (59,5% vs. 19,2% respectivamente; *odds ratio* 6,0; $p < 0,0001$).¹⁵ A resposta cardíaca avaliada por meio da diminuição de NT-proBNP ou melhora na classe funcional da New York Heart Association também se mostrou superior no grupo intervenção aos 18 meses de acompanhamento, com taxas 2 vezes maiores (53% vs. 24% respectivamente; *odds ratio* 3,7; $p < 0,0001$). Esse achado foi demonstrado em todos os subgrupos, independentemente do comprometimento cardíaco inicial, sendo a combinação daratumumabe + VCD eficaz e segura.^{15,16}

Mesmo diante do aumento da eficácia terapêutica com a introdução de daratumumabe, ainda há necessidades não atendidas no tratamento da amiloidose AL, como atingir uma resposta orgânica de forma mais precoce e melhorar o desfecho dos pacientes com cardiopatia avançada. Nesse cenário, surgem perspectivas positivas e evidência em construção no tocante ao desenvolvimento de testes dos medicamentos antiamiloides CAEL-101 e birtamimabe, que se ligam a epítomos críticos presentes nas cadeias leves kappa e lambda quando estas adotam estruturas não nativas (tecido amiloide).¹² Nesse sentido, encontram-se em fase de recrutamento dois estudos multicêntricos de fase 3 para avaliar a eficácia e segurança de CAEL-101 nessa população (NCT04512235 e NCT04504825).¹⁷

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Simões MV, Ávila DX, Garibaldi PMM, Mesquita ET; Redação do manuscrito: Simões MV, Ávila DX, Garibaldi PMM.

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. 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.
2. 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.

3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient with Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(11):1076-126. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.022.
7. Maurer MS, Fontana M, Berk JL, Gustafsson F, Simões M, Gustafsson G, et al. Primary Results From APOLLO B, A Phase 3 Study of Patisiran In Patients with Transthyretin Mediated Amyloidosis with Cardiomyopathy. In: Annual Meeting of the International Society of Amyloidosis (ISA). Heidelberg; 2022.
8. ClinicalTrials.gov [Internet]. CARDIO-TTRransform: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eplontersen (Formerly Known as, IONIS-TTR-LRx and AKCEA-TTR-LRx) in Participants With Transthyretin-Mediated Amyloid Cardiomyopathy (ATTR CM) [cited 12 Apr 2023]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04136171>.
9. 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.
10. Muchtar E, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar SK, Buadi FK, Leung N, et al. Treatment of AL Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement 2020 Update. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(6):1546-77. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.03.012.
11. Palladini G, Merlini G. How I Treat AL Amyloidosis. *Blood.* 2022;139(19):2918-30. doi: 10.1182/blood.2020008737.
12. Merlini G, Palladini G. Two-Hit Strategy for Treating AL Amyloidosis? *Blood.* 2021;138(25):2596-8. doi: 10.1182/blood.2021013817.
13. Kastiris E, Leleu X, Arnulf B, Zamagni E, Cibeira MT, Kwok F, et al. Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2020;38(28):3252-60. doi: 10.1200/JCO.20.01285.
14. Kastiris E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2021;385(1):46-58. doi: 10.1056/NEJMoa2028631.
15. Comenzo R, Palladini G, Kastiris E. Subcutaneous Daratumumab with Bortezomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Patients with Newly Diagnosed Light Chain (AL) Amyloidosis: 18-Month Analysis of the Phase 3 ANDROMEDA Study. *Blood.* 2021;138(suppl 1):159. doi: 10.1016/j.htct.2021.10.364.
16. Minnema MC, Dispenzieri A, Merlini G, Comenzo RL, Kastiris E, Wechalekar AD, et al. Outcomes by Cardiac Stage in Patients with Newly Diagnosed AL Amyloidosis: Phase 3 ANDROMEDA Trial. *JACC CardioOncol.* 2022;4(4):474-87. doi: 10.1016/j.jacc.2022.08.011.
17. Edwards CV, Rao N, Bhutani D, Mapara M, Radhakrishnan J, Shames S, et al. Phase 1a/b Study of Monoclonal Antibody CAEL-101 (11-1F4) in Patients with AL Amyloidosis. *Blood.* 2021;138(25):2632-41. doi: 10.1182/blood.2020009039.

