

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO  
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA

JOÃO VICTOR VERAS DIAS CABRAL  
PEDRO HENRIQUE BATISTA DE AVILA ACQUAVIVA

NOVAS PERSPECTIVAS DO TRATAMENTO DE AMILOIDOSE CARDÍACA NO  
CENÁRIO BRASILEIRO: UM RELATO DE CASO E REVISÃO NARRATIVA

RIO DE JANEIRO

2025

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO  
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA

JOÃO VICTOR VERAS DIAS CABRAL  
PEDRO HENRIQUE BATISTA DE AVILA ACQUAVIVA

NOVAS PERSPECTIVAS DO TRATAMENTO DE AMILOIDOSE CARDÍACA NO  
CENÁRIO BRASILEIRO: UM RELATO DE CASO E REVISÃO NARRATIVA

**Trabalho de Conclusão de Curso** apresentado  
à Unigranrio como requisito para a  
obtenção do grau de médico

Orientadora: Prof. Cláudia Regina de Oliveira Cantanheda

RIO DE JANEIRO  
2025

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO  
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA

JOÃO VICTOR VERAS DIAS CABRAL  
PEDRO HENRIQUE BATISTA DE AVILA ACQUAVIVA

NOVAS PERSPECTIVAS DO TRATAMENTO DE AMILOIDOSE CARDÍACA NO  
CENÁRIO BRASILEIRO: UM RELATO DE CASO E REVISÃO NARRATIVA

**Trabalho de conclusão de curso** apresentado  
à Unigranrio como requisito para a  
obtenção do grau de médico

Aprovado por: Prof. \_\_\_\_\_

Prof. \_\_\_\_\_

Em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

RIO DE JANEIRO

2025

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos, com profunda admiração e respeito, à professora orientadora Dra. Cláudia Cantanheda, que foi guia essencial nesta etapa tão desafiadora. Sua dedicação, paciência e olhar atento foram fundamentais para que este trabalho se desenvolvesse com consistência e propósito. Cada orientação e correção, deixaram marcas que levarei muito além das páginas deste TCC. Estendemos também nosso agradecimento a todos os professores que cruzaram o nosso caminho ao longo da graduação. Cada aula, cada desafio proposto e cada troca de conhecimento contribuíram, de forma única, para nossa formação acadêmica e humana. Foram vocês que ajudaram a construir o alicerce do profissional que me tornei e a despertar em mim a paixão pelo conhecimento. Nossa sincera gratidão por tudo que ensinaram, dentro e fora da sala de aula.

### **Joao Victor Veras Dias Cabral:**

Ao chegar na reta final desta longa jornada acadêmica de 6 anos, além de toda felicidade, é impossível não olhar para trás e reconhecer que nenhum caminho é trilhado sozinho. A realização deste Trabalho de Conclusão de Curso representa não apenas o encerramento de uma importante etapa da minha formação, mas também a soma de incontáveis colaborações, apoios e inspirações que tornaram este momento possível. Assim, este espaço é dedicado a agradecer, com humildade e sinceridade, a todas as pessoas que, de alguma forma, contribuíram para que este trabalho se concretizasse.

Antes de tudo, gostaria de agradecer a Deus por me conceder saúde, força e sabedoria ao longo de toda essa caminhada. Nos momentos mais difíceis sei que sua vontade que me sustentou e, mesmo sem saber, me deu forças e meios para sempre seguir em frente. Além disso, gostaria demonstrar minha gratidão pela oportunidade de desfrutar o privilégio de cursar uma faculdade de medicina, que para muitos não é uma realidade.

À minha família, nenhuma palavra seria suficiente para traduzir a imensidão da minha gratidão à vocês. Este trabalho, que marca o encerramento de uma etapa tão importante da minha vida, carrega em cada página um pouco da história que construímos juntos, feita de sacrifícios silenciosos, renúncias diárias, apoio incondicional e amor que transcende limites. Essa conquista pode ter certeza que também pertence a vocês. Obrigado pelo exemplo diário de família, integridade, esforço e dignidade. Obrigado por muitas vezes abdicarem dos seus

sonhos pelos meus, por todo gesto de amor, carinho e cuidado que por 23 anos vocês têm comigo diariamente.

À minha mãe, Lucineia, meu porto seguro e minha maior inspiração. Obrigado por ser a base de toda a nossa família, pelo apoio e amor incondicionais. Você é a melhor mãe que Deus poderia ter colocado na minha vida. Agradeço por cada gesto de amor, por cada palavra de incentivo e, principalmente, por todos os sacrifícios que fez, sem jamais pedir reconhecimento. Obrigado por, mesmo com todas as suas tarefas diárias e cansativas, ainda pensar sempre em mim e no meu bem-estar nos mínimos detalhes. Obrigado por se orgulhar de mim por cada mínima conquista e sempre esperar mais de mim, até quando nem eu acredito ser possível. Você é um exemplo de mulher, de mãe e de ser humano, e tudo isso não seria possível sem você.

Ao meu pai, Alex, meu exemplo de homem, caráter, honestidade, trabalho e dignidade. Você nunca poupou palavras para me lembrar do meu valor, do quão importante é ser alguém acima de tudo íntegro, nunca poupou palavras para me incentivar a sempre seguir em frente, mesmo nos momentos mais difíceis, e me dizer sempre que sonhar vale a pena, apoiando a todo momento os meus devaneios, dos mais simples aos mais mirabolantes. Além disso, obrigado por todo amor, carinho e cuidado que sempre me deu, por se orgulhar e, com seu coração mole, se emocionar com todas as minhas conquistas. Sem dúvidas é o melhor pai que eu poderia ter. Obrigado por confiar em mim, assim como eu confio em você.

À minha irmã, Carolina, desde sempre, você esteve ao meu lado com um cuidado que vai além do que palavras podem descrever. Nossa relação é feita de companheirismo verdadeiro, daqueles que resistem ao tempo, aos desafios e à distância. Em cada fase da minha vida, você esteve presente, com conselhos, risadas ou até discussões bobas. Você é mais que uma irmã para mim, é uma segunda mãe, pela qual serei eternamente grato por tudo que fez e faz pela nossa família. Como médica, não existe ninguém melhor para me inspirar diariamente pela dedicação, pelo amor ao que faz e pela forma humana com que trata todos ao seu redor. E como irmã, me orgulho imensamente por tudo o que é. Sem você nada disso seria possível.

Estendo também minha gratidão à Isabella, minha namorada, melhor amiga, companheira de faculdade e de grupo, meu agradecimento mais sincero e cheio de carinho. Ter você ao meu lado durante esses anos, mesmo como amiga, foi um privilégio imenso e nada disso teria o mesmo significado sem você ao meu lado. Obrigado por dividir sonhos comigo, por todo apoio, por deixar tudo mais leve e pelos "puxões de orelha", que sempre buscam tirar o melhor de mim. Sou muito grato por ter você ao meu lado e por poder desfrutar

minhas conquistas com alguém como você. Gostaria de agradecer também aos meus amigos e companheiros de grupo Duda, Júlia e Pedro, que foram mais do que colegas de faculdade, foram amigos que considero como família. Com vocês aprendi muito e cada um teve grande importância nessa longa trajetória, com brincadeiras, discussões, reuniões, trabalhos e acima de tudo com amizade e companheirismo, que deixaram essa jornada mais leve.

Ao meu melhor amigo e companheiro de TCC, Pedro Acquaviva, obrigado por dividir esse trabalho comigo, poucas pessoas têm a sorte de dividir um desafio tão grande com alguém em quem confia de verdade, e eu tive esse privilégio. Você esteve comigo em cada etapa desse processo, com inteligência, comprometimento e, acima de tudo, irmandade. Mais que melhor amigo, você se tornou um irmão ao longo desses anos, com quem sei que posso contar a qualquer momento e situação. Saiba que essa irmandade é para vida e que sempre poderá contar comigo. Minha mais sincera gratidão por todo companheirismo em tantas jornadas, toda leveza e apoio nas mais diversas situações.

### **Pedro Henrique Batista de Ávila Acquaviva:**

Toda minha jornada na medicina até agora representa, sem dúvidas, a realização de um sonho que nunca foi só meu. Seria impossível celebrar essa conquista sem agradecer aos principais responsáveis por torná-la possível, às pessoas que viveram cada momento ao meu lado e que sempre me apoiaram em cada situação. Eu sou o resultado de todos esses seres extremamente especiais com quem eu tive o privilégio de conviver, e hoje tenho certeza que nada disso seria possível se eu estivesse caminhando sozinho.

Em um primeiro momento, gostaria de agradecer a Deus, por ter me amparado, me guiado e atendido minhas orações em todos esses anos, mas também por ter me presenteado com familiares e amigos únicos e insubstituíveis. Eu já lhe fiz muitos pedidos, mas acredito que o principal deles sempre foi proteger as pessoas com as quais me importo para que um dia eu pudesse retribuir tudo o que fizeram por mim. Hoje posso dizer que essa foi de longe a maior benção que o Senhor poderia ter me concedido, pois não existe nada nesse mundo capaz de substituir o sentimento de concluir essa etapa ao lado dos mesmos que me acompanharam desde o início.

Eu escrevo um agradecimento especial a mais 9 pessoas, 9 presentes da vida que merecem seu espaço na minha história. Vocês me fizeram entender que essa conquista, apesar de um marco muito importante, não se compara a tudo que eu já ganhei na minha caminhada. Cada um, com seu jeito único, tem parte do meu coração e de uma gratidão eterna.

Aos meus amigos, Isabella, João, Julia e Duda, que me fizeram enxergar que a medicina não seria só uma faculdade e deixaram minha jornada muito mais leve. Sou grato por cada risada e cada momento único que eu vivi com vocês nesses últimos anos, mas também a cada dia comum em que eu me levantava da minha cama feliz por encontrá-los. Eu poderia correr atrás de mais 10 outros diplomas, mas acho que nenhum deles me trariam a felicidade de ter encontrado uma família durante o caminho. Carrego vocês para minha vida e sei que vocês sempre estarão ao meu lado.

Ao meu irmão, João, com quem divido esse trabalho, e grande parte das minhas conquistas e vivências nesses últimos 2 anos, obrigado por sempre ser minha grande dupla. Queria agradecer simplesmente por ter você na minha vida e poder confiar de olhos fechados na sua amizade. Eu vibro pelas suas conquistas na mesma forma e intensidade que vibro pelas minhas e espero que essa seja apenas mais uma das muitas que irei compartilhar contigo. Sou grato por saber que sempre vou te levar comigo

Ao meu pai e minha madrasta, que me deram todo suporte durante a vida, mas especialmente durante os anos de faculdade. Agradeço por terem me acolhido e garantido que nunca faltasse nada durante todos esses anos. Sou eternamente grato por todos os conselhos pertinentes que com certeza me transformaram em uma pessoa melhor. Agradeço ao meu pai por sempre ter me puxado e me mostrado que meu potencial ia muito além do que eu imaginava. Agradeço a minha madrasta por ter me dado tanto amor e carinho sem ter mínima obrigação de realizá-lo, e ter me tratado como um filho por todos esses anos.

À minha mãe que apesar das adversidades da vida, sempre se preocupou em me fazer sentir amado e protegido. Obrigado por ser a minha maior fã desde o momento em que eu nasci e por sempre acreditar que eu poderia ir longe. Te agradeço por ter abdicado inúmeras vezes da sua vida para me ver seguindo os meus sonhos e nunca sequer ter parado para repensar nisso. Queria dizer que me lembro de cada choro sentido que escorria quando me via ir para longe de casa e cada sorriso que me encontrava quando chegava nesses últimos anos. Você, com seu jeito único, foi a melhor mãe que eu poderia ter e eu sempre serei eternamente grato por isso.

À minha bisa, Nadir, que tinha o sonho de ter um médico na família e desejava estar viva para ver o bisneto se formar, queria dizer que conseguimos. Agradeço por ter tido a alegria de conviver diariamente contigo nos primeiros 17 anos da minha vida. Hoje, mesmo a quilômetros de distância, sei que a senhora reza por mim todos os dias e também sente muita saudade. Obrigado por ter sido o porto seguro das pessoas que eu amo por tantos anos, e por me dar mais um motivo para correr atrás dos nossos sonhos.

Por fim, em forma não só de agradecimento, mas de homenagem, reservo essas últimas palavras à minha avó, ou “Lola”, como sempre a chamei. Talvez só Deus saiba quantas noites eu orei pedindo tempo e saúde para chegar aqui. Obrigado por sempre ter orgulho de mim independente do que eu viria a conquistar ou não. Obrigado por me amar e me ensinar mais sobre o amor do que qualquer pessoa. Obrigado por ser o mais simples e genuíno exemplo da pessoa que eu queira me tornar um dia. A partir de agora, e para o resto da vida, queria dizer que vou cuidar de você, assim como fez comigo nesses últimos 23 anos, não porque tenha me pedido, mas porque meu maior significado de sucesso pessoal sempre foi e será te ver bem, sem se preocupar com nada além da sua felicidade.

*“Só se pode alcançar um grande êxito quando nos mantemos fieis a nós mesmos”  
Friedrich Nietzsche*

## RESUMO

A amiloidose cardíaca é uma condição rara, progressiva e subdiagnosticada, caracterizada pelo acúmulo extracelular de fibrilas amiloides no miocárdio, resultando em disfunção diastólica, padrão de cardiomiopatia restritiva e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Dentre os subtipos etiológicos, destacam-se a amiloidose por cadeias leves e por transtirretina. Apesar de sua baixa prevalência, o reconhecimento precoce é crucial, especialmente frente aos avanços terapêuticos recentes, como os estabilizadores de transtirretina e os silenciadores de RNA, que demonstraram capacidade de alterar o curso natural da doença. No Brasil, o acesso a métodos diagnósticos especializados e terapias de alto custo ainda enfrenta importantes barreiras. Este trabalho consiste em um estudo descritivo e transversal que visa disseminar conhecimento sobre a patologia e suas novas estratégias terapêuticas, além de apontar possíveis problemáticas no cenário brasileiro. Através de um relato de caso, o estudo narra a história de um paciente previamente ativo, com sintomas de insuficiência cardíaca, diagnosticado precocemente com amiloidose cardíaca por transtirretina hereditária. O indivíduo foi incluído em protocolo terapêutico com Patisiran, apresentando boa resposta clínica. A partir do caso e da revisão da literatura, discutem-se os principais aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos da patologia, bem como os entraves no contexto de saúde nacional. O estudo reforça a importância da suspeita clínica precoce e da formulação de políticas públicas que viabilizem o acesso equitativo a terapias inovadoras em doenças raras frequentemente negligenciadas.

**PALAVRAS-CHAVE:** “Amiloidose Cardíaca”, “Amiloidose”, “Cardiomiopatia Restritiva”, “Terapêutica”.

## ABSTRACT

Cardiac amyloidosis is a rare, progressive, and underdiagnosed condition characterized by extracellular deposition of amyloid fibrils in the myocardium, leading to diastolic dysfunction, a restrictive cardiomyopathy pattern, and heart failure with preserved ejection fraction . Among its etiological subtypes, light chain and transthyretin-related amyloidosis are most prominent. Despite its low prevalence, early recognition is critical, particularly given recent therapeutic advances, such as transthyretin stabilizers and RNA silencers, which have shown potential to alter the natural course of the disease. In Brazil, access to specialized diagnostic methods and high-cost therapies remains a significant challenge. This study is a descriptive, cross-sectional analysis aimed at increasing awareness of the disease and its emerging therapeutic approaches, while highlighting systemic limitations in the Brazilian healthcare context. Through a case report, it presents the clinical trajectory of a previously active patient who developed heart failure symptoms and was diagnosed early with hereditary transthyretin cardiac amyloidosis. The patient was included in a treatment protocol with Patisiran and demonstrated a favorable clinical response. Based on the case and literature review, the study discusses key clinical, diagnostic, and therapeutic aspects of the disease, as well as existing barriers to care. It emphasizes the importance of early clinical suspicion and the need for public health policies that ensure equitable access to innovative treatments for often-overlooked rare diseases.

Keywords: “Cardiac Amyloidosis”, “Amyloidosis”, “Restrictive Cardiomyopathy”, “Therapeutics”.

## LISTA DE ABREVIATURAS E/OU SIGLAS

AC	Amiloidose Cardíaca
AL	Amiloidose Por Cadeias Leves
ASO	Oligonucleotídeo Antisense
ATTR	Amiloidose Por Transtirretina
ATTR <sub>v</sub>	Amiloidose Por Transtirretina Hereditária
ATTR <sub>wt</sub>	Amiloidose Por Transtirretina Selvagem
CRISPR/Cas9	Repetições Palindrômicas Curtas Regularmente Interespaçadas Em Cluster E Proteína 9
DM	Diabetes Mellitus
FE	Fração de Ejeção
GMSI	Gamopatia Monoclonal De Significado Indeterminado
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IC	Insuficiência Cardíaca
ICFEP	Insuficiência Cardíaca Com Fração De Ejeção Preservada
mRNA	RNA Mensageiro
NT-ProBNP	N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo B
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
RMC	Ressonância Magnética Cardíaca
siRNA	RNA Interferente
SSA	Amiloidose Senil Sistêmica
SUS	Sistema Único de Saúde
TCTH	Transplante De Células-Tronco Hematopoiéticas
TGF	Taxa De Filtração Glomerular
TTR	Transtirretina
UPS	Sistema Ubiquitina-Proteassoma
VEC	Volume Extracelular

## LISTA DE FIGURAS E ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fisiopatologia da amiloidose cardíaca.....	21
Figura 2 - Fatores clínicos para suspeita de AC.....	22
Figura 3 - Eletrocardiograma com alterações de baixa voltagem e ausência de progressão de onda R em precordiais.....	24
Figura 4 - Fluxograma para o diagnóstico de amiloidose cardíaca.....	28
Figura 5 - Modelo de progressão da ATTR ao longo do tempo.....	29
Figura 6 - Cintilografia miocárdica com pirofosfato de J.C.S.....	39

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Sobrevida média dos paciente com amiloidose AL a partir do estadiamento, segundo os critérios da Clínica Mayo.....	29
Quadro 2 - Sobrevida média dos paciente a partir da classificação de NYHA.....	30
Quadro 3 - Exames de acompanhamento de J.C.S durante os anos.....	40
Quadro 4 - Terapias para amiloidose cardíaca por transtirretina.....	44

## SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO.....	16
2 – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	18
2.1 – AMILOIDOSE CARDÍACA E SUAS VARIANTES.....	18
2.2 – EPIDEMIOLOGIA.....	18
2.3 – FISIOPATOLOGIA.....	19
2.4 – MANIFESTAÇÕES E EVOLUÇÕES.....	21
2.5 – MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....	23
2.6 – ROTA DIAGNÓSTICA.....	27
2.8 – PROGNÓSTICO E ESTADIAMENTO.....	28
2.7 – TERAPIAS E NOVAS PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO.....	31
2.7.1 – AMILOIDOSE AL.....	31
2.7.2 – AMILOIDOSE ATTR.....	34
3 – MATERIAL E MÉTODO.....	37
3.1 – DESENHO.....	37
3.2 – METODOLOGIA DA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA.....	37
4 – RELATO DE CASO.....	38
5 – DISCUSSÃO.....	41
6 – CONCLUSÃO.....	45
7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46

## 1 – INTRODUÇÃO

A amiloidose é uma doença sistêmica rara, de prognóstico sombrio, caracterizada pelo acúmulo extracelular progressivo de proteínas mutantes em diversos órgãos e tecidos, resultando em uma série de comprometimentos funcionais de acordo com o local de acometimento.<sup>1,2</sup> Quando essas proteínas se depositam de forma predominante no tecido cardíaco, mais especificamente no miocárdio, a doença recebe o nome de amiloidose cardíaca (AC), com manifestações clínicas, evolução, condutas e prognóstico específicos para tal.<sup>3</sup>

A prevalência da AC é baixa e variável ao redor do mundo, estima-se a ocorrência 51 casos por milhão em 20 anos.<sup>1,4</sup> Suas formas mais comuns e descritas na literatura são a amiloidose por cadeias leves (AL), com incidência aproximada de 10 casos por milhão de pessoas ao ano, e a amiloidose por transtirretina (ATTR), que pode ser hereditária (ATTRv) ou selvagem (ATTRwt), com incidências variáveis.<sup>1,4,5</sup> Entretanto, nos últimos anos, o diagnóstico de AC tem sido facilitado pela introdução de métodos não invasivos com elevado nível de acurácia, levando a uma maior prevalência do que a anteriormente reconhecida.<sup>4,5,6,7</sup>

Por seu caráter sistêmico, a amiloidose apresenta sinais e sintomas variados, específicos conforme o subtipo.<sup>1,3,8,9</sup> Ambas as formas cursam com uma clínica de cardiomiopatia infiltrativa, afetando a função diastólica e levando a uma insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), que cursa como dispneia progressiva, fadiga e edema de membros inferiores.<sup>1,10</sup> Ademais, os indivíduos podem apresentar arritmias, angina, disautonomia e sintomas constitucionais como fadiga, perda ponderal e perda de apetite, aumentando sua morbidade e complexidade clínica.<sup>1,10</sup> Na forma ATTR, achados extracardíacos podem estar presentes nas formas iniciais da doença e servem como sinais de alarme, como síndrome do túnel do carpo e estenose espinhal lombar.<sup>1,10</sup> Na AL, por sua vez, o envolvimento de outros órgãos como os rins, fígado e sistema nervoso periférico é comum, levando a proteinúria, síndrome nefrótica, parestesias, perda de força e atrofia muscular.<sup>1,10</sup>

O diagnóstico de AC é um desafio devido à sua apresentação clínica inespecífica e à semelhança com outras cardiopatias, como a cardiomiopatia hipertrófica e hipertensiva.<sup>11,12,13,14</sup> Ademais, a classificação correta do tipo de amiloidose é essencial, uma vez que a terapia difere significativamente entre suas formas.<sup>13,14</sup> A investigação começa com um ecocardiograma, seguida de exames de imagem mais específicos, como a ressonância magnética cardíaca (RMC) com gadolínio, que identifica depósitos amiloides pelo padrão de realce tardio difusão.<sup>1,3,13</sup> A cintilografia óssea com <sup>99m</sup>Tc-pirofosfato é especialmente útil para diferenciar ATTR de AL, no entanto, em casos onde há suspeita de AL, é necessário

investigar a presença de cadeias leves livres no sangue e urina, associando-se com a imunofixação.<sup>1</sup> Por fim, a biópsia do miocárdio ou de outros tecidos, como a gordura abdominal, ainda é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico, especialmente para a tipificação da amiloidose, mas vem sendo cada vez menos utilizada em virtude dessa gama de métodos não invasivos.<sup>3,7,11,12</sup>

Nos últimos anos, o tratamento da AC avançou consideravelmente.<sup>1,2,8,9</sup> Na forma ATTR, o Tafamidis, um estabilizador da transtirretina, foi o primeiro medicamento aprovado e demonstrou reduzir a mortalidade e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.<sup>1,2,9</sup> Outras opções incluem agentes silenciadores de genes, como Patisiran e Inotersen, que inibem a produção hepática de transtirretina.<sup>2,9,10,14</sup> Estudos recentes também investigam o uso de terapias de edição gênica, como o Repetições Palindrômicas Curtas Regularmente Interespaçadas em Cluster e Proteína 9 (CRISPR-Cas9), mostrando resultados promissores na redução dos níveis de transtirretina no sangue.<sup>1,10</sup> Na amiloidose AL, o tratamento envolve quimioterapia e, em alguns casos, transplante autólogo de células-tronco, visando erradicar o clone de células plasmáticas.<sup>1,9</sup> Porém, cabe salientar, que todas essas terapias possuem grandes limitações referentes a custos e disponibilidade, principalmente no cenário brasileiro, culminando em interferências no manejo precoce e adequado.<sup>1,15</sup>

Em suma, entende-se que a AC é uma condição complexa e multifacetada que, embora rara, vem ganhando destaque na cardiologia devido ao seu impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e ao crescimento das opções terapêuticas, tornando-se um campo promissor para avanços futuros.<sup>1,12,15</sup> No entanto, a patologia ainda enfrenta grandes problemáticas a serem solucionadas, como o diagnóstico na maioria das vezes tardio em um estágio avançado de doença e as diversas limitações de acesso dessas novas alternativas terapêuticas pelo paciente.<sup>15</sup> Dessa forma, faz-se necessária uma análise mais específica do assunto com a identificação de possíveis problemas que poderão ser posteriormente solucionados através de políticas públicas e pesquisas sobre a área em questão.

Assim, este trabalho tem como objetivo apresentar um caso clínico de AC, com o intuito de informar, difundir a abordagem diagnóstica e terapêutica para essa condição. Além disso, explorar novas perspectivas terapêuticas, abordando seus efeitos adversos, impacto no curso natural da doença e disponibilidade de tratamento e analisar o contexto brasileiro no tratamento da AC, incluindo as limitações de acesso e os custos das terapias inovadoras. Por fim, busca-se discutir o papel do diagnóstico precoce na qualidade de vida e na sobrevida dos pacientes com AC.

## 2 – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 – AMILOIDOSE CARDÍACA E SUAS VARIANTES

A amiloidose é uma doença sistêmica caracterizada pelo acúmulo de fibrilas amiloides no tecido cardíaco, resultando em disfunção progressiva do miocárdio.<sup>1,2</sup> Esses depósitos são formados por proteínas mal dobradas que se agregam de maneira anormal, comprometendo a estrutura e a função do coração.<sup>1,2,16</sup> Embora existam mais de 30 proteínas conhecidas capazes de formar esse quadro, apenas cinco tipos de amiloidose afetam o coração de forma significativa: a AL, a ATTR, a associada à apolipoproteína A-I, à apolipoproteína A-IV e a senil sistêmica (SSA).<sup>8,16,17</sup> Dentre essas, as duas principais e mais estudadas são a AL e a ATTR, responsáveis pela maioria dos casos clínicos.<sup>1,2,3,16</sup>

A forma AL é causada pela deposição de cadeias leves de imunoglobulinas monoclonais, produzidas por distúrbios de células plasmáticas, como o mieloma múltiplo ou a gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI).<sup>1,2,16</sup> Essa forma é geralmente mais agressiva, com rápida progressão e alto risco de insuficiência cardíaca (IC) e arritmias.<sup>1,2,16</sup> Já a ATTR é dividida em duas subcategorias: a hereditária, causada por mutações no gene da transtirretina, e a selvagem, associada ao envelhecimento.<sup>1,2,17,18</sup> A forma ATTR tem recebido atenção crescente devido ao seu subdiagnóstico e ao desenvolvimento de terapias específicas, como o tafamidis e os silenciadores de RNA (siRNA), que modificam o curso da doença.<sup>1,2,17,18</sup>

As outras formas de AC são raras e menos compreendidas.<sup>8</sup> A amiloidose relacionada à apolipoproteína A-I está ligada a mutações genéticas, enquanto a forma associada à apolipoproteína A-IV resulta de depósitos dessa proteína de maneira ainda pouco elucidada.<sup>8</sup> Já a SSA ocorre em idosos e está associada a depósitos de transtirretina sem mutações genéticas.<sup>8</sup> Apesar de menos frequentes, essas variantes devem ser consideradas no diagnóstico diferencial, pois seu reconhecimento é essencial para o manejo adequado da condição.<sup>8</sup>

### 2.2 – EPIDEMIOLOGIA

A AC, apesar de ser considerada uma doença rara, tem sido cada vez mais reconhecida como uma causa importante de morbidade e mortalidade cardiovascular, especialmente em populações idosas e em pacientes com IC de causa indeterminada.<sup>1</sup> Estudos epidemiológicos recentes revelam que a prevalência da doença está subestimada, com uma incidência crescente devido ao envelhecimento populacional e aos avanços nas técnicas de diagnóstico.<sup>4,5,6,7</sup> A

ATTR, particularmente a forma selvagem (não hereditária), é a mais comum, representando até 13% dos casos de ICFEP em pacientes com mais de 75 anos.<sup>19</sup> Dados de 2020 indicam que a ATTR selvagem afeta aproximadamente 10-15% dos indivíduos com mais de 85 anos, sugerindo que sua prevalência pode aumentar significativamente à medida que a população envelhece.<sup>20</sup>

A forma AL, embora menos prevalente que a ATTR, continua sendo uma forma grave e potencialmente fatal da doença.<sup>1,12</sup> Estima-se que a AL seja responsável por cerca de 70% dos casos de AC em pacientes com menos de 65 anos, com uma incidência anual de 8 a 12 casos por milhão de pessoas.<sup>12</sup> A sobrevida média sem tratamento é de aproximadamente 6 meses a 1 ano, mas com terapias modernas, como quimioterapia e transplante de células-tronco, a mediana de sobrevida pode aumentar para 3 a 5 anos.<sup>18</sup> No entanto, o diagnóstico tardio ainda é um desafio significativo, com muitos pacientes sendo identificados apenas em estágios avançados da doença.<sup>1,9</sup> Estudos publicados entre 2019 e 2023 destacam que até 30% dos pacientes com mieloma múltiplo ou GMSI podem desenvolver envolvimento cardíaco por AL, reforçando a necessidade de rastreamento precoce nesses grupos de risco.<sup>9</sup>

A distribuição geográfica e étnica da AC também apresenta variações importantes.<sup>1,21</sup> A ATTRv tem focos endêmicos em regiões como Portugal, Suécia, Japão e Brasil, onde mutações específicas da transtirretina, como a Val50Met, são mais prevalentes.<sup>21</sup> No Brasil, estudos recentes têm mostrado um aumento no diagnóstico de ATTR, especialmente em regiões com maior concentração de descendentes de portugueses, como o Nordeste.<sup>22</sup> Esses dados ressaltam a importância de estudos epidemiológicos regionais para entender a carga da doença e adaptar estratégias de diagnóstico e tratamento.<sup>23</sup>

Em resumo, a AC é uma condição subdiagnosticada e em ascensão, com uma epidemiologia complexa que reflete a interação entre envelhecimento, genética e fatores ambientais.<sup>4,5,6,7</sup> O reconhecimento precoce e o manejo adequado são essenciais para melhorar os desfechos clínicos, especialmente em populações de alto risco, como idosos e pacientes com distúrbios de células plasmáticas.<sup>1,2</sup>

## 2.3 – FISIOPATOLOGIA

A patogênese da amiloidose envolve o dobramento incorreto de proteínas, que perdem sua conformação funcional e se agregam em fibrilas amiloides, promovendo depósitos teciduais e disfunção orgânica.<sup>1,8</sup> Esse processo pode ser desencadeado por fatores como proteólise anormal, mutações e modificações pós-traducionais.<sup>1,8</sup> Na AC, o acúmulo de

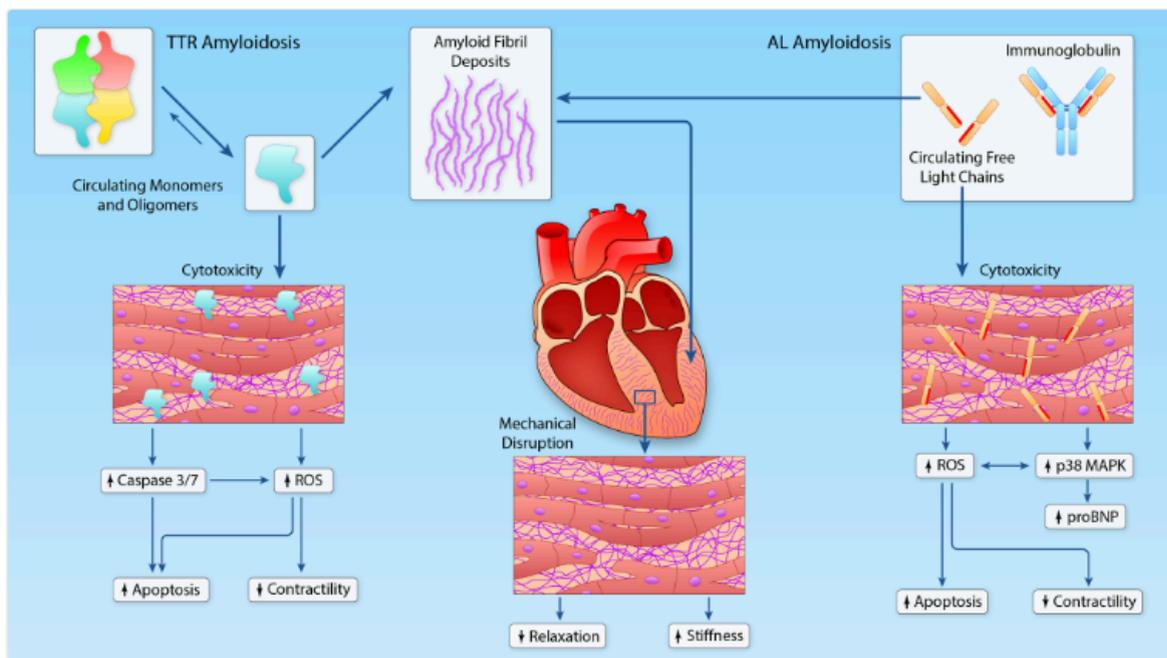
amiloide provoca disfunção diastólica e IC, com mecanismos incluindo inflamação, estresse oxidativo e apoptose.<sup>1,8</sup>

Proteínas dobradas são estruturalmente instáveis e frequentemente alternam entre estados nativos e desdobrados, especialmente quando expostas a fatores como variação de pH, temperatura e oxidação.<sup>8</sup> Esse desdobramento pode expor resíduos hidrofóbicos, tornando as proteínas vulneráveis a endopeptidases, cuja ação pode impedir a restauração da estrutura original.<sup>8</sup> Esse processo é essencial na amiloidogênese, pois proteínas mal formadas escapam do controle de qualidade celular e são secretadas, estabelecendo um equilíbrio dinâmico entre formas dobradas e parcialmente dobradas.<sup>1,8</sup> Quando esse equilíbrio é deslocado, a agregação de proteínas pode ser favorecida, especialmente se fatores locais, como glicosaminoglicanos, colágeno e metais, estiverem presentes, levando à formação de fibrilas amiloides.<sup>1,8</sup>

Nos casos de ATTRv e ATTRwt, a agregação amiloide da transtirretina (TTR) ocorre após a desestabilização de sua estrutura tetramérica, levando à dissociação em monômeros e dímeros hidrofóbicos, seguidos de dobramento incorreto e reorganização em agregados amiloides.<sup>1,8</sup> O TTR fisiológico, sintetizado principalmente no fígado e no plexo coroide, circula no plasma e no líquido, atuando no transporte de tiroxina e retinol.<sup>1,8</sup> Sua estrutura consiste em ligação fraca entre dois dímeros, onde se localizam os sítios de ligação da tiroxina, pontos críticos para sua dissociação e desdobramento.<sup>1,8</sup> No ATTRv, mutações como a variante Val122Ile reduzem a estabilidade do tetrâmero, facilitando a dissociação e acelerando a formação de fibrilas amiloides.<sup>1,8</sup> Já no ATTRwt, comum em idosos, fatores como estresse oxidativo e falhas nos mecanismos estabilizadores da proteína favorecem a dissociação e agregação do TTR, resultando na deposição amiloide (Figura 1).<sup>1,8</sup>

A amiloidose AL, por sua vez, resulta da expansão clonal de células plasmáticas diferenciadas que produzem cadeias leves, livres de imunoglobulina, propensas ao dobramento incorreto e secretadas em excesso.<sup>1,8</sup> Essas cadeias, classificadas como kappa e lambda, possuem um domínio variável N-terminal e um domínio constante C-terminal.<sup>1,8</sup> Embora a produção excessiva de cadeias leves livres ocorra em distúrbios plasmocitários, como GMSI e mieloma múltiplo, apenas uma fração delas formam depósitos amiloides in vivo, sendo as cadeias leves lambda observadas com maior frequência.<sup>1,8</sup> Mutações germinativas nas regiões V $\lambda$ 6a e V $\lambda$ 3r da cadeia leve lambda reduzem sua estabilidade termodinâmica, aumentando a propensão à agregação amiloide.<sup>1,8</sup> Além disso, essas cadeias são cineticamente instáveis e suscetíveis à endoproteólise, liberando fragmentos que favorecem a formação de depósitos amiloides (Figura 1).<sup>1,8</sup>

Figura 1 - Fisiopatologia da amiloidose cardíaca



Fonte: Adaptado de Griffin JM, Rosenblum H, Maurer MS. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Cardiac Amyloidosis. 2021. AHA/ASA Journals.

## 2.4 – MANIFESTAÇÕES E EVOLUÇÕES

A AC é uma doença de caráter progressivo que compreende uma gama de manifestações clínicas, cardíacas ou sistêmicas, que variam de acordo com o seu subtipo e estado evolutivo.<sup>1,3,10</sup> Em um cenário geral, os principais acometimentos são cardíacos, renais, oculares, hepáticos e neuronais a nível de sistema nervoso central e periférico.<sup>1,3,10</sup> Junto a isso, vale ressaltar que manifestações inespecíficas como fadiga, perda ponderal e hipotensão ortostática são comuns, principalmente nos estágios iniciais da doença amiloidótica;<sup>1,3,10</sup>

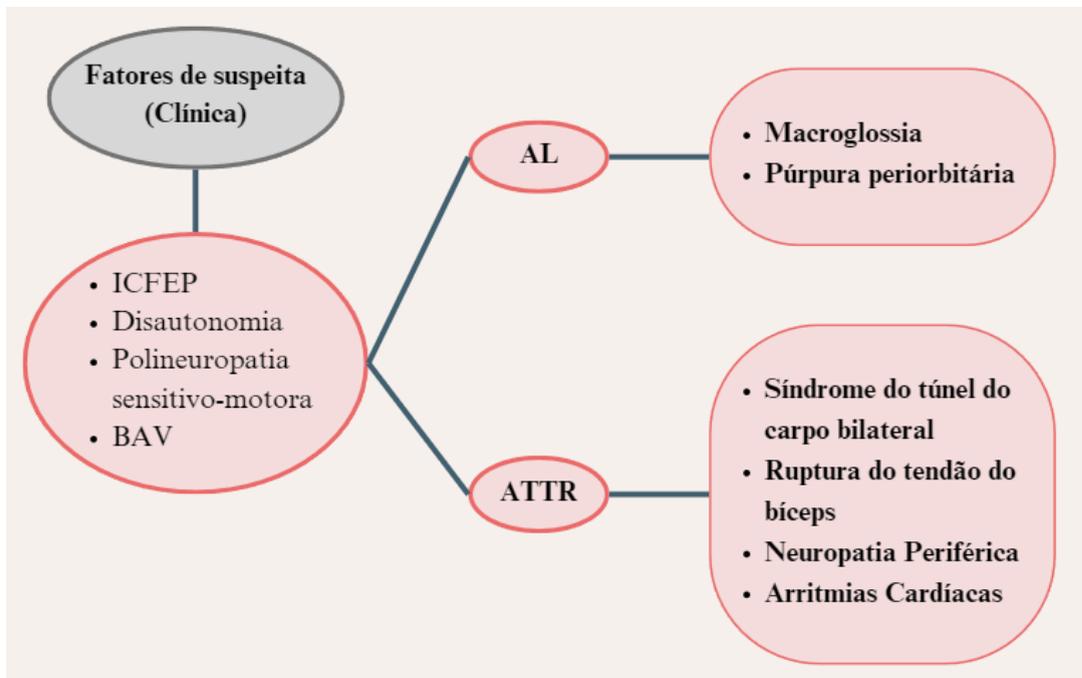
Em uma análise específica, vale ressaltar que as duas principais formas (AL e ATTR) possuem características significativamente distintas, diferindo quanto à progressão e às manifestações clínicas.<sup>1,3,10</sup> Nesse cenário, cada forma conta com alterações que servem como “sinais de alerta” para início de uma suspeição clínica para AC, além de sinais de gravidade que podem indicar, em uma forma mais inicial, o possível prognóstico de um determinado paciente.<sup>1,3,10</sup> Dessa forma, o entendimento da progressão clínica específica para cada subtipo de AC possui grande relevância na instituição de um diagnóstico precoce.<sup>1,3,10</sup>

A AC por cadeias leves, ou AL, é considerada uma forma de progressão rápida e de caráter multissistêmico, produzindo uma grande variabilidade de manifestações.<sup>1,3,10</sup> Sendo assim, o quadro clínico desse subtipo geralmente é mais inespecífico, cursando com ICFEP,

polineuropatia sensitivo/motora e disautonomia, normalmente presentes em todas as formas de AC.<sup>1,3,10</sup> Dentre os marcadores de maior especificidade, destacam-se a macroglossia, a púrpura periorbitária e a proteinúria, que apesar de serem mais exclusivos da forma, estão presentes em menos da metade dos pacientes com esse subtipo.<sup>1,3,10</sup> Outras manifestações possíveis são hepatomegalia, aumento das glândulas salivares, alterações na motilidade gástrica e síndrome do túnel do carpo bilateral.<sup>1</sup>

Por sua vez, a forma ATTR tende a se manifestar com acometimentos cardíacos e de sistema nervoso, associada a uma progressão um pouco mais lenta quando comparada a forma AL.<sup>1,3,10</sup> Sendo assim, sinais clássicos de AC como disautonomias, ICFEP e polineuropatias também estão presentes no subtipo ATTR, e por isso compreendem manifestações para uma suspeita mais generalizada de AC.<sup>1,3,10</sup> Em contrapartida, a síndrome do túnel do carpo bilateral é um acometimento marcante dessa forma e pode estar presente nos estágios iniciais da doença, antes mesmo do início das manifestações cardíacas.<sup>1,3,10</sup> Ademais, quadros de estenose lombar e ruptura de tendão do bíceps não relacionados a trauma, são frequentemente observados em pacientes com amiloidose por ATTRwt, servindo como sinais de alarme para suspeita clínica precoce (Figura 2).<sup>1,3,10</sup>

Figura 2 - Fatores clínicos para suspeita de AC



Fonte: Autoria própria

Com a progressão da doença, ambas as formas de AC passam a apresentar manifestações cardíacas que variam desde IC até distúrbios de condução.<sup>1,3,10</sup> Devido a fisiopatologia de acúmulo inespecífico das fibrilas amiloides no miocárdio, a AC pode ter manifestações tanto de IC esquerda (congestão pulmonar), quanto direita (edema, ascite, hepatomegalia) e, em estágios tardios, pacientes com ICFEP podem evoluir com redução da fração de ejeção (FE).<sup>1,3,10</sup> Ademais, a evolução da doença cursa com o surgimento de arritmias, sendo o bloqueio atrioventricular e a fibrilação atrial as mais características, esta última podendo ainda levar a formação de trombos e a à complicação com acidente vascular encefálico.<sup>1,3,10</sup>

Por fim, a AC em estágios avançados ganha um aspecto sombrio e de difícil controle. As disautonomias passam a adquirir um caráter limitante, mantendo o paciente restrito ao leito.<sup>1,3,10</sup> Além disso, os indivíduos com AC avançada podem apresentar angiopatia amiloide a nível de sistema nervoso central, por um acúmulo crônico dessas fibrilas nos vasos da região, podendo se manifestar em forma de episódios isquêmicos e de hemorragia intracraniana.<sup>1,3,10</sup>

Em suma, essa gama de manifestações clínicas descritas em diferentes estágios da doença são extremamente úteis para a instituição de uma suspeita inicial para a AC.<sup>1</sup> Dessa forma, a identificação da doença através dos sinais de alarme em um estágio primário é de grande importância para um diagnóstico precoce e possui relação direta com a eficácia do tratamento e sobrevida do paciente.<sup>1</sup>

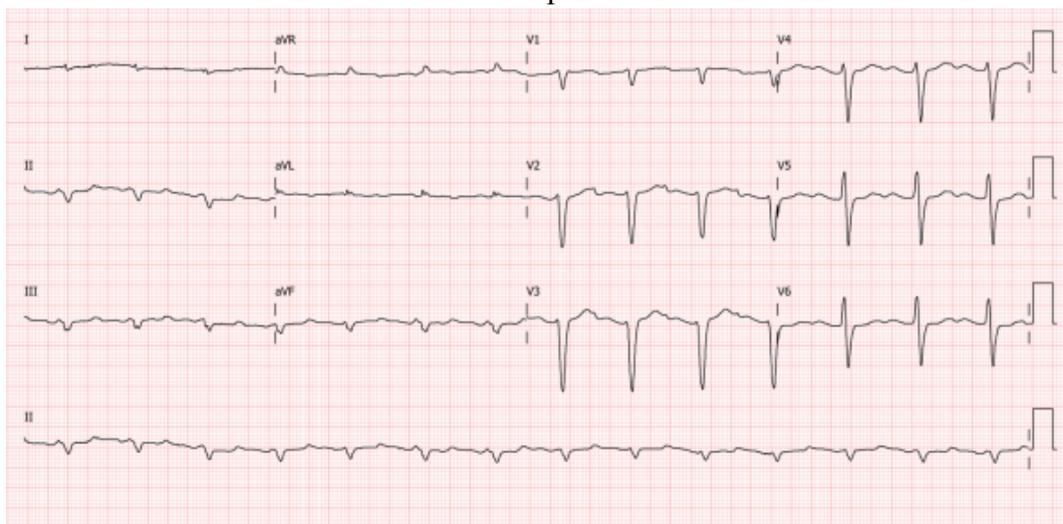
## 2.5 – MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

A partir da suspeita clínica, o diagnóstico de AC ocorre através de diversos exames complementares, primeiramente gerais e de menor complexidade, que ajudam a fortalecer a hipótese diagnóstica com alterações mais inespecíficas. Em um cenário de maior suspeita, por sua vez, faz-se o uso de exames mais específicos e não muito utilizados na prática diária, responsáveis por confirmar o diagnóstico e, além disso, identificar o subtipo de AC, ponto crucial para um manejo adequado.<sup>1,11,12,13</sup> Dentre os principais métodos complementares que participam no diagnóstico de AC estão: eletrocardiograma, ecocardiograma, RMC, cintilografia cardíaca com pirofosfato, pesquisa de biomarcadores, eletroforese de proteínas, imunofixação e biópsias.<sup>1,11</sup>

O eletrocardiograma pode ser utilizado para reforçar a investigação clínica ou até gerar uma suspeita inicial a partir de um exame de rotina.<sup>1</sup> A baixa voltagem de QRS difusa

possui uma boa especificidade para AC, mas não é um achado muito prevalente, estando mais presente em pacientes com a forma AL (Figura 3).<sup>1,11</sup> Em contrapartida, a ausência de progressão de onda R nas derivações precordiais (V1-V6) é um achado muito mais frequente no contexto da doença, para ambos os subtipos, tendo prevalência estimada de 70% dentro dos pacientes com AC.<sup>1</sup> Ademais, alterações arrítmicas como a FA e os bloqueios atrioventricular são encontradas e podem indicar uma manifestação inicial da AC.<sup>1,11,12</sup> Por fim, em comparação ao ecocardiograma, uma voltagem desproporcional ao espessamento da parede é um achado frequente, com prevalência que chega a 80% dentro do contexto da AC, sendo considerado um sinal de alarme para a doença.<sup>1,13</sup> Nesse cenário, vale ressaltar que eletrocardiograma é válido para reforçar a suspeita diagnóstica e que a ausência ou presença dessas alterações não exclui ou confirma, respectivamente, o diagnóstico de AC.<sup>1,11,12</sup>

Figura 3 - Eletrocardiograma com alterações de baixa voltagem e ausência de progressão de onda R em precordiais



Fonte: Simões MV, et al. Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca. 2021. Arq Bras Cardiol

O ecocardiograma, por sua vez, pode apresentar alterações clássicas de AC em estágios mais avançados, ou até mesmo achados iniciais que sugerem AC em períodos primários.<sup>11,12,13</sup> A FE é um marcador que permanece preservado até os estágios mais avançados da AC, entretanto, alterações como uma disfunção diastólica leve progressiva, junto a um aumento das dimensões atriais ocorrem em períodos mais precoces e podem servir de sinais de alerta para AC.<sup>1,11,12</sup> Além disso, outro achado de boa especificidade para AC é o aspecto de *granular sparkling*, definido por uma imagem granular nas paredes do miocárdio indicando intensa infiltração.<sup>1,11,12</sup> Ademais, a redução do *Strain* global é frequentemente observada nos indivíduos. Por fim, o aspecto de *apical sparing*, também pode ser evidenciado

nesses pacientes e traduz uma deformação regional do miocárdio.<sup>1,11</sup> Derrame pericárdico também não é incomum nos pacientes portadores de AC.<sup>1</sup>

Em um segundo momento, a partir da reunião de uma série de sinais clínicos e de exames iniciais que levem à suspeita de AC, o uso de exames complementares mais específicos se torna pertinente para o diagnóstico.<sup>1,10,11,12</sup> Nesse cenário, a RMC é essencial para uma análise estrutural mais precisa do miocárdio e as alterações encontradas nesse exame passam a ter um valor preditivo maior para o diagnóstico de AC, quando comparado aos métodos iniciais.<sup>1,10,11,12</sup> Dentre os principais achados, o aumento excessivo e difuso do volume extracelular (VEC) no miocárdio causado pelo depósito das proteínas mutantes está diretamente ligado à presença de doença infiltrativa, indicando AC, e também sendo um parâmetro determinante da carga amiloide.<sup>1,10,11,12</sup> Alterações morfológicas já evidenciadas no ecocardiograma também ganham descrições mais precisas, como o aumento das dimensões atriais, e, posteriormente, aumento da espessura miocárdica.<sup>1,10,11,12</sup> Por fim, o uso do modo T1 nativo na RMC vem ganhando grande importância no contexto da AC pois, quando associado com a medida de VEC, traz uma acurácia diagnóstica satisfatória sem a necessidade do uso de contraste para demais análises.<sup>1,10,11,12</sup>

Ademais, a RMC conta com técnicas que ultrapassam a análise morfológica estática e auxiliam no diagnóstico de AC por parâmetros dinâmicos e funcionais.<sup>1,10,11,12</sup> Durante a análise de função cardíaca, o padrão *strain*, definido pela presença de deformidade principalmente na contração dos ventrículos, pode sugerir o diagnóstico.<sup>1,10,11,12</sup> A técnica de realce tardio por sua vez, consiste na administração de gadolínio durante o exame, esperando que o depósitos amiloides presentes no miocárdio atrasem a passagem deste contraste, o que promove um realce na imagem no momento em que teoricamente o contraste já teria sucedido a região.<sup>1,10,11,12</sup> Este mecanismo, juntamente com a medição do VEC constituem os principais métodos diagnósticos dentro da RMC para AC.<sup>1,10,11,12</sup>

A partir do diagnóstico de AC, sabe-se que a identificação do subtipo da doença é essencial para uma conduta posterior.<sup>1,10</sup> A investigação de cadeias leves monoclonais é essencial para a identificação da AC do subtipo AL e diversos métodos podem ser utilizados nesse processo.<sup>1,10</sup> A eletroforese de proteínas é a técnica de maior disponibilidade, porém não apresenta grande especificidade para doença, e não é capaz de excluir a possibilidade dessa patologia.<sup>1,10</sup> Por outro lado, as técnicas de imunofixação urinária e sérica, além da relação Kappa/Lambda, apesar de serem métodos menos difundidos, são extremamente específicos para identificação dessa forma, sendo excluída a hipótese diagnóstica caso estes, em conjunto, venham sem alterações.<sup>1,10</sup>

A cintilografia cardíaca com <sup>99m</sup>Tc-pirofosfato (o único disponível no Brasil), é uma ferramenta não invasiva altamente específica para diferenciar os subtipos principais de AC, desde que a GMSI seja excluída.<sup>1,10,11,12</sup> Sendo assim, a AC por ATTR apresenta alta captação do radiotraçador devido à maior presença de microcalcificações, enquanto a AL exibe mínima ou nenhuma captação.<sup>1,10,11,12</sup> A análise do exame feita por avaliação visual na “imagem de 3h”, captada 3 horas após a administração do fármaco, é 100% específica para ATTR na ausência de gamopatia monoclonal.<sup>1,10,11,12</sup> Entre as suas limitações, este exame não é indicado para monitoramento da progressão da doença ou da resposta ao tratamento.<sup>1,10,11,12</sup>

Os biomarcadores como troponina e peptídeos natriuréticos são amplamente utilizados no estadiamento da AC e no acompanhamento da doença, mas também podem auxiliar no diagnóstico.<sup>1</sup> Os peptídeos, especialmente o N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) normalmente se encontram desproporcionalmente aumentados em casos de ICFEP por AC, quando comparados aos de ICFEP por causa não amiloidótica.<sup>1</sup> Junto a isso, o aumento persistente e sutil dos níveis de troponina podem indicar a presença de cardiomiopatia de origem não isquêmica, sendo essa elevação significativamente maior na AC.<sup>1</sup>

Em um cenário de confirmação de AC pela forma ATTR, faz-se necessária a utilização dos testes genéticos para a identificação da variante, ATTRwt ou ATTRv, relevante para fins prognósticos e de aconselhamento genético.<sup>1</sup> A identificação de mutações genéticas específicas para AC, como Val122Ile e Val30Met, confirmam o diagnóstico de ATTRv e validam a relação hereditária de AC no paciente.<sup>1,10,11,12</sup> Ademais, de acordo com a alteração encontrada no teste, é possível estimar as manifestações clínicas mais suscetíveis para o caso, inferindo também características prognósticas da doença.<sup>1</sup>

Em um contexto de inconclusividade diagnóstica, ou até mesmo para confirmação da hipótese, após o uso dos métodos não invasivos, ainda há a possibilidade da realização de biópsias do endocárdio ou de tecidos periféricos, a depender do subtipo de AC investigado.<sup>1</sup> A biópsia de tecido periférico, especificamente de gordura abdominal, é um exame obrigatório para a confirmação do diagnóstico de AC pela forma AL, com especificidade estimada entre 90 e 100%, sendo um exame invasivo, porém com uma menor complexidade.<sup>1,10,11,12</sup> A biópsia endomiocárdica, por sua vez, possui altíssima especificidade para AC com caráter definitivo para a confirmação ou exclusão diagnóstica, entretanto, por se tratar de um método invasivo de alta complexidade e a partir do avanço dos demais métodos diagnósticos, acaba sendo utilizada em última instância, em cenários específicos.<sup>1,10,11,12</sup>

## 2.6 – ROTA DIAGNÓSTICA

A AC é uma doença de prognóstico muitas vezes sombrio e sabe-se que o diagnóstico precoce é peça fundamental para a mudança do desfecho clínico.<sup>1,10,11,12</sup> A partir da gama de exames diagnósticos e alterações possíveis no contexto da AC, a organização de uma rota de conduta sequencial se mostra essencial, visando otimizar e direcionar o processo diagnóstico da doença. Nesse contexto, as principais diretrizes de AC instituem uma estratégia que se inicia através da suspeita clínica e de exames complementares amplamente disponíveis e, à medida que a hipótese diagnóstica persiste, escalona-se para métodos mais específicos dentro do cenário de AC.<sup>1,10,11,12</sup>

De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia, o primeiro passo no processo investigativo de AC consiste na identificação dos sinais de alarme para a doença por meio da história clínica e exames iniciais, como eletrocardiograma, ecocardiograma e RMC.<sup>1</sup> Essa fase é essencial para a realização de um diagnóstico precoce, tendo em vista que é responsável por criar uma suspeita inicial para a patologia e não necessita de uma complexidade muito específica de estruturas para que seja realizada.<sup>1,10,11,12</sup>

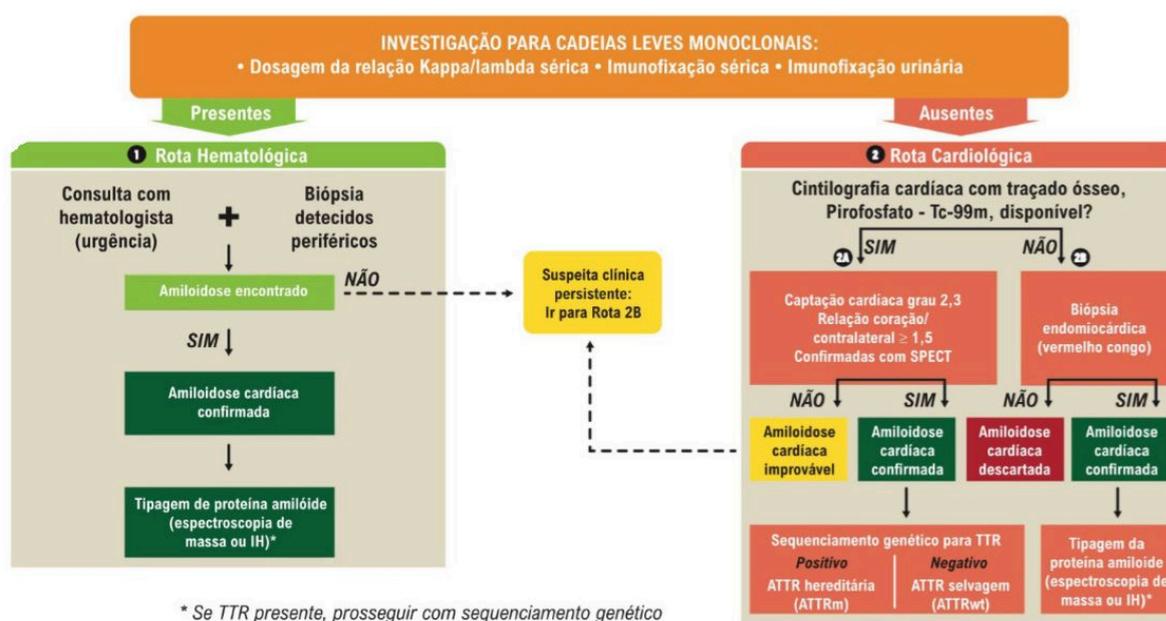
Diante do conjunto de alterações coletadas e a instituição da suspeita, faz-se necessária a confirmação diagnóstica juntamente com a identificação do subtipo de AC presente no paciente, tendo em vista que este último é um fator primordial para estabelecer uma conduta terapêutica adequada.<sup>1,10,11,12</sup> Nesse cenário, a triagem para amiloidose AL, realizada por meio da pesquisa de cadeias leves monoclonais no sangue e na urina, utilizando imunofixação e dosagem da relação kappa/lambda, se torna o exame de escolha para dar sequência ao processo de investigação.<sup>1,10,11,12</sup> Sendo assim, caso haja detecção das cadeias leves, o paciente é encaminhado ao hematologista para confirmação diagnóstica por biópsia e definição do tratamento.<sup>1,10,11,12</sup> Caso o resultado desses exames seja negativo para AL, a investigação segue para a cintilografia com pirofosfato.<sup>1,10,11,12</sup>

Caso a cintilografia revele captação intensa nas paredes ventriculares (graus 2 ou 3 na classificação de Perugini), o diagnóstico de ATTR está confirmado, dispensando a necessidade de biópsia cardíaca.<sup>1</sup> Em seguida, realiza-se o sequenciamento genético da TTR para diferenciar ATTRv de ATTRwt, etapa importante para prognóstico e aconselhamento familiar.<sup>1</sup> Em contrapartida, se a cintilografia for negativa ou inconclusiva, mas a suspeita clínica permanecer elevada com base em outros exames de imagem, a biópsia endomiocárdica se torna necessária para a confirmação do diagnóstico. Nos casos em que a cintilografia com

marcadores ósseos não está disponível, a biópsia endomiocárdica é o exame indicado para esclarecer a etiologia da doença.<sup>1,10,11,12</sup>

Dessa forma, esse fluxo permite um diagnóstico preciso e racional, além de servir como guia para o manejo de uma doença rara que necessita de uma agilidade diagnóstica (Figura 4).<sup>1,10,11,12</sup> Ademais, esse processo busca priorizar o uso de métodos não invasivos para a identificação de AC, minimizando a necessidade de exames invasivos, que podem gerar complicações e efeitos adversos ao paciente, sempre que possível.<sup>1,10,11,12</sup>

Figura 4 - Fluxograma para o diagnóstico de amiloidose cardíaca

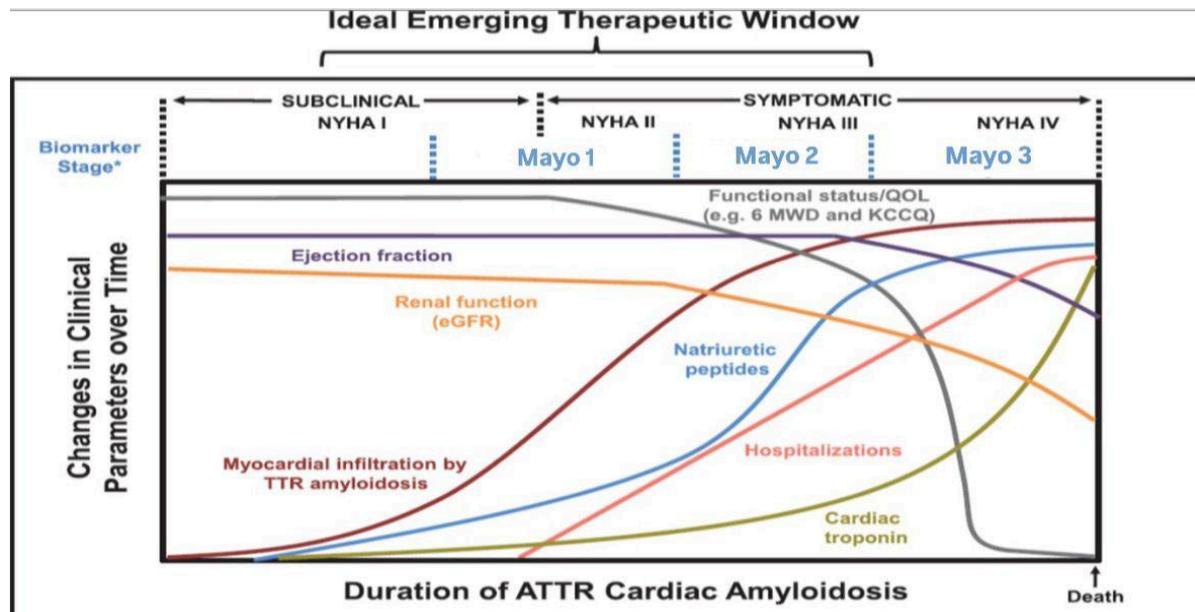


Fonte: Simões MV, et al. Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca. 2021. Arq Bras Cardiol

## 2.8 – PROGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

A avaliação do prognóstico e estadiamento da AC é essencial para a definição do tratamento e a estimativa da sobrevida dos pacientes.<sup>1,2,5</sup> A progressão da doença varia conforme a forma envolvida, sendo a AL geralmente mais agressiva e associada a um curso clínico rápido e desfavorável, enquanto a forma ATTR apresenta evolução mais lenta e melhor prognóstico.<sup>1,2,5</sup> A estratificação dos pacientes é baseada em uma combinação de biomarcadores, exames de imagem e achados clínicos, permitindo a identificação de indivíduos de maior risco e possibilitando um acompanhamento mais preciso da resposta ao tratamento (Figura 5).<sup>1,2,5</sup>

Figura 5 - Modelo de progressão da ATTR ao longo do tempo



Fonte: Adaptado de Griffin JM, Rosenblum H, Maurer MS. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Cardiac Amyloidosis. 2021. AHA/ASA Journals.

Na forma AL, o principal fator determinante prognóstico é a extensão do acometimento cardíaco pelo material amiloide, sendo possível observar aumentos mensais da espessura miocárdica e o consequente desenvolvimento de sintomas de IC.<sup>1,2,5</sup> Acompanhado a isso, são utilizados escores que levam em consideração elevações expressivas de biomarcadores como troponina T  $\geq 0,025$  ng/mL, NT-PróBNP  $\geq 1,800$  pg/mL e a diferença entre as cadeias leves  $\geq 18$  mg/dL, sendo o escore da Clínica Mayo o mais amplamente utilizado (Quadro 1).<sup>1,2,5</sup>

Quadro 1 - Sobrevida média dos paciente com amiloidose AL a partir do estadiamento, segundo os critérios da Clínica Mayo

Estadiamento	Nº de Biomarcadores	Sobrevida Média
Estágio I	Nenhum	94 Meses
Estágio II	1 Biomarcador	40 Meses
Estágio III	2 Biomarcadores	14 Meses
Estágio IV	3 Biomarcadores	06 Meses

Fonte: Adaptado de Simões MV, et al. Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca. 2021. Arq Bras Cardiol

Ademais, achados ecocardiográficos e de RMC como disfunção diastólica, disfunção do VE, espessamento das valvas, redução do *Strain* global longitudinal do VE, presença e extensão de fibrose miocárdica, detectada pela técnica de realce tardio, com valores elevados nas medidas de mapa T1 (> 1.044 ms) e VEC (> 0,45), vão contribuir como fatores de mortalidade.<sup>1,2,5</sup> Dessa forma, os marcadores e os exames complementares possuem grande importância não só para o estadiamento dos indivíduos, mas também vão servir como um método de avaliação da resposta ao tratamento, principalmente na forma AL, cujo manejo é de maior dificuldade. Logo, observa-se a concordância entre redução dos níveis de NT-proBNP e resposta hematológica ao tratamento, assim como melhora de classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA).<sup>1,2,5</sup>

Na forma ATTR, genótipo, dados clínicos, biomarcadores laboratoriais e achados radiológicos são instrumentos capazes de auxiliar o planejamento terapêutico e permitem inferir o prognóstico.<sup>1,2,5</sup> Quando identificada ATTRv, o perfil genético terá grande valor para identificar variantes com pior prognóstico e menor sobrevida, as quais o acometimento miocárdico será maior, como no caso da variante patogênica V122I.<sup>1,2,5</sup> A clínica também será de suma importância nesse processo, assim, o aparecimento e a duração de sintomas de IC terão grande valor prognóstico, notando-se uma redução da sobrevida quanto mais prolongada a descompensação clínica e quanto mais avançada a classe funcional NYHA.<sup>1,2,5</sup> Apesar da idade ao diagnóstico e da presença de comorbidades, como valvopatia aórtica ou taquiarritmias, não demonstrarem efeito direto sobre a mortalidade, uma maior associação com desfechos cardíacos desfavoráveis é observada em pacientes idosos do sexo masculino e com doenças associadas (Quadro 2).<sup>1,2,5</sup>

Quadro 2 - Sobrevida média dos paciente a partir da classificação de NYHA

<b>Classe Funcional NYHA</b>	<b>Sobrevida</b>
NYHA I	4,6 Anos
NYHA II	4,1 Anos
NYHA III	2,1 Anos
NYHA IV	1,3 Ano

Fonte: Adaptado de Simões MV, et al. Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca.

2021. Arq Bras Cardiol

Exames laboratoriais também serão utilizados como ferramentas para estadiamento nesta forma da doença, como nível sérico de Troponina T, NT-PróBNP e taxa de filtração glomerular (TGF).<sup>1,2,5</sup> Esses testes vão refletir a toxicidade dos depósitos amiloides nos órgãos

alvo, além de possuírem correlação com a expectativa de vida do doente.<sup>1,2,5</sup> Nesse contexto, são utilizados dois tipos de propostas de estadiamento, a primeira é de Grogan, cujos elementos avaliados serão Troponina T  $\geq 0,05$   $\mu\text{g/L}$  e NT-PróBNP  $> 3.000$   $\text{ng/L}$ , a segunda é de Gilmore, a qual avalia NT-PróBNP  $> 3.000$   $\text{ng/L}$  e TGF  $< 45$   $\text{mL/min}$ , ambas estadiando o paciente em estágios de I a III conforme o número de itens alterados nos exames.<sup>1,2,5</sup> Por fim, achados de imagem também auxiliam na estratificação prognóstica, através do maior detalhamento quantitativo dos depósitos amiloides, logo, o ecocardiograma, a cintilografia cardíaca com pirofosfato e a RMC diminuíram a necessidade de realização de biópsia miocárdica como instrumento de prognóstico dessa doença.<sup>1,2,5</sup>

## 2.7 – TERAPIAS E NOVAS PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO

O tratamento da AC é composto por medidas que visam a redução da progressão dos depósitos de amiloides.<sup>1,2,8,9</sup> Assim como no diagnóstico, os subtipos AL e ATTR diferem significativamente quanto às possibilidades terapêuticas, com tratamentos específicos para cada forma.<sup>1,2,8,9</sup> Nos últimos anos essas terapias avançaram consideravelmente trazendo novas condutas capazes de oferecer ao paciente não só melhores perspectivas, mas também maior qualidade de vida.<sup>1,2,8,9</sup>

### 2.7.1 – AMILOIDOSE AL

A forma AL resulta da produção anormal das cadeias leves da imunoglobulina (kappa ou lambda), levando ao acúmulo de depósitos amiloides nos tecidos.<sup>1,2,8</sup> O tratamento tem como principal objetivo erradicar o clone de plasmócitos na medula óssea, interrompendo essa produção e promovendo a resposta hematológica, caracterizada pela redução ou normalização dos níveis de cadeias leves.<sup>1,2,8</sup> Além disso, busca-se a resposta orgânica, que consiste na recuperação dos órgãos afetados, um processo mais lento que pode levar meses ou anos.<sup>1,2,8</sup> Melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida dos pacientes também são metas essenciais do tratamento.<sup>1,2,8</sup>

Atualmente, o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) continua sendo indicado como terapia de primeira linha para pacientes com esse tipo de amiloidose, no entanto, apenas uma pequena parcela dos indivíduos, cerca de 20%, possui condições clínicas para realizá-lo.<sup>1,2,8</sup> Contudo, esse número pode aumentar caso ocorra uma resposta orgânica positiva após o uso de terapias antiplasmocitárias eficazes, como bortezomibe e daratumumabe.<sup>1,2,8</sup> A elegibilidade para o TCTH é um fator determinante para o sucesso do tratamento, como não há diretrizes universalmente estabelecidas para definir quais pacientes

podem ser submetidos à esse procedimento, cada centro estabelece seus próprios critérios, considerando fatores como idade fisiológica, função renal, níveis de troponina e estado clínico geral.<sup>1,2,8</sup> O avanço das estratégias de suporte, como antibioticoterapia e monitoramento intensivo, tem reduzido significativamente a mortalidade associada ao procedimento, com taxas atualmente variando entre 2,4% e 3,4%.<sup>8</sup>

O transplante pode ser realizado logo após o diagnóstico (upfront) em pacientes com menos de 10% de plasmócitos clonais na medula óssea.<sup>1,2,8</sup> No entanto, quando há infiltração medular superior a 10% ou associação com mieloma múltiplo, a terapia de indução com bortezomibe e/ou anticorpos monoclonais anti-CD38 pode ser recomendada antes do procedimento.<sup>1,2,8</sup> Os esquemas terapêuticos mais utilizados nesta etapa incluem CyBorD (ciclofosfamida, bortezomibe e dexametasona) e Dara-CyBorD (daratumumabe, bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona), ambos eficazes na redução da carga de células plasmocitárias.<sup>1,2,8</sup> Dessa forma, os esquemas terapêuticos anti-células plasmocitárias são formados por agentes alquilantes, esteroides, imunomoduladores, inibidores de proteassoma, Daratumumabe, entre outros fármacos.<sup>1,2,8</sup>

Os agentes alquilantes melfalano, ciclofosfamida e bendamustina pertencem ao grupo das mostardas nitrogenadas e exercem seu efeito citotóxico formando ligações covalentes que impedem a replicação e a transcrição celular, levando à apoptose.<sup>2,8</sup> O melfalano atua principalmente na guanina do DNA, promovendo ligações cruzadas que resultam em dano ao material genético e morte celular, tendo sua eficácia dependente da concentração e do tempo de exposição.<sup>2,8</sup> A ciclofosfamida, por sua vez, possui mecanismo dependente da conversão hepática em metabólitos ativos, como a mostarda de fosforamida, que atua de maneira específica na guanina, promovendo quebras na cadeia de DNA e apoptose.<sup>2,8</sup> Nesse contexto, alguns metabólitos, como a acroleína, podem causar efeitos adversos como a cistite hemorrágica, decorrente da excreção urinária.<sup>2,8</sup> Por fim, a bendamustina combina mecanismos de alquilação com inibição da síntese de nucleotídeos, diferindo dos outros agentes por induzir menor resistência cruzada com outras quimioterapias.<sup>2,8</sup> Seu uso na AL tem sido explorado como terapia de resgate, demonstrando taxas de resposta parcial ou melhor em 57% dos pacientes e uma sobrevida mediana de 18,2 meses.<sup>8</sup>

Os glicocorticoides, como prednisona e dexametasona, exercem efeitos ao se ligar aos seus receptores citosólicos, que se translocam para o núcleo e modulam a transcrição gênica.<sup>1,2,8</sup> Isso resulta em efeitos anti-inflamatórios, imunossupressores e pró-apoptóticos, reduzindo a proliferação celular em neoplasias hematológicas.<sup>1,2,8</sup> A dexametasona é cerca de seis vezes mais potente que a prednisona, entretanto, sua maior potência também traz riscos

aumentados de toxicidade, especialmente em pacientes com AC, nos quais pode causar sobrecarga de volume e eventos cardíacos fatais.<sup>1,2,8</sup> Outros efeitos adversos incluem trombose, hemorragia gastrointestinal, infecções e distúrbios psiquiátricos, especialmente em doses altas, sendo adotadas estratégias de dose reduzida em pacientes com IC e idosos.<sup>1,2,8</sup> Atualmente, os glicocorticoides são usados em combinação com inibidores de proteassoma e agentes imunomoduladores, potencializando sua eficácia terapêutica enquanto minimizam a toxicidade.<sup>1,2,8</sup>

Os agentes imunomoduladores, como talidomida, lenalidomida e pomalidomida, possuem efeitos antiproliferativos, antiangiogênicos e imunomoduladores, sendo amplamente utilizados no tratamento da AL.<sup>1,2,8</sup> Eles inibem a expressão da interleucina-6, um fator-chave para a proliferação das células do mieloma, e ativam vias apoptóticas através da enzima caspase-9, promovendo a morte celular.<sup>1,2,8</sup> Além disso, estimulam a resposta imunológica, aumentando a produção de IL-2 e interferon-gama, o que fortalece a atividade citotóxica das células natural killer.<sup>1,2,8</sup> A lenalidomida é significativamente mais potente que a talidomida, sendo até 2.000 vezes mais eficiente na ativação das células T e na produção de citocinas.<sup>1,2,8</sup> No entanto, esses agentes apresentam efeitos adversos importantes, como neutropenia, trombocitopenia e tromboembolismo, além de aumentar os níveis de NT-proBNP em pacientes com AL.<sup>1,2,8</sup>

Os inibidores de proteassoma atuam bloqueando a degradação proteica pelo sistema ubiquitina-proteassoma (UPS), essencial para a homeostase celular.<sup>1,2,8</sup> O UPS reconhece proteínas mal dobradas e as degrada no proteassoma 26S, cujo núcleo 20S contém subunidades com atividades proteolíticas.<sup>2,8</sup> A inibição dessa via leva ao acúmulo de proteínas ubiquitinadas, inibição da sinalização de fator nuclear kappa B, redução da angiogênese e aumento da apoptose celular.<sup>1,2,8</sup> O bortezomibe é um inibidor reversível de primeira geração, amplamente utilizado na AL.<sup>1,2,8</sup> No entanto, seu uso pode ser limitado por neuropatia periférica significativa e em pacientes com IC grave (NYHA III/IV, NT-proBNP > 8500 ng/L), a adição de bortezomibe não demonstrou melhora na sobrevida.<sup>8</sup>

Os inibidores de segunda geração, como carfilzomibe e ixazomibe, possuem diferentes mecanismos de ligação ao proteassoma.<sup>2,8</sup> O carfilzomibe é um inibidor irreversível, com maior potência que o bortezomibe, mas está associado a eventos cardíacos adversos, como taquicardia ventricular, disfunção ventricular e cardiomiopatia restritiva, exigindo monitoramento cardíaco rigoroso.<sup>2,8</sup> Apesar disso, pode ser uma alternativa em pacientes sem envolvimento cardíaco severo e que não toleram bortezomibe.<sup>2,8</sup> O ixazomibe, um inibidor reversível, demonstrou taxas promissoras de resposta hematológica (52%) e cardíaca (45%),

sendo estudado em combinação com ciclofosfamida e dexametasona.<sup>2,8</sup> Embora um estudo de fase 3 (TOURMALINE-AL1) não tenha mostrado diferença na resposta hematológica global, os pacientes tratados com ixazomibe tiveram maior sobrevida livre de progressão e melhores respostas cardíacas e renais, sugerindo um papel potencial no tratamento da amiloidose AL.<sup>2,8</sup>

O daratumumabe é um anticorpo monoclonal IgG1κ que se liga ao CD38, uma glicoproteína presente em excesso em células plasmáticas neoplásicas, promovendo morte celular por citotoxicidade e apoptose mediada por complemento.<sup>2,8</sup> Inicialmente aprovado para mieloma múltiplo, demonstrou eficácia na AL, com taxa de resposta hematológica de 76% e resposta completa de 36% em pacientes com doença recidivada. O estudo ANDROMEDA comparou daratumumabe + CyBorD versus CyBorD isolado em pacientes recém-diagnosticados, mostrando maior taxa de resposta hematológica completa (53% vs. 18%) e maior resposta cardíaca (42% vs. 22%).<sup>2,8</sup> Esses resultados levaram à aprovação do daratumumabe pelo FDA para amiloidose de cadeia leve recém-diagnosticada.<sup>2,8</sup> A velocidade com que reduz os níveis de cadeia leve sugere benefícios em casos graves, incluindo aqueles com estágios cardíacos avançados.<sup>2,8</sup>

Além do daratumumabe, outros anticorpos monoclonais estão sendo investigados na AL.<sup>2,8</sup> O isatuximabe, que induz internalização do CD38, está em um estudo de fase 2 para doença recidivada ou refratária.<sup>2,8</sup> Já o elotuzumab, um anticorpo contra SLAMF7, promove citotoxicidade dependente de células natural killers, sendo avaliado em combinação com lenalidomida e dexametasona.<sup>2,8</sup> Relatos sugerem que essa combinação pode induzir resposta hematológica e renal mesmo em pacientes refratários a múltiplas terapias.<sup>2,8</sup> Estudos futuros esclarecerão o impacto dessas terapias na sobrevida e progressão da doença, especialmente em pacientes com comprometimento cardíaco significativo.<sup>2,8</sup>

### 2.7.2 – AMILOIDOSE ATTR

As terapias para a amiloidose ATTR têm como alvo diferentes etapas do processo de deposição das fibrilas amiloides no coração.<sup>1,2,8,9</sup> O transplante hepático foi inicialmente considerado uma abordagem curativa para pacientes com polineuropatia por ATTRv, pois remove a fonte de TTR mutada, chegando a ser associado com aumento da sobrevida dos pacientes.<sup>1,2,8,9</sup> No entanto, a deposição contínua de TTR selvagem no miocárdio após o transplante pode levar à progressão da cardiopatia.<sup>1,2,8,9</sup> Em alguns casos, o transplante duplo de fígado e coração pode ser uma solução, demonstrando melhores resultados, mas sua aplicação é limitada devido à escassez de órgãos e aos riscos da imunossupressão.<sup>1,2,8,9</sup>

Nesse contexto, o tratamento medicamentoso da AC por TTR vem sendo estudado e aprimorado, envolvendo inicialmente duas principais classes de fármacos, siRNA e oligonucleotídeos antisense (ASOs), ambos com a função de inibir ou reduzir a produção de TTR.<sup>1,2,8,9</sup> Os medicamentos disponíveis incluem os de primeira geração, como Inotersen e Patisiran, e os de segunda geração, como Vutrisiran e CRISPR/Cas9, com mecanismos, eficácia e efeitos adversos distintos.<sup>1,2,8,9,14,16</sup>

O inotersen (Tegsedí) é um ASO que se liga ao RNA mensageiro (mRNA) do TTR no núcleo das células hepáticas, promovendo sua degradação pela enzima RNase H2.<sup>8,9</sup> No estudo NEURO-TTR, reduziu os níveis séricos de TTR em até 79%, mas apresentou eventos adversos graves, como glomerulonefrite e trombocitopenia severa, levando à implementação de um programa de monitoramento de riscos (REMS).<sup>8</sup> Devido a seu perfil de toxicidade e ao desenvolvimento de ASOs de ação prolongada, o inotersen deixou de ser estudado para AC por ATTR.<sup>8,9</sup>

O patisiran (Onpattro), um siRNA, promove a degradação do mRNA do TTR no citoplasma por meio do complexo RISC, um conjunto de proteínas que se encontram associadas ao RNA.<sup>8,9,14</sup> No estudo APOLLO, reduziu os níveis de TTR em mais de 80% e, na subpopulação cardíaca, melhorou parâmetros como espessura da parede do VE, strain longitudinal global e NT-proBNP.<sup>8,9,14</sup> Uma análise post-hoc indicou uma redução de 46% em hospitalizações cardíacas e mortalidade por todas as causas.<sup>8</sup> Devido ao potencial pró-inflamatório do siRNA em nanopartículas lipídicas, os pacientes precisam ser pré-medicados com anti-histamínicos, glicocorticoides e paracetamol antes da infusão.<sup>8,9,14</sup>

O vutrisiran (Alynlam) é um pequeno siRNA que se destaca por sua conjugação com N-acetil galactosamina, permitindo um direcionamento altamente específico para os hepatócitos.<sup>8,14</sup> Essa modificação possibilita sua absorção eficiente por meio da interação com o receptor de asialoglicoproteína, altamente expresso nos hepatócitos.<sup>8,14</sup> Em comparação com as terapias de primeira geração, o medicamento apresenta maior potência e duração de ação, permitindo sua administração em uma dose menor (25 mg a cada três meses).<sup>8,14</sup> Além disso, sua administração ocorre por meio de injeção subcutânea, eliminando a necessidade de infusões intravenosas frequentes.<sup>8,14</sup> Outra vantagem significativa é a ausência de nanopartículas lipídicas pró-inflamatórias, o que dispensa a necessidade de pré-medicação com anti-histamínicos, glicocorticoides e paracetamol.<sup>8,14</sup>

Por fim, o sistema CRISPR/Cas9 é uma tecnologia de edição genética que está sendo explorada para reduzir a produção hepática de TTR.<sup>8,9</sup> Diferente das abordagens anteriores, que focam na supressão temporária da proteína TTR, o CRISPR/Cas9 tem o potencial de

interromper permanentemente a expressão do gene TTR ao modificar diretamente o DNA das células hepáticas.<sup>8,9</sup> O NTLA-2001, primeira terapia baseada em CRISPR para ATTR, utiliza nanopartículas lipídicas para entregar um RNA guia e um mRNA que codifica a proteína Cas9 aos hepatócitos.<sup>8,9</sup> Dentro das células, a Cas9 corta especificamente o gene TTR, interrompendo sua expressão e resultando em uma redução sustentada dos níveis da proteína no sangue.<sup>8,9</sup>

Atualmente, também têm sido utilizados estabilizadores dos tetrâmeros da TTR, como o tafamidis e o AG10, que também representam uma alternativa eficaz ao transplante.<sup>8,9,16</sup> O tafamidis inibe a dissociação da TTR e mostrou reduzir a progressão da polineuropatia ATTRv. Em um grande estudo clínico multicêntrico (ATTR-ACT), o medicamento demonstrou reduzir a mortalidade e as hospitalizações cardiovasculares em pacientes com cardiomiopatia ATTR, sendo mais eficaz quando administrado precocemente.<sup>8,9,16</sup> Seu uso é recomendado para pacientes com cardiomiopatia por ATTR hereditária ou selvagem, que apresentam IC em classe funcional I a III da NYHA e função renal preservada, com a terapia devendo ser iniciada o quanto antes para melhores resultados.<sup>8,9,16</sup> O estudo também apontou que a dose de 80 mg/dia proporciona maior benefício em relação à dose de 20 mg/dia.<sup>8,9,16</sup>

O AG10, outro estabilizador seletivo da TTR, mimetiza a mutação protetora T119M, reduzindo a taxa de dissociação da proteína. Em um estudo fase 2, o AG10 mostrou-se bem tolerado e promoveu estabilização quase completa da TTR.<sup>8</sup> Atualmente, um estudo clínico fase 3 está em andamento para avaliar seu impacto na cardiomiopatia ATTR, o que pode consolidá-lo como mais uma opção terapêutica eficaz.<sup>8</sup>

Por fim, a degradação e reabsorção das fibrilas amiloides é uma abordagem ainda em fase experimental.<sup>8,9,14</sup> Alguns compostos, como a doxiciclina associada ao ácido tauro-ursodesoxicólico, mostraram potencial para desagregar os depósitos amiloides nos tecidos e facilitar sua eliminação pelo sistema macrofágico.<sup>8</sup> Apesar dos resultados promissores em estudos laboratoriais, a experiência clínica com essa abordagem é limitada, e mais pesquisas são necessárias para avaliar sua eficácia antes de recomendá-la como tratamento padrão.<sup>8</sup>

## 3 – MATERIAL E MÉTODO

### 3.1 – DESENHO

O trabalho consiste em um estudo transversal e descritivo, do tipo relato de caso, centrado em um paciente diagnosticado com AC, em acompanhamento no ambulatório de um hospital público do Rio de Janeiro. Além disso, foi realizada uma revisão narrativa das condutas diagnósticas e terapêuticas para a AC, com base nas principais diretrizes, artigos científicos e na situação atual da doença no contexto nacional.

O relato de caso permite uma análise detalhada do quadro clínico, bem como da resposta terapêutica do paciente. Em paralelo, a revisão narrativa fornece uma visão abrangente das condutas recomendadas pela literatura recente, oferecendo uma base sólida para discussões sobre a aplicabilidade dessas diretrizes na prática clínica brasileira.

### 3.2 – METODOLOGIA DA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, Scielo, Medline e Revisão Cochrane. Os descritores utilizados foram: (Cardiac Amyloidosis), (Cardiac Amyloidosis) AND (treatment OR prevalence). Os critérios de inclusão foram artigos publicados entre os anos de 2019 e 2025 nos idiomas inglês, português e espanhol, com texto completo disponível de forma gratuita. Os critérios de exclusão foram artigos que o título e/ou conteúdo não contemplava os descritores utilizados, além de estudos anteriores a 2019.

Para iniciar a coleta de dados científicos deste projeto, foi adotado o método PICO (Paciente, Intervenção, Comparação e Resultado), que permite uma abordagem mais estruturada e direcionada à busca de dados. Esse método foi essencial para delimitar os parâmetros da pesquisa, garantindo que os estudos selecionados estivessem diretamente relacionados ao tema proposto, o que contribuiu para a construção de uma revisão bibliográfica mais precisa e relevante

Os dados coletados na pesquisa atual foram analisados de forma qualitativa, a partir da análise do prontuário do paciente, anamnese, exame físico, exames complementares além de uma correlação dessas informações com artigos e diretrizes atuais relacionados a AC e as novas terapias da doença. Não houve uma análise quantitativa ou estatística dos dados encontrados

## 4 – RELATO DE CASO

Paciente, sexo masculino, 68 anos, casado, nascido e residente no Rio de Janeiro, aposentado, com histórico profissional como técnico em engenharia industrial. Apresentava antecedentes de dislipidemia, mas sem história familiar de cardiopatia ou diagnóstico prévio de hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM) ou angina. Negava tabagismo e etilismo, mas levava estilo de vida sedentário.

Procurou atendimento inicial no segundo semestre de 2019, em consultório particular, devido a quadro progressivo de dispneia aos esforços associado a um edema de membros inferiores. A partir da realização de exames cardiológicos como eletrocardiograma e ecocardiograma, instituiu-se a suspeita de doença infiltrativa, sendo o paciente referenciado para o serviço público para continuidade de investigação. Desta forma, iniciou acompanhamento em ambulatório de um instituto especializado em cardiologia no Rio de Janeiro, onde permanece em acompanhamento até os dias atuais.

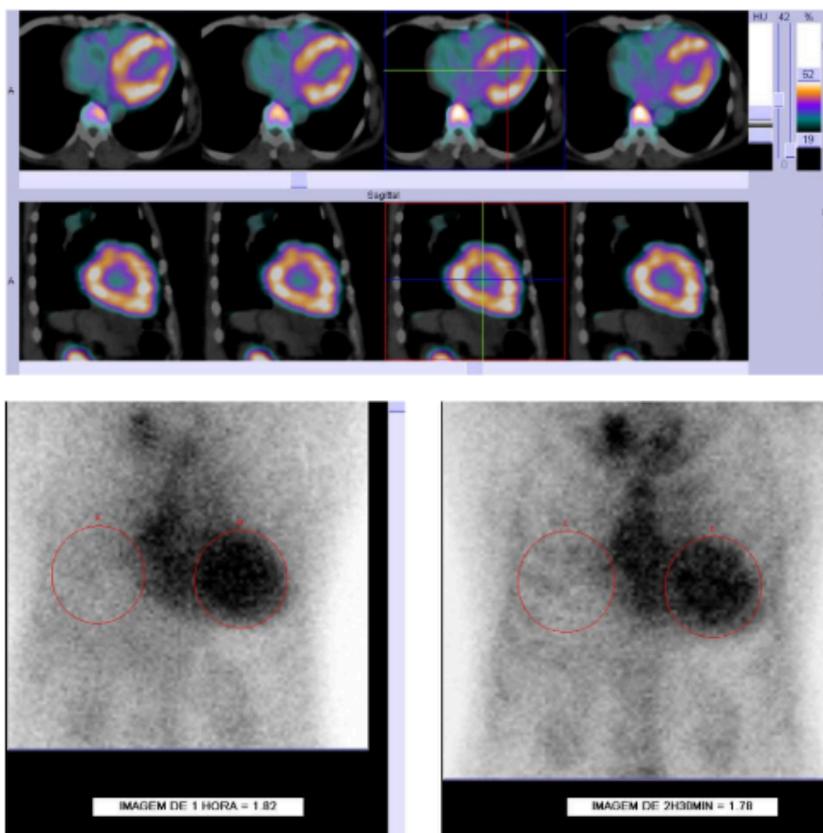
Paciente chega ao ambulatório no primeiro semestre de 2020, com as mesmas queixas previamente relatadas, sendo evidenciada uma classe funcional NYHA III, junto a presença de edemas de MMII. Ademais, referia diagnóstico prévio de síndrome do túnel do carpo bilateral, com queixas de parestesias distais em membros superiores (mais evidentes em MSD) e redução da sensibilidade periférica, refratárias ao tratamento cirúrgico já realizado anteriormente.

Durante a investigação inicial, o ecocardiograma transtorácico revelou uma FE do ventrículo esquerdo de 40,1%, disfunção sistólica global leve a moderada, aumento biatrial e *Strain* longitudinal global reduzido (-10,3%) com preservação apical, achado sugestivo de cardiomiopatia amiloide. A função do ventrículo direito encontrava-se preservada. Havia insuficiência tricúspide leve e pressão sistólica da artéria pulmonar estimada em 38 mmHg. Junto a isso, foi realizada uma coronariografia em março de 2020, que evidenciou leve obstrução em artéria descendente anterior, sem demais alterações ateroscleróticas, além de uma função sistólica ventricular preservada, afastando as causas isquêmicas agudas.

Em seguimento ao processo diagnóstico, a RMC realizada em maio de 2020, confirmou disfunção biventricular com aumento das câmaras cardíacas e extensa fibrose miocárdica de padrão não isquêmico, acometendo VE, VD, átrio esquerdo e septo interventricular. Observou-se também insuficiência aórtica, moderado derrame pericárdico e pequeno derrame pleural à direita. De forma complementar, a cintilografia miocárdica com

pirofosfato revelou captação intensa, compatível com Perugini grau 3 (Figura 6). Por fim, o teste genético confirmou a presença de mutação patogênica (Val142Ile) no gene da TTR, confirmando o diagnóstico de ATTRv.

Figura 6 - Cintilografia miocárdica com pirofosfato de J.C.S



Fonte: Prontuário médico

Entre o diagnóstico e a liberação do tratamento específico, o paciente utilizou medicações adjuvantes para controle dos sintomas, com melhora parcial da dispneia. Em outubro de 2020, foi incluído em um ensaio clínico em um hospital particular do Rio de Janeiro, que avaliava o uso de Patisiran em pacientes com AC por TTR, na posologia de 200 mL a cada 20 dias. De maneira contrastante com o curso natural geralmente progressivo da ATTRv, e coerente com os demais resultados encontrados com o uso da medicação em ensaio, o paciente apresentou melhora clínica expressiva, com retorno gradual às atividades habituais e regressão da dispneia para classe funcional II (NYHA).

Em 2021, o paciente foi diagnosticado com um quadro de fibrilação atrial (FA) após uma piora significativa do quadro, associada a sintomas de disautonomia (tontura, mal-estar, episódios vasovagais), palpitações e progressão da dispneia, atingindo classe funcional IV (NYHA) e necessitando de hospitalização para cardioversão elétrica. No mês de junho do

mesmo ano, realizou ablação com sucesso parcial, não apresentando mais episódios arrítmicos desde então e obtendo melhora do quadro.

Durante o seguimento, em 2024, desenvolveu hipotireoidismo como efeito adverso do uso de amiodarona, sendo iniciada reposição hormonal com levotiroxina. No momento, está em uso regular das seguintes medicações: furosemida, espironolactona, amiodarona, rivaroxabana, dapagliflozina (Forxiga), levotiroxina e patisiran. Está previsto a troca do Patisiran para o tratamento com Vutrisiran no segundo semestre de 2025.

Até o momento, o paciente foi acompanhado com consultas semestrais, sendo avaliado através de evolução clínica e de exames complementares seriados, como o eletrocardiograma, ecocardiograma, biomarcadores e a cintilografia de pirofosfato. Ao todo foram identificados 4 ecocardiogramas realizados com intervalos anuais, tendo o último, de novembro de 2024, evidenciado uma FE de 44%, disfunção diastólica grau II, além de alterações compatíveis ao exame inicial. A cintilografia, por sua vez, manteve-se um resultado estável nas repetições anuais, indicando grau 3 de perugini, mas com redução em seus valores absolutos de captação (Quadro 3).

Quadro 3 - Exames de acompanhamento de J.C.S durante os anos

	Cintilografia	Ecocardiograma	NYHA	NT-proBNP
2020	3 horas: 1,82	FE: 40,1%;	NYHA III	—
2021	3 horas: 1,90	FE: 42,9%; LV <i>strain</i> : 9,7%	NYHA II	988
2022	3 horas: 1,77	FE: 42,7%; LV <i>strain</i> : 10,3%	NYHA IV	—
2023	3 horas: 1,78	FE: 36,4%	NYHA II	—
2024	—	FE: 44%	NYHA II	2590

Fonte: Prontuário do paciente

No que tange à evolução clínica, o paciente refere regressão da dispneia, apresenta classe funcional II (NYHA). Atualmente, relata estar cerca de 70% de sua capacidade funcional, mantendo uma rotina mais ativa, sem realizar exercícios de grande impacto cardiorespiratório. Refere ausência de dispneia, mas persistência de algumas disautonomias como a impotência sexual. Relata também o surgimento neste ano de câimbras e redução da sensibilidade em ambos os pés. Está realizando uma série de exames devido ao desejo de realizar exercícios físicos como a musculação.

## 5 – DISCUSSÃO

Em uma primeira análise, no que tange aos sinais e sintomas que levam a instituição de uma suspeita para AC, o paciente em questão possui algumas manifestações tipicamente descritas na literatura.<sup>1</sup> Nesse contexto, a presença de sintomas de IC em um paciente sem história de HAS, DM, entre outros fatores de riscos, começam a direcionar a suspeita para uma doença infiltrativa.<sup>1,3,10</sup> Junto a isso, a presença de síndrome do túnel do carpo bilateral e polineuropatia sensorial são sugestivos de um quadro de amiloidose inicial, principalmente da forma ATTR.<sup>1,3,10</sup> Desta forma, mesmo não apresentando todos os sinais de alarme para AC, o paciente apresentava uma clínica suscetível à investigação.

Diante da suspeita, o diagnóstico de AC segue por uma série de exames complementares para confirmação.<sup>1,10,11,12</sup> O ecocardiograma revelou alterações cardíacas difusas, aumento das câmaras e disfunção sistólica sem justificativa por sobrecarga pressórica, sugerindo acometimento por doença infiltrativa. A redução do strain longitudinal global com preservação da região apical (apical sparing) é um achado mais específico e reforça a hipótese diagnóstica.<sup>1,10,11,12</sup> Por outro lado, vale ressaltar que pacientes com AC normalmente cursam com uma ICFEP em períodos iniciais da doença, o que não foi encontrado no paciente do caso, que já possuía uma ICFER.<sup>1,10,11,12</sup>

De forma sequencial, o manejo diagnóstico de AC progride de exames cardiológicos mais disponíveis para mais específicos.<sup>1,10,11,12</sup> Com alterações sugestivas no ECO, o paciente seguiu a investigação com RMC, cintilografia com pirofosfato e teste genético, em acordo com as principais indicações na literatura atual sobre manejo de AC.<sup>1,10,11,12</sup> Desse modo, os achados nesses exames, como a fibrose de característica difusa e não isquêmica na RMC e a captação intensa com a cintilografia, possuem elevada especificidade para confirmar o diagnóstico de AC, sendo o teste genético, por fim, o padrão ouro para identificação subtipo ATTRv.<sup>1,10,11,12</sup> Sendo assim, o caso retrata de forma prática o que é preconizado pelas principais diretrizes de diagnóstico de AC, instituindo uma conduta certa para o diagnóstico desde a suspeição clínica.<sup>1,3,5, 10,11,12</sup>

A partir do diagnóstico em questão, o uso do Patisiran na ATTRv foi associado a uma importante melhora clínica e funcional, evidenciando uma eficácia, assim como as demais terapias citadas neste trabalho.<sup>1,8,9,14</sup> Após início do tratamento, observou-se evolução de classe funcional IV para II (NYHA), com redução da dispneia e melhora da capacidade física, além da estabilização dos sintomas neuropáticos periféricos.<sup>8,14</sup> Esses achados refletem os benefícios já descritos em estudos como o APOLLO, que demonstraram melhora na

qualidade de vida, capacidade de locomoção e parâmetros cardíacos em pacientes com Patisiran, reforçando seu papel central como terapia modificadora do curso natural.<sup>8</sup>

Nesse cenário, além da análise funcional e clínica, a literatura atual encontra desafios significativos na recomendação de exames complementares para acompanhamento da AC, devido à complexidade da doença e à falta de consenso sobre as melhores estratégias de monitoramento.<sup>7,12</sup> O paciente em questão foi acompanhado anualmente com a realização de ecocardiograma, cintilografia miocárdica com pirofosfato e dosagens de NT-proBNP. Este último é amplamente utilizado para avaliar a lesão miocárdica e o prognóstico, mas ainda não há protocolos universalmente aceitos quanto à frequência e valores que orientem mudanças no tratamento.<sup>7,12</sup> Ademais, esses marcadores podem permanecer estáveis mesmo com progressão clínica, indicando a necessidade de métodos complementares.<sup>7,12</sup>

No que tange aos exames de imagem utilizados, por mais que há algumas recomendações destes para seguimento, os parâmetros esperados para resposta terapêutica ainda não foram definidos.<sup>12,24</sup> Dentre eles, destaca-se o ecocardiograma, exame mais acessível capaz de avaliar parâmetros como espessura septal, função diastólica e strain longitudinal global (GLS), que podem estar relacionados à resposta terapêutica a medicamentos como tafamidis.<sup>24</sup> A cintilografia com <sup>99m</sup>Tc-Pirofosfato, por sua vez, demonstra maior utilidade no diagnóstico inicial do ATTR do que no acompanhamento.<sup>12</sup> As novas terapias, como o Patisiran, trazem desafios adicionais específicos para o monitoramento, reforçando a importância de uma abordagem multidisciplinar e individualizada enquanto diretrizes específicas ainda são desenvolvidas.<sup>24</sup>

Sendo assim, de forma alternante ao contexto clínico do paciente, os exames complementares utilizados para seguimento não evidenciaram melhora, sendo a maioria deles, como ecocardiograma e cintilografia, indicando um padrão de estabilidade ou levemente progressivo. Ainda assim a dosagem de NT-proBNP, apesar de apresentar aumento expressivo de 2021 para 2024, carece de dosagens seriadas nos anos intermediários para uma análise mais completa quanto à progressão. Desta forma entende-se que a condição clínica do paciente pode ser utilizada como análise de seguimento, mas deve ser acompanhada de exames complementares, os quais ainda não há um consenso quanto aos parâmetros esperados.<sup>7,12,24</sup>

No caso descrito, o paciente também apresentou hipotireoidismo durante o seguimento, o qual foi adequadamente manejado com levotiroxina.<sup>25</sup> Considerando a ausência dessa condição como evento adverso descrito pelo uso do Patisiran é pouco provável que o efeito tenha sido decorrente da terapia gênica.<sup>8,9,14</sup> Logo, acredita-se que este quadro possa

estar relacionado ao uso concomitante de amiodarona, fármaco reconhecidamente associado à disfunção tireoidiana em 5-25% dos casos, por liberar grandes quantidades de iodo no organismo, o que pode interferir diretamente na função da glândula tireoide.<sup>25</sup> Esse excesso de iodo pode desencadear o chamado efeito Wolff-Chaikoff, que inibe temporariamente a organização do iodo e a produção de hormônios tireoidianos.<sup>25</sup>

Está prevista a substituição da medicação utilizada pelo paciente no tratamento da AC. Tanto o patisiran quanto o vutrisiran são terapias baseadas em siRNA que atuam por meio do mesmo mecanismo: o silenciamento do gene da TTR.<sup>8,9,14</sup> Apesar de pertencerem à mesma classe terapêutica, apresentam diferenças marcantes na formulação e forma de administração.<sup>8,9,14</sup> O patisiran, por exemplo, é veiculado em nanopartículas lipídicas, exigindo infusão intravenosa e pré-medicação para evitar reações infusionais.<sup>8,9,14</sup> Já o vutrisiran, por ser conjugado com N-acetil galactosamina (GalNAc), permite aplicação subcutânea trimestral, com direcionamento seletivo ao fígado e sem necessidade de preparo prévio, devido à sua composição menos reativa.<sup>8,9,14</sup>

Do ponto de vista clínico, ambos os fármacos demonstraram eficácia na redução dos níveis de TTR e melhora de desfechos neurológicos e cardíacos em diferentes populações com ATTR.<sup>8,9,14,26</sup> O patisiran apresentou resultados positivos no estudo APOLLO, especialmente em pacientes com envolvimento cardíaco, com impacto em biomarcadores, parâmetros ecocardiográficos e redução de hospitalizações e mortalidade.<sup>8,14</sup> Já o vutrisiran, avaliado nos estudos HELIOS-A e HELIOS-B, mostrou desempenho comparável ao patisiran na melhora neurológica, além de resultados promissores em marcadores cardíacos, mesmo com um regime de dose mais espaçado.<sup>8,14,26</sup> Assim, embora ambas as terapias compartilhem a mesma base científica, o vutrisiran representa uma evolução em termos de comodidade de uso, com potencial de aumentar a adesão ao tratamento e reduzir a carga assistencial, enquanto o patisiran permanece como uma opção eficaz, porém com exigências logísticas mais complexas (Quadro 4).<sup>8,14,26</sup>

Quadro 4 - Terapias para amiloidose cardíaca por transtirretina

	Mecanismo	Indicações	Dose	Adversidades	Custo
Patisiran	siRNA tem como alvo a região 3' não traduzida do mRNA TTR, formando o RISC e a subsequente degradação do mRNA.	ATTRv ATTRwt NYHA I-III	0,3 mg/kg de infusão intravenosa a cada 3 semanas (dose máxima de 30 mg)	Reações à infusão; Deficiência de vitamina A.	\$450.000
Vutrisiran	siRNA conjugado a GalNAc, liga-se ao mRNA TTR no núcleo e inicia a degradação do mRNA via RNase H2	ATTRv ATTRwt NYHA I-III	25 mg SC a cada 3 meses	—	—

Fonte: Adaptado de Griffin JM, Rosenblum H, Maurer MS. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Cardiac Amyloidosis. 2021. AHA/ASA Journals.

Apesar dos resultados promissores com as novas terapias medicamentosas para AC, vale ressaltar que, no cenário brasileiro, a maioria desses tratamentos permanece inacessível à maior parte da população, devido ao alto custo e à ausência de incorporação no sistema público.<sup>1,27,28</sup> Até o momento, o tafamidis é a única terapia aprovada e disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS), sendo incorporado para o tratamento da cardiopatia por amiloidose ATTR apenas em 2024, com liberação restrita à pacientes classe NYHA II e III e acima de 60 anos de idade.<sup>1,27,28</sup> A indisponibilidade dos silenciadores de TTR no SUS, como o Patisiran e o Vutrisiran, citados no caso, representa uma barreira significativa ao tratamento da doença em estágios mais avançados ou com comprometimento multissistêmico.<sup>1,27,28</sup> Essa limitação acentua a desigualdade no acesso a terapias de alto impacto e restringe a possibilidade de que o desfecho encontrado no relato seja reproduzido em larga escala.<sup>1,27,28</sup>

Por fim, destaca-se a importância do uso de terapias adjuvantes no manejo da AC, ajustadas às características de cada paciente.<sup>1,2,8</sup> O indivíduo em questão apresenta ICFER, o que justifica o uso de medicações como espirolactona e dapagliflozina, comprovadamente benéficas nesse contexto.<sup>1,2,8</sup> Além disso, as arritmias são comuns em pacientes com AC, como a fibrilação atrial observada no caso, exigindo controle com fármacos como amiodarona e rivaroxabana.<sup>1,2,8</sup> Portanto, o tratamento da amiloidose não se limita às terapias modificadoras da doença, sendo essencial também o controle das manifestações clínicas e complicações associadas.<sup>1,2,8</sup>

## 6 – CONCLUSÃO

A AC representa um desafio diagnóstico e terapêutico significativo, especialmente diante de sua natureza progressiva, de manifestações clínicas inespecíficas e impacto funcional importante. O estudo destacou a relevância da identificação precoce da doença, considerando os sinais de alarme e a utilização adequada de exames complementares, que permitem não apenas o diagnóstico da AC, mas também a diferenciação entre seus subtipos, fator essencial para a escolha terapêutica. A fundamentação teórica reforça que, apesar de rara, a doença tem prevalência crescente, sobretudo com o envelhecimento populacional, e demanda maior atenção na prática clínica atual.

A partir do caso analisado, evidenciou-se a importância da incorporação de terapias específicas como o patisiran no tratamento da ATTRv, resultando em melhora clínica expressiva e estabilização dos sintomas. A futura transição para o vutrisiran reforça a evolução das opções terapêuticas, mantendo a eficácia e oferecendo maior comodidade ao paciente. Além disso, o acompanhamento clínico do caso permite observar, na prática, os efeitos positivos já descritos na literatura, especialmente quando o tratamento é iniciado de maneira precoce e integrado ao manejo das demais comorbidades, como IC e arritmias.

Contudo, o cenário brasileiro ainda impõe obstáculos importantes à ampla aplicação dessas terapias, devido ao alto custo e à ausência de incorporação no SUS. A limitação de acesso a tratamentos como patisiran e vutrisiran compromete a possibilidade de modificar o curso natural da doença em larga escala. Assim, além da valorização do diagnóstico precoce, torna-se urgente ampliar o debate sobre políticas públicas de saúde que garantam a disponibilidade dessas terapias inovadoras, promovendo equidade no cuidado e melhorando os desfechos clínicos de pacientes com AC no país.

## 7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia E de B, Rohde LEP, et al.. Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca – 2021. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2021 Sep [cited 2024 Nov 5];117(3):561–98. Available from: <https://doi.org/10.36660/abc.2021071>
2. Stern LK, Patel J. Cardiac Amyloidosis Treatment. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal* [Internet]. 2022 [cited 2024 Nov 5];18(2):59–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35414852/>
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. *European Heart Journal* [Internet]. 2021 Apr 7 [cited 2024 Nov 5];42(16):1554–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33825853/>
4. Aimo A, Merlo M, Porcari A, Georgiopoulos G, Pagura L, Vergaro G, et al. Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2022 Dec [cited 2024 Nov 5];24(12):2342–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35509173/>
5. Martyn T, Rubio AC, Estep JD, Hanna M. Opportunities for Earlier Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* [Internet]. 2022 [cited 2024 Nov 5];18(5):27–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36561083>
6. Hotta VT, Giorgi MCP, Fernandes F, Abduch MCD, Falcão AMGM, Mady C. Cardiac amyloidosis: non-invasive diagnosis. *Revista da Associação Médica Brasileira* [Internet]. 2020 Mar; [cited 2024 Nov 5] 66(3):345–52. Available from: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/Vd8hjHs4WCqt443L4B5dcrK/?lang=en>
7. Barbosa-Ferreira JM, Oliveira AA de. Utilidade de Biomarcadores na Suspeita de Amiloidose Cardíaca: Oportunidade para Diagnóstico mais Frequente e Precoce. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [Internet]. 2022; [cited 2024 Nov 5] 119(2):223–4. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9363050/>
8. Griffin JM, Rosenblum H, Maurer MS. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Cardiac Amyloidosis. *Circulation Research* [Internet]. 2021 May 13; [cited 2024 Nov 5] 128(10):1554–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33983835/>
9. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2024 Nov 3]; 73(22):2872–91. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6724183/>
10. Fernandes F, Comte A, Vaz B, Fonseca R, João Henrique Rissato, Szor RS, et al. Perfil Clínico, Laboratorial e de Métodos de Imagem na Amiloidose Sistêmica em um Centro de Referência Cardiológico Brasileiro. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [Internet]. 2021 Dec 20 [cited 2024 Nov 3]; Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8856672/>

11. Capeline LS. Desvendando os Desafios no Diagnóstico da Amiloidose Cardíaca. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [Internet]. 2024 [cited 2024 Nov 3];121(4). Available from: <https://www.scielo.br/j/abc/a/d44zkWXMkWDbnryXLZQbvds/?lang=pt>
12. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 Nov 5];142(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32476490/>
13. Gertz MA. Cardiac Amyloidosis. *Heart Failure Clinics* [Internet]. 2022 Jun 16 [cited 2024 Nov 5];18(3):479–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35718420/>
14. Maurer MS, Kale P, Fontana M, Berk JL, Grogan M, Gustafsson F, et al. Patisiran Treatment in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2023 Oct 25 [cited 2024 Nov 5];389(17):1553–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37888916/>
15. Simões MV, Marinho S, Fernandes F, Coelho OR, Mangini S. Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: Novos Paradigmas na Amiloidose Cardíaca. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Nov 3];115(5):945–8. Available from: <https://www.scielo.br/j/abc/a/7PRch4G5LChdS6DKN3LPL4j/?lang=pt>
16. 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* [Internet]. 2019 Jan 10 [cited 2024 Nov 5];380(1):9–21. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1805689>
17. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* [Internet]. 2021 Jun 15 [cited 2024 Nov 5];133(24):2404–12. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050754>
18. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis. *J Nucl Cardiol* [Internet]. 2019 Dec [cited 2024 Nov 5];26(6):2065–123. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31782095/>
19. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation* [Internet]. 2019 Jul 2 [cited 2024 Nov 5];140(1):9–21. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038537>
20. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de 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* [Internet]. 2015 Feb 7 [cited 2024 Nov 5];36(38):2585–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25991407/>
21. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, et al. Transthyretin amyloidosis: A phenotypic mosaic across different populations. *J Am Heart Assoc* [Internet].

2021 Jun 1 [cited 2024 Nov 5];10(12):e020419. Available from:  
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.120.020419>

22. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, Carter JA, Chopra A, Hopps M, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* [Internet]. 2019 Aug [cited 2024 Nov 5];59(2):167–72. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30549113/>

23. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, Dungu JN, Banypersad SM, Sattianayagam PT, et al. Senile systemic amyloidosis: Clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2020 May 19 [cited 2024 Nov 5];9(10):e015868. Available from:  
<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.119.015868>

24. Restelli D, Van Wallendael C, De Marneffe N, Godart F, Goffinet C. One-Year Echocardiographic Follow-Up in Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Impact of Tafamidis Treatment. *J Clin Med* [Internet]. 2025 Feb 15 [cited 2025 May 29];14(5):1538. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm14051538>

25. Abrams JL, Fermi D, Belligund P, McFarlane SI. Amiodarone-Induced Hypothyroidism Related to Pericardial Effusion With Tamponade Physiology. *Cureus* [Internet]. 2022 Mar [cited 2024 Nov 5];14(3):e22932. Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.22932>

26. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, Damy T, Grogan M, Costanzo MR, et al. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. *N Engl J Med* [Internet]. 2025 Jan 2 [cited 2024 Nov 5];392(1):33–44. Available from:  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409134>

27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Portaria SECTICS/MS nº 26, de 19 de junho de 2024. Brasília: Ministério da Saúde; 2024. Disponível em:  
<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2024/portaria-sectics-ms-no-26-de-19-de-junho-de-2024/view>

28. Lopes RD, Cardoso JN, Arteaga-Fernandez E, Ribeiro AL, Bacal F, Barretto ACP, et al. Amiloidose cardíaca por transtirretina: panorama atual e desafios no Brasil. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2021 May [cited 2024 Nov 5];116(5):937–46. Available from:  
<https://doi.org/10.36660/abc.20200864>