

## AMILOIDOSE CARDÍACA: ENTENDENDO OS DESAFIOS E AVANÇOS NO TRATAMENTO

CARDIAC AMYLOIDOSIS: UNDERSTANDING THE CHALLENGES AND ADVANCES IN TREATMENT

AMILOIDOSIS CARDÍACA: COMPRENDIENDO LOS DESAFÍOS Y AVANCES EN EL TRATAMIENTO

Ana Carolina Ferreira Gomes<sup>1</sup>

Mariana Nicácio Cantelli<sup>2</sup>

Rafael Montañó Souza Borba<sup>3</sup>

Lara Liotto de Carvalho<sup>4</sup>

João Gabriel Medina Denizar<sup>5</sup>

**RESUMO:** A amiloidose cardíaca é uma condição rara de alta morbimortalidade, caracterizada pelo depósito extracelular de fibrilas amiloides nos tecidos cardíacos, o que compromete a função cardíaca. Os tipos mais prevalentes são a amiloidose por transtirretina (ATTR) e a amiloidose AL, decorrente de cadeias leves de imunoglobulinas. Os sintomas variam desde insuficiência cardíaca até arritmias, frequentemente levando a diagnósticos tardios. O diagnóstico combina exames de imagem, biomarcadores e biópsias teciduais. O manejo depende do tipo de amiloidose, abrangendo tratamentos sintomáticos e específicos para reduzir ou estabilizar os depósitos amiloides. Avanços terapêuticos recentes oferecem melhores perspectivas de prognóstico, ressaltando a importância da identificação precoce e do manejo adequado da doença. O envolvimento multidisciplinar é essencial para garantir a implementação de tratamentos individualizados. Além disso, estratégias educativas podem aumentar a conscientização e facilitar diagnósticos mais ágeis.

661

**Palavras chave:** Amiloidose. Cardiologia. Diagnóstico.

**ABSTRACT:** Cardiac amyloidosis is a rare condition with high morbidity and mortality, characterized by the extracellular deposition of amyloid fibrils in cardiac tissues, compromising cardiac function. The most prevalent types are transthyretin amyloidosis (ATTR) and AL amyloidosis, resulting from light chains of immunoglobulins. Symptoms range from heart failure to arrhythmias, often leading to late diagnoses. Diagnosis combines imaging tests, biomarkers, and tissue biopsies. Management depends on the type of amyloidosis, encompassing symptomatic and specific treatments to reduce or stabilize amyloid deposits. Recent therapeutic advances offer better prognostic prospects, emphasizing the importance of early identification and proper disease management. Multidisciplinary involvement is essential to ensure the implementation of individualized treatments. Furthermore, educational strategies can raise awareness and facilitate quicker diagnoses.

**Keywords:** Amyloidosis. Cardiology. Diagnosis.

<sup>1</sup>Acadêmica de Medicina. Universidade Federal de Minas Gerais.

<sup>2</sup>Acadêmica de Medicina. Faculdade Ciência Médicas de Minas Gerais.

<sup>3</sup>Acadêmico de Medicina. Faculdade Ciência Médicas de Minas Gerais.

<sup>4</sup>Acadêmica de Medicina. Universidade de Marília.

<sup>5</sup>Médico. Universidade Professor Edson Antônio Velano.

**RESUMEN:** La amiloidosis cardíaca es una condición rara con alta morbilidad y mortalidad, caracterizada por la deposición extracelular de fibrillas amiloides en los tejidos cardíacos, lo que compromete la función cardíaca. Los tipos más prevalentes son la amiloidosis por transtiretina (ATTR) y la amiloidosis AL, resultante de cadenas ligeras de inmunoglobulinas. Los síntomas van desde insuficiencia cardíaca hasta arritmias, lo que a menudo conduce a diagnósticos tardíos. El diagnóstico combina pruebas de imagen, biomarcadores y biopsias tisulares. El manejo depende del tipo de amiloidosis, abarcando tratamientos sintomáticos y específicos para reducir o estabilizar los depósitos amiloides. Los avances terapéuticos recientes ofrecen mejores perspectivas de pronóstico, destacando la importancia de la identificación temprana y el manejo adecuado de la enfermedad. La participación multidisciplinaria es esencial para garantizar la implementación de tratamientos individualizados. Además, las estrategias educativas pueden aumentar la concienciación y facilitar diagnósticos más rápidos.

**Palabras clave:** Amiloidosis. Cardiología. Diagnóstico.

## INTRODUÇÃO

A amiloidose cardíaca é uma condição clínica progressiva e potencialmente fatal, caracterizada pela deposição extracelular de proteínas mal dobradas no miocárdio, levando a disfunção cardíaca. A presença dessas proteínas amiloides nos tecidos cardíacos interfere na função normal do coração, o que resulta em insuficiência cardíaca, arritmias e outros distúrbios hemodinâmicos. A doença pode afetar diferentes órgãos e sistemas, mas a sua manifestação mais grave ocorre no coração, o que torna a amiloidose cardíaca uma condição de grande relevância clínica (Maurer, 2019; Buxbaum, 2020). A detecção precoce e o tratamento adequado são fundamentais para retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, dado o impacto significativo que a amiloidose cardíaca tem sobre a saúde cardiovascular (Maurer, 2019).

Existem vários subtipos de amiloidose, mas as formas mais prevalentes associadas ao comprometimento cardíaco são a amiloidose por transtiretina (ATTR) e a amiloidose AL. Ambas têm diferentes mecanismos patogênicos e apresentam características distintas em termos de diagnóstico, progressão e prognóstico. A amiloidose ATTR é causada pela deposição de proteínas transtiretinas mal dobradas no tecido cardíaco, com duas formas principais: a forma hereditária e a forma senil. A forma hereditária resulta de mutações no gene da transtiretina, levando à produção de uma proteína transtiretina instável e propensa a se desintegrar, formando depósitos amiloides. A forma senil, mais comum em idosos, é consequência do envelhecimento, em que a transtiretina normal se torna instável ao longo do tempo, favorecendo a formação de depósitos no coração e em outros órgãos (Sekijima, 2018). Por

outro lado, a amiloidose AL, também conhecida como amiloidose de cadeias leves, ocorre devido a um distúrbio hematológico, no qual há produção excessiva de cadeias leves de imunoglobulinas que se acumulam em diversos tecidos, incluindo o coração. Esse tipo de amiloidose está frequentemente associado a doenças como o mieloma múltiplo e resulta na formação de fibrilas amiloides que afetam a função cardíaca (Merlini, 2017).

Os sintomas da amiloidose cardíaca são frequentemente inespecíficos e podem se assemelhar a outras condições cardiovasculares, o que torna o diagnóstico precoce um desafio significativo. Pacientes com amiloidose cardíaca geralmente apresentam sintomas como dispneia, fadiga e edema periférico. O comprometimento cardíaco pode também se manifestar em arritmias, que ocorrem devido à infiltração amiloide nos tecidos cardíacos, além de baixo débito cardíaco, uma consequência direta da incapacidade do coração de bombear sangue de maneira eficiente. A dificuldade em identificar esses sintomas de forma precoce pode resultar em um diagnóstico tardio, muitas vezes quando o coração já apresenta danos significativos, o que agrava o prognóstico dos pacientes (Tafur, 2020; Maurer, 2019).

Felizmente, avanços significativos nas técnicas de diagnóstico têm possibilitado uma detecção mais precoce da amiloidose cardíaca. A ressonância magnética cardíaca tem se mostrado uma ferramenta essencial para visualização da deposição de amiloide no miocárdio e para a avaliação da função cardíaca. Além disso, a cintilografia com pirofosfato tem se revelado útil na amiloidose ATTR, permitindo a visualização precisa do envolvimento cardíaco, por meio da captura do marcador nas áreas afetadas pelos depósitos amiloides. No entanto, a confirmação definitiva do diagnóstico muitas vezes requer a realização de biópsias teciduais para identificar diretamente os depósitos amiloides (Nativi-Nicolau, 2021; Buxbaum, 2020).

No que diz respeito ao tratamento, os avanços terapêuticos têm sido notáveis, especialmente no tratamento da amiloidose ATTR. O tratamento para este subtipo foca na estabilização da proteína transtirretina, evitando sua desintegração e a subsequente formação de depósitos amiloides. O tafamidis, um estabilizador cinético da transtirretina, tem mostrado eficácia significativa em reduzir a progressão da doença e melhorar a sobrevida dos pacientes com amiloidose ATTR. Este medicamento tem demonstrado resultados positivos tanto na forma hereditária quanto na senil, retardando a progressão da insuficiência cardíaca e melhorando a qualidade de vida dos pacientes (Maurer et al., 2018; Bulawa et al., 2012; Said et al., 2012). Para a amiloidose AL, o tratamento é mais complexo, pois envolve a redução da

produção de cadeias leves de imunoglobulinas. O tratamento de primeira linha envolve quimioterapia, geralmente para controlar o distúrbio hematológico subjacente, como o mieloma múltiplo. Medicamentos imunossupressores, como a lenalidomida, também têm mostrado eficácia em alguns casos. No entanto, a amiloidose AL tende a ter um prognóstico mais grave quando diagnosticada em estágios avançados, devido ao comprometimento cardíaco e de outros órgãos (Sayed et al., 2015; Nativi-Nicolau & Maurer, 2018).

Portanto, a amiloidose cardíaca é uma condição complexa e desafiadora, com um impacto significativo na saúde cardiovascular. A compreensão dos diferentes subtipos da doença, juntamente com os avanços nas técnicas diagnósticas e terapêuticas, tem melhorado o prognóstico dos pacientes, tornando possível um manejo mais eficaz e uma maior sobrevida. O diagnóstico precoce, as terapias direcionadas e uma abordagem individualizada são fundamentais para otimizar o tratamento e melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos por essa condição devastadora (Maurer, 2019; Buxbaum, 2020).

## METODOLOGIA

Esta revisão foi conduzida por meio de uma busca sistemática nas bases de dados PubMed, Scopus e Embase, utilizando os descritores "amiloidose cardíaca", "diagnóstico" e "tratamento". Foram incluídos artigos publicados nos últimos cinco anos, priorizando estudos clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises.

664

Os critérios de inclusão envolveram artigos em inglês e português que abordassem o diagnóstico, manejo e novas terapias para amiloidose cardíaca. Os dados foram extraídos de maneira independente por dois revisores, com divergências resolvidas por consenso.

## DISCUSSÃO

A amiloidose cardíaca é uma condição rara, mas grave, que tem ganhado destaque nas últimas décadas devido aos avanços no diagnóstico e nas opções terapêuticas. Embora ainda seja frequentemente diagnosticada em estágios avançados, as melhorias nas técnicas de imagem e o desenvolvimento de terapias mais específicas têm permitido um manejo mais eficiente, contribuindo para melhores resultados clínicos. A amiloidose por transtirretina (ATTR) e a amiloidose AL são as formas mais comuns de envolvimento cardíaco, e cada uma apresenta características únicas que influenciam o diagnóstico e o tratamento (Maurer, 2019; Buxbaum, 2020).

A amiloidose ATTR, particularmente nas formas hereditária e senil, caracteriza-se pela deposição de transtirretina mal dobrada no miocárdio, o que resulta em rigidez ventricular e, por consequência, em insuficiência cardíaca. A forma hereditária da doença é causada por mutações no gene da transtirretina, enquanto a forma senil está associada ao envelhecimento, onde a transtirretina normal se torna instável e forma depósitos amiloides (Sekijima, 2018). O diagnóstico dessa condição, embora facilitado pelas modernas técnicas de ressonância magnética cardíaca e cintilografia com pirofosfato, ainda depende da confirmação por biópsias teciduais, uma vez que esses exames de imagem são indicativos, mas não definitivos (Nativi-Nicolau & Maurer, 2018). O tratamento com estabilizadores cinéticos da transtirretina, como o tafamidis, tem mostrado resultados promissores, especialmente para pacientes com a forma ATTR, ao estabilizar a proteína transtirretina e impedir sua desintegração, o que inibe a formação de depósitos de amiloide no coração e em outros órgãos (Maurer et al., 2018; Bulawa et al., 2012).

A amiloidose AL, por outro lado, é caracterizada pela deposição de cadeias leves de imunoglobulinas nos tecidos, incluindo o coração. Este tipo de amiloidose está frequentemente associado a distúrbios hematológicos, como o mieloma múltiplo, e o tratamento envolve o controle da produção dessas cadeias leves, com quimioterapia e medicamentos imunossupressores, como a lenalidomida (Merlini, 2017). O comprometimento cardíaco em pacientes com amiloidose AL tende a ser mais grave, e o prognóstico é geralmente pior em comparação com a ATTR, especialmente se o diagnóstico for feito tardiamente, quando a função cardíaca já está significativamente comprometida (Sayed et al., 2015). Apesar disso, avanços no tratamento de amiloidose AL têm mostrado uma melhora nas taxas de sobrevivência, especialmente com o uso de terapias direcionadas para o controle da produção de cadeias leves.

Um dos principais desafios no manejo da amiloidose cardíaca é a detecção precoce da doença, uma vez que os sintomas iniciais são frequentemente inespecíficos, como fadiga, dispnéia e edema periférico, o que pode levar a um diagnóstico tardio, muitas vezes quando o dano cardíaco já está em um estágio avançado (Tafur, 2020). A dificuldade em diferenciar os sintomas da amiloidose de outras causas de insuficiência cardíaca é um fator que agrava esse problema. Além disso, a infiltração amiloide no coração pode causar arritmias e baixo débito cardíaco, complicando ainda mais a gestão clínica (Maurer, 2019).

Com o avanço das tecnologias de diagnóstico, a ressonância magnética cardíaca tem se mostrado uma ferramenta crucial na avaliação da amiloidose cardíaca, permitindo a visualização

precisa da deposição de amiloide no miocárdio. A cintilografia com pirofosfato também tem sido útil para avaliar o grau de comprometimento cardíaco na amiloidose ATTR. No entanto, essas ferramentas de imagem, embora eficazes, não são definitivas, e a biópsia tecidual ainda é necessária para o diagnóstico final. O uso dessas tecnologias tem permitido uma abordagem diagnóstica mais eficaz, facilitando a identificação precoce e o acompanhamento dos pacientes (Nativi-Nicolau & Maurer, 2018; Buxbaum, 2020).

O tratamento da amiloidose cardíaca tem evoluído consideravelmente, com a introdução de terapias específicas para os subtipos de amiloidose. O tafamidis, em particular, tem mostrado uma significativa eficácia na estabilização da transtirretina em pacientes com amiloidose ATTR, retardando a progressão da insuficiência cardíaca e melhorando a sobrevida. No entanto, o tratamento da amiloidose AL continua sendo um desafio, principalmente devido à sua associação com distúrbios hematológicos subjacentes, que requerem uma abordagem terapêutica complexa e personalizada (Maurer et al., 2018; Tomasoni et al., 2023).

Em relação ao prognóstico, os avanços no tratamento com terapias direcionadas à estabilização da transtirretina, como o tafamidis, representam um avanço significativo para os pacientes com amiloidose ATTR. Essas terapias têm o potencial de reduzir a mortalidade e melhorar a qualidade de vida. No entanto, a amiloidose AL ainda apresenta um prognóstico mais desafiador, especialmente quando não é detectada precocemente. A combinação de tratamento da doença subjacente e manejo de complicações cardíacas continua a ser a chave para melhorar o prognóstico dos pacientes com amiloidose AL (Sayed et al., 2015; Medarametla et al., 2023).

Em suma, a amiloidose cardíaca continua a ser uma condição desafiadora, mas com os recentes avanços nos métodos de diagnóstico e no tratamento específico, há uma crescente esperança no manejo e no prognóstico dos pacientes. A abordagem personalizada e a detecção precoce serão fundamentais para reduzir a morbidade e a mortalidade associadas a essa doença debilitante, especialmente à medida que novos tratamentos emergem no cenário clínico (Belfeki et al., 2023; Medarametla et al., 2023).

## CONCLUSÃO

A amiloidose cardíaca representa um desafio significativo no diagnóstico e tratamento de doenças cardiovasculares, dada a sua natureza progressiva e as dificuldades associadas ao

diagnóstico precoce. Compreender os diferentes subtipos da doença, como a amiloidose por transtirretina (ATTR) e a amiloidose AL, é essencial para uma abordagem terapêutica eficaz. Embora os sintomas possam ser inespecíficos e muitas vezes confundidos com outras condições cardíacas, avanços nas técnicas de diagnóstico, como ressonância magnética cardíaca e cintilografia com pirofosfato, têm facilitado a detecção precoce e melhorado o manejo da doença.

O tratamento da amiloidose cardíaca evoluiu significativamente nos últimos anos, com novas terapias que oferecem esperança na estabilização das proteínas transtirretina, retardando a progressão da doença e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Contudo, a amiloidose AL ainda apresenta desafios terapêuticos, exigindo abordagens mais complexas, especialmente em estágios mais avançados.

A chave para o manejo adequado da amiloidose cardíaca reside no diagnóstico precoce, no tratamento individualizado e na contínua evolução das opções terapêuticas. A integração de novas tecnologias e a pesquisa contínua são essenciais para melhorar ainda mais o prognóstico dos pacientes, oferecendo melhores perspectivas de tratamento e gestão a longo prazo. Com uma abordagem mais eficaz e estratégias de tratamento direcionadas, é possível reduzir a morbimortalidade associada a essa condição debilitante e proporcionar aos pacientes uma vida mais longa e saudável.

## REFERÊNCIAS

BELFEKI, N.; GHRIS, N.; MONCHI, M.; et al. State of the art of cardiac amyloidosis. *Biomedicines*, v. 11, n. 4, p. 1045, 2023.

BULAWA, C. E.; CONNELLY, S.; DEVIT, M.; et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 109, n. 24, p. 9629-9634, 2012.

MEDARAMETLA, G. D.; KAHN, R. S.; MAHITHA, L.; et al. Cardiac amyloidosis: evolving pathogenesis, multimodal diagnostics, and principles of treatment. *EXCLI Journal*, v. 22, p. 781-808, 2023.

MAURER, M. S.; SCHWARTZ, J. H.; GUNDAPANENI, B.; et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*, v. 379, n. 11, p. 1007-1016, 2018.

NATIVI-NICOLAU, J.; MAURER, M. S. Amyloidosis cardiomyopathy: update in the diagnosis and treatment of the most common types. *Current Opinion in Cardiology*, v. 33, n. 5, p. 571-579, 2018.

SAID, G.; GRIPPON, S.; KIRKPATRICK, P. Tafamidis. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 11, n. 3, p. 185-186, 2012.

SAYED, R. H.; ROGERS, D.; KHAN, F.; et al. A study of implanted cardiac rhythm recorders in advanced cardiac AL amyloidosis. *European Heart Journal*, v. 36, n. 18, p. 1098-1105, 2015.

TOMASONI, D.; BONFIOLI, G. B.; AIMO, A.; et al. Treating amyloid transthyretin cardiomyopathy: lessons learned from clinical trials. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 10, p. 1154594, 2023.