
**Amiloidose cardíaca: aspectos do manejo da insuficiência cardíaca no
paciente com amiloidose**

**Cardiac amyloidosis: aspects of the management of heart failure in patients with
amyloidosis**

Maria Eduarda Kuranishi

ORCID: <https://lattes.cnpq.br/8637739376034503>

Faculdade Atenas Sorriso, Brasil

E-mail: dudakuranishi@gmail.com

Matheus Felipe Alonso

ORCID: <http://lattes.cnpq.br/1320589991042780>

Faculdade Atenas Sorriso, Brasil

E-mail: Matheus.felipealonso250@gmail.com

Larissa Ribeiro Soares Borges

ORCID: <http://lattes.cnpq.br/5660048318203462>

Faculdade Atenas Sorriso, Brasil

E-mail: Penseiecriei65@gmail.com

Renato Vieira Donzelli

ORCID: <http://lattes.cnpq.br/4250950361469712>

Faculdade Atenas Sorriso, Brasil

E-mail: renatovieira@donzelli.com.br

Maria Eduarda Peripolli da Silva

ORCID: <http://lattes.cnpq.br/7071453152962936>

Faculdade Atenas Sorriso, Brasil

E-mail: peripollimaria@gmail.com

Izadora Cruz Meirelles

ORCID: <http://lattes.cnpq.br/0234528755381922>

Faculdade Atenas Sorriso, Brasil

E-mail: izadora_meirelles@hotmail.com

Nycollas Russo Milan

ORCID: <http://lattes.cnpq.br/0553467886974479>

Faculdade Atenas Sorriso, Brasil

E-mail: massatorta@gmail.com

Caylani Tatiara Martins de Medeiros

ORCID: <http://lattes.cnpq.br/8302832140785421>

Faculdade Atenas Sorriso, Brasil

E-mail: caylanitatiara@hotmail.com

Paula Grippa Sant'Ana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4808-2880>

Faculdade Atenas Sorriso, Brasil

E-mail: paula.professora.sorriso@uniatenas.edu.br

RESUMO

A amiloidose é uma patologia multissistêmica caracterizada pela deposição de proteínas fibrilares insolúveis no espaço extracelular em diferentes órgãos, como o coração, podendo culminar com insuficiência cardíaca com fisiologia restritiva, sendo seu tratamento de extrema importância. Este artigo é uma revisão de literatura e buscou analisar os efeitos dos fármacos usados no manejo do paciente com insuficiência cardíaca em concomitância à amiloidose cardíaca. O estudo foi realizado em seis etapas bem definidas, incluindo identificação do tema e estipulação da pergunta norteadora da pesquisa, estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de artigos na busca literária, definição das informações a serem extraídas dos estudos escolhidos, busca eletrônica dos artigos, avaliação e interpretação dos estudos incluídos na revisão e produção da revisão. Os resultados indicam o uso de diuréticos de alça, inibidores da enzima conversora de angiotensina II e/ou bloqueadores do receptor de angiotensina II e antagonistas mineralocorticoides como principais classes de fármacos, além de estudos em andamento de novas terapias, para insuficiência cardíaca em conjunto com amiloidose.

Palavras-chave: Amiloidose; Insuficiência Cardíaca; Fármacos.

ABSTRACT

Amyloidosis is a multisystemic pathology characterized by the deposition of insoluble fibrillar proteins in the extracellular space in different organs, such as the heart, which can culminate in heart failure with restrictive physiology, and its treatment is extremely important. This article is a literature review and sought to analyze the effects of drugs used in the management of patients with cardiac amyloidosis concomitantly with heart failure. The study was carried out in six well-defined stages, including identification of the theme and stipulation of the guiding research question, establishment of inclusion and exclusion criteria for articles in the literary search, definition of information to be extracted from the chosen studies, electronic search for articles, evaluation and interpretation of studies included in the review and production of the review. The results indicate the use of loop diuretics, angiotensin II converting enzyme inhibitors and/or angiotensin II receptor blockers and mineralocorticoid antagonists as the main classes of drugs, in addition to ongoing studies of new therapies for heart failure in conjunction with amyloidosis.

Keywords: Amyloidosis; Heart Failure; Pharmaceuticals.

INTRODUÇÃO

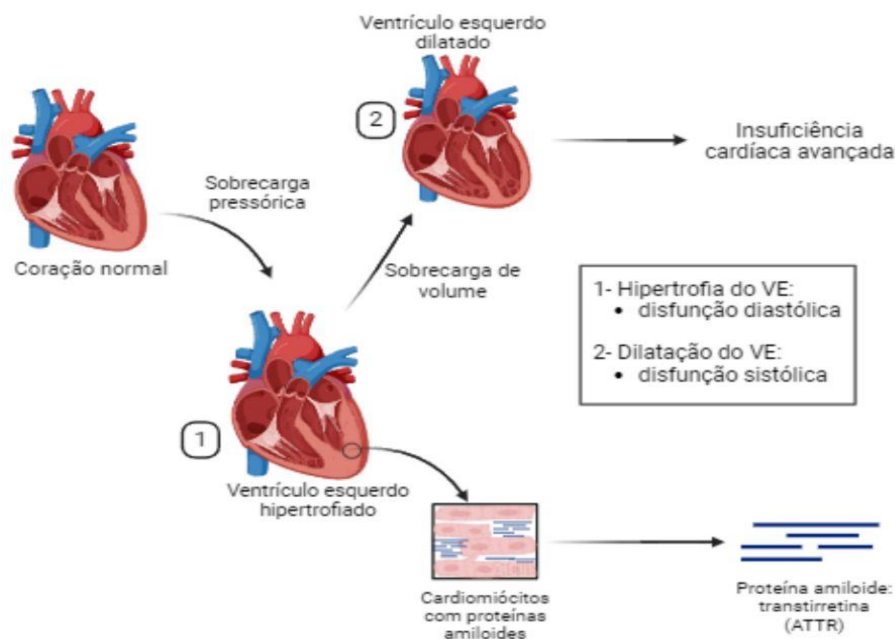
A amiloidose é uma patologia multissistêmica caracterizada pela deposição de proteínas fibrilares insolúveis no espaço extracelular em diferentes órgãos, como o coração, rins, olhos, fígado e sistema nervoso central e periférico, causando danos estrutural e funcional (DE BARROS CORREIA et al., 2023; DE BARROS CORREIA; FERNANDES, 2020; SAMPAIO GUTIERREZ et al., [s.d.]). Estes fragmentos surgem após determinadas proteínas sofrerem alterações nas suas estruturas, aderindo a uma configuração altamente estável, que se depõem na forma de fibrilas insolúveis (DE BARROS CORREIA et al., 2023).

Na amiloidose cardíaca (AC), são descritas cinco proteínas amiloides principais que podem afetar o coração: imunoglobulina de cadeia leve (AL), imunoglobulina de cadeia pesada, transtirretina (ATTR), amilóide sérica A e apolipoproteína AI (QUAGLIATO et al., 2018; SIMÕES et al., 2021). Dessas, 95% dos casos ocorrem principalmente devido ao depósito das AL, cuja produção monoclonal de imunoglobulinas ocorre devido a discrasia de plasmócitos; e ATTR, que pode ser subdividida em: variante/hereditária (ATTRv ou ATTRh), quando há mutação no gene da TTR, predispondo ao acúmulo de fragmentos amiloides; ou selvagem/senil (ATTRwt), na qual as proteínas se depositam nos tecidos ao longo dos anos (DE BARROS CORREIA et al., 2023; DE BARROS CORREIA; FERNANDES, 2020; SIMÕES et al., 2020; SIMÕES et al., 2021).

Atualmente, em decorrência do surgimento de novas técnicas de diagnóstico, a cardiomiopatia por transtirretina tem tido uma prevalência expressiva, sendo classificada como a causa mais comum de AC (SIMÕES et al., 2021). Além disso, estudos indicam que 13% dos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFep) e 25% das necropsias de indivíduos mais velhos expressam depósito de ATTR no coração (PONIKOWSKI et al., 2016; SIMÕES et al., 2020; SIMÕES et al., 2021).

Ademais, a aglomeração das proteínas amiloides no miocárdio promove o aumento da espessura da cavidade ventricular esquerda, diminuição da luz do ventrículo e aumento acentuado na rigidez da câmara, devido a uma sobrecarga de pressão, gerando uma disfunção diastólica e, posteriormente, uma disfunção sistólica, em virtude de uma sobrecarga de volume, culminando com uma insuficiência cardíaca com fisiologia restritiva (MARCONDES-BRAGA; ARAGÃO, 2021; SIMÕES et al., 2021). A **Figura 1** demonstra um esquema desses fatores.

Figura 1 – Insuficiência cardíaca em concomitância à amiloidose cardíaca



Fonte: Os autores, 2024; criado com Biorender.com.

Deste modo, a síndrome clínica mais frequente da amiloidose cardíaca se apresenta com sintomas prevalentes de IC, como congestão pulmonar em repouso ou aos esforços, ortopneia, dispneia paroxística noturna, fadiga/cansaço, edema ou hematomegalia, o que pode dificultar o manejo clínico do paciente com amiloidose (ROHDE et al., 2018; SIMÕES et al., 2021). Assim, além de um tratamento específico para amiloidose, é preciso uma terapia de suporte para IC, com foco na manutenção da euvolemia, restrição hídrica e medicamentos eficazes, haja visto que aproximadamente 80% dos enfermos têm a manifestação cardiovascular caracterizada pela ICFEP (SIMÕES et al., 2021).

Portanto, o objetivo desta revisão é analisar os efeitos dos fármacos usados no manejo do paciente com insuficiência cardíaca em concomitância à amiloidose cardíaca.

METODOLOGIA

O presente estudo consiste em um artigo de revisão de literatura. O trabalho foi realizado em seis etapas: 1- identificação do tema e estipulação da pergunta norteadora da pesquisa; 2- estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de artigos na busca literária; 3- definição das informações a serem extraídas dos estudos escolhidos; 4- busca eletrônica dos artigos para leitura; 5- avaliação e interpretação dos estudos incluídos na revisão e 6- produção da revisão.

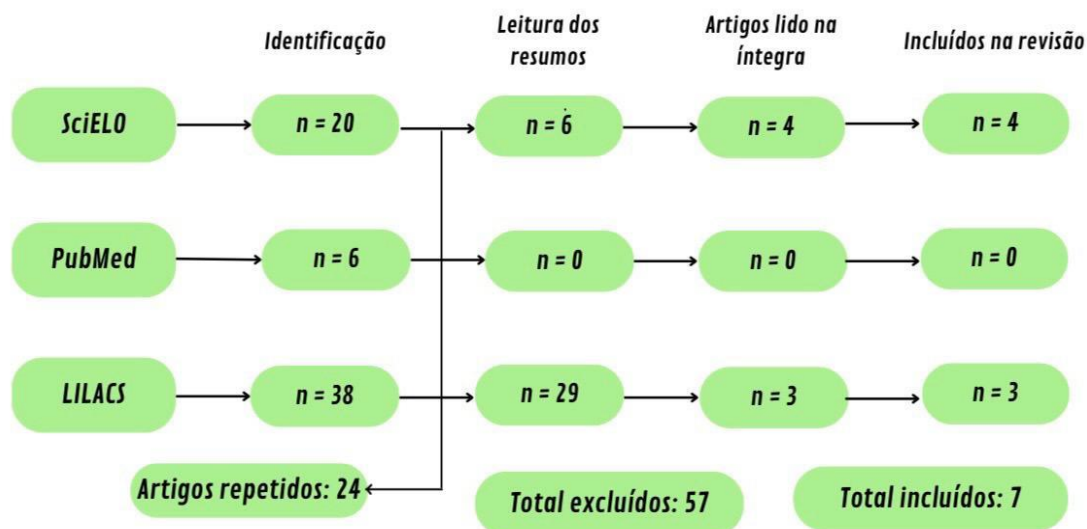
Inicialmente, para definição da pergunta de pesquisa fez-se uso da estratégia Acrônimo para *Patient, Intervention, Comparison e Outcome* (PICO). Deste modo, estabeleceu-se a seguinte questão norteadora do trabalho: “Quais os efeitos dos fármacos utilizados no manejo do paciente com amiloidose cardíaca acompanhada de insuficiência cardíaca?”.

O descritor utilizado foi “amiloidose cardíaca”, sendo selecionados os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos cinco anos (2019 a 2024) e que estivessem disponíveis eletronicamente na íntegra abordando o tema pesquisado. Foi considerado para critério de exclusão: artigos cujo resumo não estivesse relacionado ao tema de pesquisa, trabalhos publicados antes de 2019 e estudos que não continham metodologia clara.

Realizou-se a busca no período de julho de 2024, nas seguintes bases de dados eletrônicas: *U.S. National Library of Medicine and the National Institutes Health* (PubMed); *Scientific Electronic Library On-line* (SciELO) e *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS), com um total de 64 artigos.

O fluxograma a seguir representa a seleção dos trabalhos (Figura 2).

Figura 2 – Fluxograma da seleção dos artigos



Fonte: Os autores, 2024.

RESULTADOS

A **Tabela 1** resume os artigos incluídos nesta revisão de literatura, expondo informações relevantes, como autores, ano de publicação, título e achados significativos encontrados durante a leitura das pesquisas.

Tabela 1 – Análise dos estudos revisados

Autor(es) e ano	Título	Achados relevantes
Ponikowski <i>et al.</i> 2016	Primer uso de tafamidis en amyloidosis cardíaca TTR en Uruguay	A doxiciclina, antibiótico comumente utilizado, demonstrou em ensaios clínicos com poucos pacientes alcançar estabilidade nos depósitos amilóides, mas às custas de efeitos colaterais frequentes que forçaram a suspensão do tratamento antes de um ano, em 40%. Com o tafamidis foi observada redução de 30% na mortalidade por todas as causas e na internação hospitalar após 18 meses de tratamento, sem efeitos colaterais que necessitassem de sua suspensão, sendo aprovado pela FDA e

		incluído nas diretrizes de tratamento para amiloidose TTR senil em 2020.
Fernandes <i>et al.</i> 2019	Doenças de Depósito como Diagnóstico Diferencial de Hipertrofia Ventricular Esquerda em Pacientes com Insuficiência Cardíaca e Função Sistólica Preservada	O tratamento convencional baseia-se na melhora da disfunção diastólica e congestão. Todavia, até o momento nenhuma terapia medicamentosa mostrou-se eficaz na sobrevida dos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada em concomitância à amiloidose.
Oliveira <i>et al.</i> 2020	Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: Novos Paradigmas na Amiloidose Cardíaca	O uso de tafamidis associou-se à redução de 30% na mortalidade por qualquer causa, 32% na redução de internações cardiovasculares e redução da piora da capacidade funcional e da qualidade de vida.
Oliveira <i>et al.</i> 2020	Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: Perspectivas Futuras	Tafamidis e medicamentos que interferem com a transcrição do RNA, como o patisiran, são exemplos da personalização do tratamento da amiloidose em conjunto com IC. A miosina como alvo de terapia traz duas novas drogas com resultados promissores no tratamento da IC: o omecamtiv mecarbíl, que melhora a contração ventricular, melhorando a fração de ejeção, o volume ejetado e o débito cardíaco, no entanto, os estudos não documentaram redução da dispneia e não demonstraram benefício da droga na mortalidade a longo prazo; e o mavacamten, que promove melhora no desempenho físico dos portadores de cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, reduz o estresse na parede miocárdica, reduz a fração de ejeção, mas que

		apresenta eventos colaterais frequentes e um percentual de redução exagerada na fração de ejeção.
Greig <i>et al.</i> 2021	Cardiomiopatia amiloidea por transtiretina: diagnóstico y manejo en la actualidad	O manejo sintomático é manter a euvolemia (restrição de sódio e uso de diuréticos com a precaução de não exacerbar a hipotensão arterial e de deteriorar a perfusão renal). Os betabloqueadores devem ser usados com precaução. É recomendável evitar bloqueadores de canais de cálcio não di-hidropiridínicos. A digoxina é de uso restrito. E com o avançar da doença, o volume de ejeção e a pressão arterial caem e o uso de inibidores da angiotensina ou antagonistas do receptor da angiotensina será mal tolerado.
Gomes Rocha Júnior <i>et al.</i> 2021	Amiloidose Cardíaca: Cardiomiopatia Infiltrativa com Comportamento Hemodinâmico Restritivo – Relato de Caso	Manejo de suporte da IC engloba: cuidado com a volemia, com restrição de sódio, associada a uma administração atenta de diuréticos.
Simões <i>et al.</i> 2021	Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca - 2021	IECA/BRA e antagonistas mineralocorticoides podem ser usados com segurança, se ausência de contraindicações. Betabloqueadores são menos tolerados em pacientes com disfunção de ventrículo esquerdo e direito e amiloidose AL. Bloqueadores de canais de cálcio não di-hidropiridínicos em AL deve ser evitado, pois se ligam às fibrilas amiloides, podendo resultar em bloqueios avançados e choque cardiogênico. Os fármacos utilizados

		no tratamento da ICFER, como IECA, BRA, BB, INRA e inibidores de SGLT2, não há evidências científicas de benefício na amiloidose cardíaca, além de haver risco de hipotensão associada à disfunção autonômica.
--	--	--

Fonte: Os autores, 2024.

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos nesta revisão apontam que além da terapia da amiloidose cardíaca, que abrange medidas específicas direcionadas para reduzir ou conter a progressão dos depósitos de proteínas amilóides, é necessário o manejo adequado da insuficiência cardíaca (GOMES ROCHA JÚNIOR et al., 2021; MARCONDES-BRAGA; ARAGÃO, 2021; SIMÕES et al., 2021).

Em geral, os pacientes com AC retratam um quadro de IC com fração de ejeção preservada (ICFEp), sendo capaz de evoluir para redução da fração de ejeção, gerando uma IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) (DE BARROS CORREIA et al., 2023; SIMÕES et al., 2021). Esse mecanismo fisiopatológico pode explicar os impasses no manejo terapêutico do paciente com AC ao fazer uso de fármacos conceituados para IC, como inibidores da enzima conversora de angiotensina II (IECA), bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRA), inibidores da neprilisina e antagonistas do receptor de angiotensina II, betabloqueadores (BB), antagonistas mineralocorticoides, inibidores de ISGLT2 e diuréticos de alça (MARCONDES-BRAGA; ARAGÃO, 2021; ROHDE et al., 2018; SIMÕES et al., 2021).

Assim, os estudos incluídos nesta revisão evidenciam os cuidados com cada tipo de medicamento para IC no paciente com amiloidose, e deixam claro que a base terapêutica deve ser voltada para a doença subjacente e o alívio sintomático, incluindo a manutenção da euvolemia e restrição hídrica, melhorando a disfunção ventricular e a congestão (FERNANDES et al., 2019; GOMES ROCHA JÚNIOR et al., 2021; MARCONDES-BRAGA; ARAGÃO, 2021; SIMÕES et al., 2021).

Para tanto, a primeira linha de escolha para reduzir a congestão pulmonar e sistêmica, controlando a volemia, são os diuréticos de alça associado à restrição de sódio. Todavia, a administração de diuréticos deve ser cuidadosa, uma vez que o uso exacerbado

pode debilitar a função renal, reduzir ainda mais o débito cardíaco e/ou piorar a hipotensão arterial (GREIG et al, 2021; SIMÕES et al., 2021).

Em relação a utilização de betabloqueadores ou bloqueadores de canais de cálcio não di-hidropiridínicos, esses podem não ser bem tolerados ou contraindicados devido a impossibilidade de elevar adequadamente o débito cardíaco dos pacientes com fisiopatologia restritiva, haja visto que, em decorrência de um volume sistólico ejetado baixo, necessitam da frequência cardíaca para manter o débito cardíaco (SIMÕES et al., 2021). No entanto, se os betabloqueadores forem necessários nos casos em concomitância a doenças isquêmicas ou frequência cardíaca elevada, devem ser manipulados com prudência em pequenas doses, sempre testando sua tolerância (DE BARROS CORREIA et al., 2023). Similarmente, a digoxina tem seu uso restrito devido ao risco potencial de toxicidade secundária a ligação com proteínas amiloides (GREIG et al, 2021; GOMES ROCHA JÚNIOR et al., 2021).

Ainda, IECA/BRA e antagonistas mineralocorticoides podem ser empregues com segurança se não houver contraindicações, ajustando a dose de maneira gradual. Já os antagonistas do receptor de angiotensina II e os inibidores de ISGLT2 não possuem evidências científicas suficientes sobre seus benefícios ou malefícios na amiloidose cardíaca (SIMÕES et al., 2021).

Outrossim, há estudos em andamento que abordam outros fármacos para o tratamento da IC no paciente com amiloidose, como o omecantiv mecarbíl e o mavacamten. O primeiro, é um ativador seletivo da miosina, que em suma melhora a contratilidade do ventrículo, o volume ejetado e o débito cardíaco, nos casos de ICFEr, no entanto, não evidenciou benefício na mortalidade a longo prazo, e não indicou redução da dispneia nos pacientes. Já o mavacamten, inibidor da miosina, vêm sugerindo em alguns estudos uma redução do estresse na parede miocárdica e queda da fração de ejeção, mas apresentou, segundo o estudo MAVERICK, efeitos colaterais frequentes, com um percentual significativo de pacientes com redução elevada da fração de ejeção, reversível com a cessação da droga (DE OLIVEIRA et al., 2020).

Além disso, quando se trata da amiloidose cardíaca por TTR, os pacientes desenvolvem um espessamento da parede ventricular, disfunção diastólica e distúrbios de condução, e que, quando não tratada de forma adequada, evolui para IC, visto que a transtirretina está presente em até 13% dos pacientes com ICFEp (FERNANDES et al., 2019).

Assim sendo, a medida terapêutica mais atual, aprovada pela Anvisa, é um estabilizador dos tetrâmeros da proteína transtirretina, uma molécula chamada tafamidis, que se une a TTR e impossibilita a sua deposição nos tecidos (PONIKOWSKI et al., 2016). Tal molécula demonstrou em estudos clínicos uma redução de 30% na mortalidade por qualquer causa, queda de 32% das internações cardiovasculares e melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida (SIMÕES et al., 2020).

CONCLUSÃO

Conclui-se que nem todos os medicamentos consagrados para insuficiência cardíaca são úteis para a IC quando em concomitância a amiloidose, sendo os diuréticos de alça, IECA/BRA, antagonistas mineralocorticoides e tafamidis as principais classes farmacológicas de uso benéfico para os casos de IC em pacientes com amiloidose.

Dessarte, este estudo permite ainda aferir que a amiloidose cardíaca é uma doença subdiagnosticada, que pode ocorrer em concomitância a outras enfermidades, em especial a insuficiência cardíaca, podendo ter uma evolução clínica desfavorável, se não trata de forma adequada. Por esse motivo, faz-se relevante sua investigação entre as possibilidades diagnósticas de doenças cardiovasculares, para um direcionamento terapêutico específico para amiloidose e um manejo imprescindível para IC.

Os trabalhos acerca das terapias para IC no paciente com amiloidose descritos até então são de grande importância para o clínico e cardiologista, uma vez que apresentam possibilidades acessíveis para o tratamento, aumentando a sobrevida e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Ainda assim, são necessários mais estudos que abordem a farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos, permitindo uma avaliação mais detalhada e de longo prazo dos benefícios e riscos dos diferentes tratamentos, salientando a relação entre dose e resposta dos vários fármacos no contexto clínico do paciente com insuficiência cardíaca em coexistência a amiloidose.

REFERÊNCIAS

- DE BARROS CORREIA, E. et al. AMILOIDOSE CARDÍACA: O QUE HÁ DE NOVO. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 33, n. 3, p. 294–303, 30 out. 2023.
- DE BARROS CORREIA, E.; FERNANDES, F. AMILOIDOSE CARDÍACA. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 30, n. 2, p. 206–217, 10 abr. 2020.
- DE OLIVEIRA, M. T. et al. Emerging topics in heart failure: Future perspectives. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, n. 6, p. 1197–1200, 2020.
- FERNANDES, F. et al. Deposit diseases as differential diagnosis of left ventricular hypertrophy in patients with heart failure and preserved systolic function. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 113, n. 5, p. 979–987, 1 nov. 2019.
- GOMES ROCHA JÚNIOR, J. L. et al. Cardiac Amyloidosis: Infiltrative Cardiomyopathy with Restrictive Hemodynamic Behavior – Case Report. **ABC Imagem Cardiovascular**, v. 34, n. 2, 1 jun. 2021.
- GREIG, D. et al; Cardiomiopatía amiloídea por transtiretina: diagnóstico y manejo en la actualidad. **Revista Chilena de Cardiologia**, v.40, n.2, ago. 2021.
- MARCONDES-BRAGA, F. G.; ARAGÃO, C. A. DOS S. How to Treat Heart Failure in Patients with Cardiac Amyloidosis. **ABC: Heart Failure & Cardiomyopathy**, v. 1, n. 2, p. 95–97, 10 dez. 2021.
- PONIKOWSKI, P. et al. **2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure**. **European Heart Journal**Oxford University Press, , 14 jul. 2016.
- QUAGLIATO, P. C. et al. What's New in Cardiac Amyloidosis? **ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA - IMAGEM CARDIOVASCULAR**, v. 31, n. 3, 2018.
- ROHDE, L. E. P. et al. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 111, n. 3, p. 436–539, 1 set. 2018.
- SAMPAIO GUTIERREZ, P. et al. **Artigo Original Características Clínicas, Eletrocardiográficas e Ecocardiográficas na Amiloidose Cardíaca Significativa Detectada apenas à Necrópsia: Comparação com Casos Diagnosticados em Vida Clínica, Electrocardiographic and Echocardiographic Findings in Significant Cardiac Amyloidosis Detected Only at Necropsy: Comparison with Cases Diagnosed in Life**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://www.arquivosonline.com.br>>.
- SIMÕES, M. V. et al. Emerging topics in heart failure: New paradigms in cardiac amyloidosis. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, n. 5, p. 945–948, 2020.
- SIMÕES, M. V. et al. Position statement on diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis – 2021. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 117, n. 3, p. 561–598, 2021.