

CAPÍTULO 16

AMILOIDOSE CARDÍACA E CARDIOLOGIA: ESTRATÉGIAS PARA UM DIAGNÓSTICO PRECOCE E TRATAMENTO OTIMIZADO

Marcos Paulo Alves Ribeiro

RESUMO

A amiloidose cardíaca é uma condição progressiva e frequentemente subdiagnosticada, caracterizada pelo depósito extracelular de fibrilas amiloides no miocárdio, levando a disfunção cardíaca. Os dois principais tipos de amiloidose que afetam o coração são a amiloidose por transtirretina (ATTR), que pode ser hereditária ou tipo selvagem, e a amiloidose AL, associada a discrasias plasmocitárias. A cardiologia desempenha um papel essencial na identificação precoce da doença, no diagnóstico diferencial e no manejo clínico. O ecocardiograma, a ressonância magnética cardíaca com realce tardio por gadolínio e a cintilografia com radioisótopos específicos tornaram-se ferramentas fundamentais para a detecção da amiloidose cardíaca, muitas vezes reduzindo a necessidade de biópsia endomiocárdica. O tratamento da amiloidose cardíaca avançou consideravelmente nos últimos anos. No caso da amiloidose AL, a terapêutica baseia-se na supressão do clone plasmocitário por meio de quimioterapia e transplante de células-tronco hematopoéticas. Já na amiloidose ATTR, novos fármacos como tafamidis e patisiran demonstraram impacto na estabilização ou redução da progressão da doença, melhorando a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes. Além do tratamento específico, a abordagem cardiológica envolve o manejo das complicações associadas, como insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, arritmias e distúrbios de condução. O seguimento multidisciplinar é importante para otimizar os desfechos clínicos. O reconhecimento da amiloidose cardíaca como uma causa relevante de insuficiência cardíaca, especialmente em idosos e pacientes com hipertrofia ventricular inexplicada, reforça a importância da cardiologia na investigação e no encaminhamento adequado desses casos. A conscientização sobre a doença e a incorporação de novas ferramentas diagnósticas podem contribuir para um diagnóstico mais precoce e um tratamento mais eficaz, impactando significativamente a morbimortalidade dos pacientes.

Palavras-chave: Amiloidose cardíaca. Cardiomiopatias. Diagnóstico por imagem. Depósitos de amiloide. Terapia molecular.

1. INTRODUÇÃO

A amiloidose sistêmica compreende uma família de doenças causadas pela deposição de proteínas fibrilares mal dobradas no espaço extracelular. Mais de 30 proteínas precursoras diferentes podem sofrer transformação molecular substancial para formar fibrilas amiloides in vivo. As doenças resultantes são classificadas e apresentam um fenótipo clínico relacionado à proteína em questão^{1,2}. Dois tipos de amiloide comumente infiltram o coração: amiloidose de cadeia leve de imunoglobulina (AL) e amiloidose de transtirretina (ATTR). O envolvimento cardíaco é a principal causa de morbidade e mortalidade na amiloidose sistêmica, independentemente da patogênese subjacente da produção de amiloide³.

A amiloidose cardíaca é uma doença miocárdica caracterizada pela infiltração extracelular de amiloide por todo o coração. O processo infiltrativo resulta em espessamento da parede biventricular, com remodelação ventricular concêntrica e baixo débito cardíaco. A elevação subsequente da pressão nos átrios está associada à dilatação atrial³. Os vasos intramiocárdicos são frequentemente infiltrados por amiloide, causando redução da perfusão miocárdica. O sistema de condução também é interrompido, com arritmias atriais – fibrilação, flutter ou taquicardia atrial – e atrasos na condução atrioventricular sendo comuns. Arritmias ventriculares também podem ocorrer, embora taquicardia ventricular sustentada seja identificada com pouca frequência⁴.

2. AMILOIDOSE AL CARDÍACA

A amiloidose de cadeia leve é consequente de um distúrbio proliferativo de células plasmáticas clonais, em que cadeias leves de imunoglobulina mal dobradas são depositadas como fibrilas amiloides em vários órgãos, incluindo o coração, em cerca de metade dos casos. A disfunção cardíaca na amiloidose AL resulta da infiltração extracelular do miocárdio, mas muitas vezes também evidências indicam um efeito cardiotoxico, exercido por agregados de cadeia leve pré-fibrilares. A gravidade da disfunção cardíaca é o principal determinante da morbidade e mortalidade³.

A amiloidose de cadeia leve é o tipo mais comumente diagnosticado de amiloidose cardíaca. Um ou muitos sistemas de órgãos vitais podem estar envolvidos, como rins, fígado, sistemas nervosos periférico e autônomo e tecidos moles. O coração é, na maioria das vezes, afetado, sendo o único órgão clinicamente envolvido em alguns pacientes. Sua apresentação clínica reflete a deposição multissistêmica variável de amiloide. Exames podem indicar infiltração amiloide de tecido mole e pequenos vasos, incluindo macroglossia, púrpura periorbital, aumento da glândula submandibular e distrofia ungueal. Fadiga e perda de peso são comuns. Infiltração hepática ou esplênica pode causar organomegalia palpável. A disfunção renal é comum, geralmente se apresentando como proteinúria de alcance nefrótico⁴.

A amiloidose cardíaca precoce é um grande desafio diagnóstico. As características clássicas da insuficiência cardíaca congestiva – do lado direito – podem não ser evidentes até que a doença cardíaca esteja muito avançada. Pressão venosa jugular elevada, um terceiro som cardíaco, hepatomegalia e edema periférico podem ser muito sutis ou ausentes em pacientes que já começaram a tomar diuréticos. A neuropatia periférica é relativamente comum, apresentando-se com parestesia ou disestesia. A neuropatia autonômica é uma pista diagnóstica importante, manifestando-se como hipotensão ortostática, diarreia e constipação alternadas e disfunção erétil³.

Imunoglobulina monoclonal ou cadeias leves livres podem ser identificadas no soro e/ou urina de pelo menos 95% dos pacientes usando ensaios sensíveis, mas são perdidas na eletroforese sérica de rotina. A ausência de um clone detectável é problemática para o diagnóstico e monitoramento da resposta ao tratamento⁴.

3. AMILOIDOSE TRANSTIRRETINA CARDÍACA

A transtirretina é uma proteína plasmática derivada do fígado que, em sua forma selvagem (wt), é precursora da fibrila amiloide na síndrome não hereditária, de início tardio, predominantemente masculina da amiloidose ATTRwt cardíaca. Variantes genéticas da transtirretina estão associadas às síndromes herdadas dominantemente de polineuropatia amiloide familiar e cardiomiopatia amiloide familiar, que podem se apresentar a partir da idade adulta jovem. O prognóstico da amiloidose ATTR cardíaca é melhor do que a amiloidose AL cardíaca, com sobrevida média tipicamente de 3 a 5 anos a partir do diagnóstico⁵.

3.1 Amiloidose transtirretina tipo selvagem

A amiloidose não hereditária relacionada à transtirretina é comumente referida como amiloidose sistêmica senil (ASS), devido a sua idade tardia de início – geralmente após os 70 anos de idade. A ATTRwt tem uma forte predominância masculina, com expressão entre 25 e 50:1 (masculino:feminino)⁶. A verdadeira prevalência da amiloidose ATTRwt é desconhecida, mas é provável que seja subdiagnosticada em muitos casos. Sua prevalência está aumentando com o envelhecimento da população e o surgimento de ferramentas de diagnóstico, incluindo ressonância magnética cardiovascular (RMC) e cintilografia com ácido tecnécio-99m-3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico (99m Tc -DPD)^{7,8}.

Apesar de ser uma doença sistêmica, o coração é, muitas vezes, o único órgão clinicamente envolvido, com exceção da síndrome do túnel do carpo e de alguns outros distúrbios musculoesqueléticos – incluindo a estenose do canal lombar, que pode preceder os sintomas cardíacos em 10 a 15 anos. Uma discrasia incidental de células plasmáticas clonais está presente em até um quarto dos pacientes com amiloidose ATTRwt, refletindo seus anos avançados e aumentando a possibilidade de amiloidose AL⁹. Uma

biópsia cardíaca é necessária, nesse caso, para obter um diagnóstico definitivo⁸.

3.2 Amiloidose hereditária por transtirretina

O gene da transtirretina (TTR) está localizado no cromossomo 18 e contém quatro exons e cinco íntrons. Existem mais de 120 mutações no gene TTR, a maioria das quais codifica variantes patogênicas de TTR com potencial amiloidogênico aumentado. No entanto, apenas algumas dessas variantes são responsáveis pela maioria dos casos de ATTR hereditária (ATTRv) em todo o mundo, principalmente Val30Met, Thr60Ala, Ser77Tyr e Val122Ile. O local específico de uma substituição de aminoácido determina o fenótipo da doença. A herança é autossômica dominante com penetrância variável e a correlação entre genótipo e fenótipo é forte para certas mutações, enquanto, em outras, as características clínicas podem apresentar grande variação, mesmo dentro de uma determinada família^{10,11}.

O início ocorre a partir dos 30 anos, sendo mais comum após os 40 anos. Em algumas formas, a neuropatia periférica ou disfunção autonômica pode predominar, com amiloide cardíaco ausente ou limitado ao sistema de condução. A mutação prevalente no Reino Unido e nos Estados Unidos – Thr60Ala (substituição de alanina por treonina na posição 60) – pode apresentar cardiomiopatia predominante, caracterizada por insuficiência cardíaca e distúrbios do sistema de condução, disfunção autonômica ou neuropatia periférica, ou qualquer combinação dessas características¹².

A variante TTR Val30Met é a causa mais comum de polineuropatia amiloide familiar no mundo, com focos maiores em Portugal, Japão e Suécia. A doença geralmente se apresenta com neuropatia periférica e autonômica sem envolvimento cardíaco, especialmente em pacientes com menos de 50 anos de idade, embora a amiloidose cardíaca ocorra nos mais velhos¹³. Mundialmente, um polimorfismo que compreende a substituição de isoleucina por valina na posição 122 (Val122Ile) é notável. Cerca de 4% dos afro-americanos e possivelmente uma proporção semelhante de afro-caribenhos são heterozigotos para essa variante, que parece estar associada a um risco muito maior de desenvolver amiloidose ATTR cardíaca de início tardio, que não apresenta diferenças clínicas da forma selvagem¹⁴.

Existe uma alta prevalência de doença cardíaca hipertensiva nessa população, o que pode levar a um possível diagnóstico de amiloidose negligenciado. A presença de espessamento ventricular direito, a ausência de hipertrofia ventricular esquerda no eletrocardiograma (ECG) e o achado clínico de insuficiência cardíaca direita –particularmente se houver histórico de síndrome do túnel do carpo – devem sugerir o diagnóstico¹⁴.

4. CENÁRIOS CLÍNICOS COMUNS DA AMILOIDOSE CARDÍACA

4.1 Amiloidose cardíaca e condições ortopédicas

É comum que em pacientes com ATTR cardíaca a deposição de amiloide seja observada em estruturas de tecidos moles (ligamentos), além do tecido miocárdico, levando à síndrome do túnel do carpo, estenose espinhal lombar ou ruptura do tendão do bíceps¹⁵⁻¹⁷. Entre essas condições, a síndrome do túnel do carpo (STC) é a mais frequente na população ATTR cardíaca¹⁸. A fisiopatologia subjacente ainda não está clara. Foi sugerido que estímulos mecânicos repetidos em ligamentos e miocárdio podem favorecer a deposição de amiloide, mas ainda não existe evidência científica. Um estudo descobriu que o histórico de STC estava presente em 14% dos pacientes ATTRv e 25% dos pacientes ATTRwt, significativamente maior em comparação à população em geral (4,1%). A STC era com frequência bilateral e ocorria de 5 a 9 anos antes do diagnóstico de amiloidose cardíaca. Em pacientes AL, nenhum sinal de aumento da incidência de STC foi observado¹⁹.

Nos últimos anos, pesquisadores têm desenvolvido estratégias para detecção precoce de doenças, incluindo análise de espécimes de liberação do túnel do carpo. Em uma coorte de 98 adultos submetidos a cirurgia de liberação do túnel do carpo, por exemplo, 10 pacientes apresentaram biópsia tenossinovial positiva para presença de amiloide (7 ATTR, 2 AL e 1 não tipado) após coloração com vermelho Congo. Apenas dois pacientes apresentaram envolvimento cardíaco (1 amiloidose AL e 1 ATTR) no momento da triagem para amiloidose cardíaca, para um rendimento geral de 2%. Interessante mencionar que apenas aqueles com biópsia tenossinovial positiva foram submetidos a triagem para amiloidose cardíaca, e isso pode explicar a baixa prevalência de envolvimento cardíaco nessa população²⁰.

Fosbøl et al²¹ tentaram avaliar o risco de amiloidose futura associada à STC usando um registro de pacientes submetidos à cirurgia de liberação do túnel do carpo e comparando-os a uma coorte pareada por sexo e idade da população em geral. Eles descobriram que a incidência absoluta de amiloidose futura, diagnosticada entre pacientes com STC, é baixa, mas significativamente maior em comparação com a população em geral. Além disso, a população com STC apresentou um risco maior de insuficiência cardíaca (IC), com um risco de 1,5 vezes maior que o dos indivíduos de controle e uma incidência cumulativa de 4% em 10 anos. No entanto, a associação da STC com insuficiência cardíaca não afetou negativamente a mortalidade precoce quando comparada a uma população com IC sem STC.

Esses resultados foram confirmados em um estudo que avaliou a associação de cirurgia de liberação do túnel do carpo anterior e desfechos cardiovasculares em pacientes submetidos a implante de marcapasso permanente. Os autores descobriram que a cirurgia de liberação do túnel do carpo anterior estava associada ao aumento do risco de IC de início recente e ao aumento do risco de amiloidose diagnosticada após implante de

marcapasso. Nenhuma associação entre a cirurgia de liberação do túnel do carpo anterior e aumento da mortalidade, no entanto, pode ser estabelecida²².

Os resultados do estudo Cardiac Amyloidosis Carpal Tunnel Syndrome (CACTUS)²³ – um ensaio projetado para determinar a prevalência de amiloidose cardíaca não diagnosticada em pacientes de 5 a 15 anos após cirurgia de liberação do túnel do carpo bilateral – identificaram 250 indivíduos (50% mulheres), com idade média de 70 anos, com cirurgia de liberação do túnel do carpo bilateral anterior, que foram avaliados para amiloidose cardíaca por meio de ecocardiografia, cintilografia óssea e estudos de proteína monoclonal. A amiloidose cardíaca foi diagnosticada em quase 5% dos pacientes. Todos os casos correspondiam à amiloidose transtirretina do tipo selvagem (ATTRwt). Segundo os pesquisadores, ao focar em homens ≥ 70 anos, a prevalência de amiloidose cardíaca não diagnosticada subiu para 21,5%, desempenhando, portanto, um papel potencial para triagem sistemática nessa população. A maioria dos diagnósticos de ATTRwt (10 de 12 pacientes), por sua vez, tinha a doença em estágio muito inicial.

Mundialmente, as condições ortopédicas são muito comuns em pacientes afetados por amiloidose cardíaca, com predominância de ATTR. Em estudo, Rubin et al²⁴ verificaram que 25,9% e 18,8% dos pacientes com ATTRwt e ATTRv, respectivamente, foram submetidos a artroplastia de quadril ou joelho. Em comparação com a população em geral, os procedimentos cirúrgicos foram significativamente mais comuns entre pacientes com ATTR. Quanto a outros distúrbios musculoesqueléticos, a artroplastia ocorreu antes do diagnóstico de ATTR, e sendo de forma significativa mais comum em pacientes com AL em comparação à população em geral. Nesse caso, um histórico de cirurgia ortopédica multidistrital deve ser considerado um sinal de alerta para suspeita de amiloidose ATTR.

4.2 Amiloidose cardíaca e estenose aórtica

É bem conhecido que a estenose aórtica (EA) e a ATTRwt compartilham o mesmo contexto epidemiológico, pois sua prevalência é alta em pacientes do sexo masculino a partir dos 80 anos. Mas, se isso representa uma associação epidemiológica simples ou uma relação causal ainda não se tem resposta. Segundo Rapezzi et al²⁵, existem três hipóteses principais capazes de explicar a associação entre essas duas condições:

- I. uma incidência dependente da idade de ambas as doenças, envolvendo assim os mesmos subgrupos da população;
- II. a deposição amiloide envolve a válvula aórtica, promovendo ou acelerando a degeneração valvar;
- III. a própria EA pode desencadear ou causar amiloidose cardíaca por transtirretina, aumentando o estresse de cisalhamento da parede do ventrículo esquerdo (VE).

A questão é relevante, pois ambas as doenças carregam uma alta carga de morbidade e mortalidade e o efeito de sua coexistência no prognóstico dos pacientes não foi totalmente esclarecido, embora dados sugiram que as opções de tratamento da EA melhoram a sobrevivência, mesmo em pacientes afetados por amiloidose cardíaca e, por isso, não devem ser descartadas. Além disso, juntamente com o envelhecimento da população, o número absoluto de pessoas afetadas é considerável e representa um problema de saúde pública na maioria dos países desenvolvidos²⁶.

A prevalência de ATTRwt entre coortes de estenose aórtica é variável entre 4% e 16%, influenciada principalmente pela idade média da população dos estudos e pelos critérios diagnósticos ou exames de imagem usados para o diagnóstico²⁷. Em um estudo, Treibel et al²⁸ inscreveram prospectivamente 146 pacientes com EA grave, que precisavam de substituição cirúrgica da válvula, e realizaram biópsias miocárdicas intraoperatórias, encontrando uma prevalência de 6% de amiloidose cardíaca de transtirretina oculto. O pequeno estudo prospectivo de centro único de Longhi et al²⁹, foi realizada uma cintilografia com ácido 99mTc-3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico (DPD) para detectar amiloidose cardíaca de ATTR oculto com base em características ecocardiográficas. Um total de 43 pacientes idosos com EA foi encaminhado para substituição da valva aórtica (cirúrgica ou transcaterter), incluindo uma ou mais dessas características: aumento da espessura das valvas atrioventriculares, septo interatrial ou parede livre do ventrículo direito, derrame pericárdico e faíscas granulares miocárdicas. Cinco dos 43 pacientes inscritos apresentaram pelo menos uma bandeira vermelha no ecocardiograma e todos eles demonstraram alta captação cardíaca na cintilografia com 99mTc-DPD.

Porcentagens semelhantes são relatadas em estudos clínicos mais recentes em que a busca sistemática de amiloidose cardíaca associada à EA foi feita usando técnicas de imagem multimodal^{26,30}. Todos confirmaram que a cintilografia óssea mostra uma melhor sensibilidade para detectar ATTR do que a ressonância magnética cardíaca (RMC), mesmo na presença de anormalidades valvares. Recentemente, a tomografia computadorizada (TC) foi abordada como uma ferramenta emergente adicional para identificar amiloidose cardíaca em pacientes com EA. Em um único estudo de centro de referência terciário, uma aquisição pós-contraste adicional para avaliação do volume extracelular (ECV) foi adicionada à avaliação de rotina da TC para planejamento da substituição da válvula aórtica transcaterter. Todos pacientes também foram submetidos à cintilografia óssea. O ECV medido pela TC mostrou uma boa correlação com o escore de Perugini, sugerindo que essa técnica pode detectar amiloidose cardíaca e EA de forma confiável, além de quantificar o grau de infiltração³¹.

Atualmente, os esforços dos pesquisadores têm se concentrado na identificação de características clínicas, bioquímicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas, com potencial de auxiliar a levantar a suspeita de

amiloidose cardíaca subjacente em pacientes com EA. Embora algumas características instrumentais possam ser compartilhadas por ambas as condições – como hipertrofia do VE –, a identificação de múltiplas características distintas deve desencadear um trabalho diagnóstico para amiloidose cardíaca²⁶.

O sistema de pontuação RAISE foi desenvolvido em um estudo internacional multicêntrico, que inscreveu pacientes encaminhados para substituição da válvula aórtica transcater, incluindo cinco domínios: remodelação do VE (hipertrofia do VE e/ou disfunção diastólica, 1 ponto); idade avançada (>85 anos, 1 ponto); lesão cardíaca (troponina I de alta sensibilidade sérica >20 ng/L, 1 ponto); envolvimento sistêmico (síndrome do túnel do carpo, 3 pontos); e remodelação elétrica (bloqueio do ramo direito, 2 pontos ou baixa voltagem do QRS, 1 ponto). Os autores sugerem que pontuações ≥ 2 pontos promovam investigação adicional por cintilografia óssea e avaliação de cadeia leve graças a uma alta sensibilidade (93,6%), mas pontuações ≥ 3 pontos mostram uma melhor especificidade (84% vs. 52%)²⁶.

4.3 Amiloidose cardíaca e cintilografia óssea por motivos não cardíacos

Estudos que investigam a prevalência de captação cardíaca em indivíduos submetidos à cintilografia óssea, por razões oncológicas ou reumatológicas, fornecem dados mais confiáveis sobre a prevalência de amiloidose cardíaca na população em geral. Aimo et al³² realizaram uma meta-análise sistemática de estudos publicados e encontraram uma prevalência de amiloidose cardíaca entre pacientes submetidos à cintilografia óssea por razões não cardíacas de 1%, com maior probabilidade em homens e prevalência crescente com a idade.

Em 2014, Longhi et al³³ publicaram o maior estudo sobre o tema, analisando retrospectivamente 12.400 cintilografias ósseas 99mTc-DPD feitas para indicações oncológicas (95%) ou reumatológicas (5%) em pessoas com mais de 65 anos. A captação inesperada do traçador miocárdico estava presente em 0,36% dos pacientes, atingindo 1,4% entre participantes do sexo masculino, com mais de 80 anos. Destes, 14 pacientes com, em média, de 82 anos foram submetidos a uma avaliação cardiológica abrangente, incluindo eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma e biópsia endomiocárdica em casos selecionados.

Cinco pacientes tiveram um diagnóstico de ATTRwt, e 1 paciente foi considerado portador de ATTRv. Apesar do pequeno número de diagnósticos definitivos de amiloidose cardíaca ATTR, este estudo destacou pela primeira vez a possibilidade de identificação pré-clínica de pacientes com amiloidose cardíaca ATTR em uma população não selecionada³³. Um estudo subsequente avaliou a prevalência de captação do traçador miocárdico em cintilografias ósseas em uma coorte mais velha, encontrando uma porcentagem maior de cintilografias positivas inesperadas (3,88% dos

homens com mais de 75 anos). A captação cardíaca foi associada a um risco maior de hospitalização por IC durante o acompanhamento³⁴.

Um estudo mais recente, Cuscaden et al³⁵ identificaram uma prevalência de 0,43% de captação cardíaca em uma coorte heterogênea de mais de 3.000 pacientes, que foram submetidos a cintilografia óssea com 99mTc-hidroximetildifosfonato por razões não cardiológicas. Os dados confirmaram que a prevalência aumenta com a idade, sendo maior em homens do que em mulheres (1,44% vs. 0,17% em indivíduos com mais de 65 anos). Quase 29% dos pacientes tinham menos de 65 anos, mas nenhum deles tinha captação cardíaca, reforçando o conceito de que cintilografias ósseas positivas em indivíduos mais jovens são bastante raras.

Este estudo também destacou uma correlação positiva entre exames positivos e espessura da parede septal medida por ecocardiografia, assim como entre a massa do VE e a quantidade de captação de HMDP (medida pela razão coração/corpo inteiro). Inversamente, o grau de captação do traçador se correlacionou negativamente com a FEVE, sugerindo que a maior captação de HMDP está associada a doença mais avançada. No entanto, nesta população, exames positivos de HMDP foram marcadores substitutos de ATTR, já que a amiloidose AL não foi sistematicamente excluída, representando uma possível variável de confusão³⁵.

4.4 Amiloidose cardíaca e insuficiência cardíaca

Atualmente, a insuficiência cardíaca (IC) representa um problema considerável de saúde pública, pois afeta cerca de 5% da população geral, com idade ≥ 60 anos. A IC com fração de ejeção preservada (ICFep) é responsável por quase metade dos diagnósticos de IC, somente nos Estados Unidos. Até o momento, poucos tratamentos demonstraram reduzir eventos cardiovasculares ou mortalidade na população geral com ICFep. Por isso, é importante excluir uma possível causa específica de ICFep, especialmente se terapias modificadoras da doença estiverem disponíveis³⁶. A ICFep está fortemente correlacionada com a amiloidose cardíaca, uma vez que sua fisiopatologia é caracterizada pelo aumento da rigidez miocárdica, causando um relaxamento do VE prejudicado, levando a uma alta pressão diastólica final do VE e ao enchimento ventricular prejudicado³⁷.

Mohammed et al³⁸ descobriram que a prevalência ajustada por idade e sexo de ATTRwt é maior em pacientes com ICFep do que em indivíduos controle, na triagem histológica em espécimes de autópsia do VE, a amiloidose cardíaca passou a ser considerada uma etiologia comum nesses pacientes, em vários estudos clínicos subsequentes. Deve-se notar que pequenas quantidades de ATTR são observadas na análise autóptica de corações de pacientes idosos, mas sua contribuição para a carga da ICFep ainda não está clara. Se a desregulação neuro-humoral e o desequilíbrio metabólico identificados na população com ICFep podem causar uma desestabilização das moléculas de ATTRwt ou se o efeito citotóxico e

profibrótico da deposição primária de fibrilas amiloides pode causar a disfunção diastólica subjacente à doença é uma questão em aberto.

Em seu estudo, Gonzalez-Lopez et al³⁹ examinaram prospectivamente uma população de 120 pacientes com mais de 60 anos de idade, internados no hospital em decorrência da ICfEp, onde foi realizada uma cintilografia com 99mTc-DPD. Os pesquisadores identificaram uma captação cardíaca intensa (grau 2 ou 3) em cerca de 13% dos casos. Destes, não foi encontrado nenhum portador de uma mutação genética do gene da ATTR. Somente quatro pacientes foram submetidos à confirmação por biópsia endomiocárdica e a AL não foi sistematicamente excluída.

Posteriormente, uma abordagem de imagem cardiovascular multimodal foi testada, com o objetivo de fenotipar uma população de pacientes com mais de 65 anos com ICfEp. Neste estudo, 49 pacientes internados no hospital por sinais e sintomas de IC e FEVE >45%, sem evidência de doença arterial coronária, foram submetidos a uma avaliação com procedimentos de imagem cardiovascular disponíveis, incluindo ecocardiografia, RMC e cintilografia com 99mTc-DPD. Os pesquisadores encontraram uma prevalência de 18% em ATTR, sendo 12% correspondente à cardiomiopatia AL e 6% à cardiomiopatia hipertrófica. Uma combinação de RMC e cintilografia com 99mTc-DPD, além de avaliação bioquímica, clínica e ecocardiográfica, ampliou a possibilidade de os médicos caracterizarem essa população, indicando que a ICfEp é um grupo complexo e heterogêneo em etiologia e fisiopatologia⁴⁰.

O estudo de Lindmark et al⁴¹ investigou a prevalência de ATTR em uma população com insuficiência cardíaca e hipertrofia miocárdica. Para isso, foi realizada uma cintilografia com 99mTc em uma coorte não selecionada de pacientes com idade, em média de 84 anos; insuficiência cardíaca, independentemente da fração de ejeção; e aumento da espessura da parede – definida como septo interventricular >14 mm. Quatorze dos 86 pacientes analisados apresentaram captação cardíaca de grau 2 ou 3 na cintilografia óssea, enquanto cinco pacientes tiveram captação de grau 1. Apenas um paciente apresentou mutação no gene TTR. Todos foram avaliados com amostras de sangue e urina para excluir amiloidose AL. Embora seja um protocolo diferente de recrutamento de pacientes, esses dados parecem estar de acordo com os anteriores. O estudo se concentrou em pacientes com hipertrofia miocárdica, sugerindo que a doença não poderia ser confinada apenas à ICfEp, já que mais da metade da coorte tinha fração de ejeção <50%.

4.5 Distúrbios da amiloidose cardíaca e das células plasmáticas

A incidência de amiloidose AL é de aproximadamente 0,8%/100.000 habitantes e o envolvimento cardíaco sintomático parece estar presente em 30% a 50% dos casos⁴². A maioria dos pacientes não apresenta mieloma múltiplo e, na maioria dos casos, a discrasia de células plasmáticas subjacente seria classificada como gamopatia monoclonal de significado

indeterminado. A amiloidose AL pode de fato complicar cerca de 10% a 15% dos casos de distúrbios de células plasmáticas⁴³. A amiloidose cardíaca é um dos principais parâmetros de impacto na sobrevivência na amiloidose AL, portanto, um reconhecimento precoce dos sinais de doença cardíaca deve representar uma meta essencial para iniciar o mais rápido possível uma terapia específica⁴⁴.

A triagem de uma discrasia de células plasmáticas, por meio da avaliação da eletroforese de proteínas séricas e urinárias com imunofixação e cadeias leves livres séricas, corresponde a uma parte essencial do trabalho diagnóstico em pacientes com suspeita de amiloidose cardíaca⁴⁵. Por outro lado, falta um consenso sistemático sobre como e quando rastrear a amiloidose cardíaca em distúrbios de células plasmáticas. Pacientes com amiloidose AL sem envolvimento cardíaco no início do estudo devem ser acompanhados pelo menos uma vez por ano para descartar o início de amiloidose cardíaca, especialmente naqueles sem uma boa resposta hematológica ao tratamento⁴⁶.

Além disso, pacientes com gamopatia monoclonal sem amiloidose AL devem ser submetidos a avaliações cardiológicas periódicas, embora a carga epidemiológica da doença torne isso desafiador. Por isso, alguns autores sugerem rastrear o envolvimento pré-sintomático do órgão amiloide por meio da avaliação de biomarcadores laboratoriais, como, por exemplo, NT-proBNP, albuminúria, fosfatase alcalina⁴⁷. Biomarcadores cardíacos – NT-proBNP e troponina – desempenham um papel essencial no diagnóstico e na estimativa do prognóstico na amiloidose cardíaca AL, mesmo na ausência de envolvimento cardíaco evidente definido por critérios padrão^{44,48}.

Sherpley et al⁴⁹ conduziram um estudo observacional prospectivo em pacientes em estágio I da Mayo – peptídeo natriurético tipo B N-terminal <332 ng/L, troponina cardíaca de alta sensibilidade <55 ng/L – sem envolvimento cardíaco no ecocardiograma. Todos os pacientes também foram submetidos a RMC, que documentou sinais de amiloidose cardíaca em 28% dos pacientes. Na análise multivariada, o peptídeo natriurético tipo B N-terminal >152 ng/L e o envolvimento cardíaco na RMC foram prognósticos. Nem todos os pacientes com NT-proBNP elevado apresentaram RMC anormal e vice-versa. Os autores consideram que o NT-proBNP pode detectar danos cardíacos por proteotoxicidade da cadeia leve antes da deposição amiloide estrutural (potencialmente detectada por RMC), enquanto alguns pacientes podem apresentar cadeias leves não proteotóxicas, onde as alterações estruturais já são evidentes na RMC. Este estudo, portanto, destaca a importância de combinar a avaliação cardiológica padrão com NT-proBNP e RMC, que desempenham um papel complementar e importante na definição do envolvimento cardíaco.

4.6 Hipertrofia da amiloidose cardíaca e do ventrículo esquerdo

A hipertrofia do VE é certamente uma das características mais reconhecidas da amiloidose cardíaca, embora sua presença seja

compartilhada em outras condições, como cardiomiopatia hipertrófica, doença de Anderson-Fabry e doença cardíaca hipertensiva. Estratégias foram desenvolvidas para detectar amiloidose cardíaca neste contexto. Por exemplo, um estudo de Maurizi et al⁵⁰ inscreveu prospectivamente 343 pacientes, com idade ≥ 40 anos, encaminhados para um centro terciário com diagnóstico ecocardiográfico prévio de cardiomiopatia hipertrófica. Todos foram submetidos a um teste genético de sequência de última geração, dos quais 11 resultaram positivos para uma mutação do gene TTR e 1 para mutação ApoA1.

Entre os pacientes restantes com mutação negativa, os autores avaliaram mais a fundo com análises laboratoriais, cintilografia óssea e biópsia abdominal de gordura aqueles que apresentaram pelo menos uma 'bandeira vermelha' para amiloidose cardíaca, incluindo derrame pericárdico, hipertrofia simétrica do VE ou textura granular brilhante do miocárdio, aumentando assim o número total de diagnósticos de amiloidose cardíaca para 32 pacientes. Os resultados indicaram que prevalência de amiloidose cardíaca aumentou com a idade, variando de 1% nas idades de 40 a 49 anos a 26% acima de 80 anos⁵⁰.

O papel das 'bandeiras vermelhas' ecocardiográficas tem sido amplamente investigado como uma abordagem preferível para o diagnóstico de amiloidose cardíaca. Boldrini et al⁵¹, por exemplo, propuseram uma pontuação ecocardiográfica multiparamétrica com uma precisão diagnóstica muito boa (área sob a curva 0,87, IC de 95%: 0,85–0,90) incluindo espessura relativa da parede, E/e' , TAPSE, deformação longitudinal e 'preservação apical' (definida como deformação longitudinal apical relativa $>1,0$, usando a equação $LS \text{ apical médio} / LS \text{ basal médio} + LS \text{ médio}$), dentro de uma subcoorte de pacientes com hipertrofia do VE e suspeita de amiloidose cardíaca.

Pesquisadores do estudo AC-TIVE⁵², por sua vez, avaliaram a prevalência de amiloidose cardíaca em uma população muito menos selecionada. Na Fase 1, foram analisados mais de 5.000 pacientes consecutivos, com idade ≥ 55 anos, submetidos a ecocardiografia de rotina para investigar a utilidade de 'bandeiras vermelhas' ecocardiográficas na detecção de amiloidose cardíaca entre a população em geral, procurando por ventrículos esquerdos hipertróficos e não dilatados com fração de ejeção preservada em primeiro lugar (compatíveis com amiloidose cardíaca).

Da população inicial do estudo, 1.169 exames eram compatíveis com amiloidose cardíaca e, entre eles, 381 exames sugeriam amiloidose cardíaca, com base na presença de 'bandeiras vermelhas' clínicas ou ecocardiográficas bem conhecidas. Neste contexto, o espessamento do septo interatrial foi a característica ecocardiográfica mais frequente, seguido por derrame pericárdico, padrão de enchimento restritivo do VE, aparência granular brilhante do miocárdio, válvulas atrioventriculares espessadas e padrão de preservação apical após análise de speckle-tracking⁵³.

Na Fase 2 do estudo AC-TIVE¹⁶, foi investigada a prevalência de amiloidose cardíaca entre pacientes com sinais de alerta ecocardiográficos, seguindo o fluxograma diagnóstico convencional para amiloidose cardíaca. Entre os 217 pacientes que concluíram o trabalho de diagnóstico, 62 receberam um diagnóstico final de amiloidose cardíaca, com uma prevalência estimada de quase 29%. As análises estatísticas mostraram que a preservação apical sozinha ou uma combinação de pelo menos dois sinais de alerta teve uma precisão diagnóstica >70%, fornecendo um guia para os médicos prossigam com testes adicionais para amiloidose cardíaca durante a ecocardiografia por qualquer motivo.

A RMC pode desempenhar um papel suplementar na avaliação instrumental da hipertrofia do VE. Além da avaliação morfológica e funcional das paredes miocárdicas, o exame oferece caracterização tecidual medindo T1 nativo e T2 nativo e volume extracelular. Essas três medidas foram comprovadas em outros estudos para adicionar um valor diagnóstico e prognóstico, mesmo na distinção de amiloidose AL e ATTR^{54,55}.

5. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

O padrão ouro para o diagnóstico de amiloidose cardíaca é a demonstração de birrefringência verde-maçã na microscopia de luz polarizada do tecido corado com vermelho Congo. No entanto, técnicas menos invasivas podem ser usadas para aumentar o índice de suspeita desse diagnóstico.

5.1 Biomarcadores séricos

5.1.1 Biomarcadores séricos não específicos

O peptídeo natriurético tipo B (BNP) e o proBNP N-terminal (NT-proBNP) estão elevados em todos os casos de IC, mas podem estar desproporcionalmente altos na amiloidose cardíaca, devido à compressão direta dos cardiomiócitos e ao estresse causado pelo aumento das pressões de enchimento⁵⁶. Por isso, eles podem ser úteis na detecção do envolvimento cardíaco na amiloidose sistêmica ou na avaliação da gravidade da doença. Além disso, as medições seriadas de NT-proBNP auxiliam a avaliação dos resultados prognósticos pós-quimioterapia⁵⁷. A troponina T cardíaca (cTnT), outro indicador confiável de morte de cardiomiócitos, é um indicador prognóstico negativo útil na amiloidose cardíaca AL e ATTR⁵⁸.

5.1.2 Biomarcadores específicos de AL

A detecção de uma gamopatia monoclonal é obtida com o uso de medidas quantitativas de cadeia leve livre (FLC) séricas e urinárias e eletroforese de imunofixação (IFE)⁵⁸. A proporção de cadeias leves livres kappa/lambda deve ser calculada. Uma proporção kappa lambda anormal é <0,26 ou > 1,65 e está presente em mais de 90% dos casos de AL não tratados⁵⁶. É importante ressaltar que FLC e IFE elevados não são

marcadores específicos de AL, pois às vezes são elevados em wtATTR e casos de monogamopatia de significância indeterminada. Por isso, quando há preocupação com essa ambiguidade, testes mais específicos são necessários para determinar a composição do amiloide⁵⁸.

Uma biópsia de medula óssea é recomendada em todos os casos de suspeita de AL, para avaliar a porcentagem de células plasmáticas a fim de descartar mieloma múltiplo e outras causas hematológicas raras de deposição de amiloide⁵⁶. A Mayo Clinic desenvolveu um sistema de estadiamento para AL que incorpora NT-proBNP, troponinas e dFLC, que podem ser usados para avaliação prognóstica⁵⁹.

5.2 Eletrocardiografia

O achado característico do ECG de amiloidose cardíaca são complexos, com QRS de baixa voltagem nas derivações dos membros, com progressão pobre da onda R nas derivações precordiais⁶⁰. Embora útil quando presente, a ausência desse achado não deve aliviar a suspeita de amiloidose cardíaca, pois apenas 40% dos casos com ATTR comprovado por biópsia têm ECGs de baixa voltagem⁶¹. No entanto, a prevalência de ECGs de baixa voltagem depende muito da definição usada – um corte de $\leq 24,5$ mm de amplitude QRS nas derivações dos membros, por exemplo, fornece 80% de especificidade e 58,72% de sensibilidade na detecção de AL com envolvimento cardíaco. Portanto, a utilidade de um ECG de baixa voltagem como uma ferramenta de triagem é limitada por sua baixa sensibilidade⁶².

Apesar da maior infiltração cardíaca de amiloide no ATTR, o achado de baixa voltagem de ECG é muito mais comum em AL⁵⁶. Além disso, pacientes com a mutação Val122Ile são mais propensos a ter um ECG de baixa voltagem do que aqueles com ATTRwt, mas esse achado permanece incomum em ambas as formas de ATTR⁶³. Na realidade, um padrão de pseudoinfarto é o achado de ECG mais comum na amiloidose cardíaca do que baixas voltagens de QRS, sendo mais observado na amiloidose AL do que na ATTR^{63,64}. Os sinais de ECG de infarto com ou sem obstrução coronária são provavelmente resultado da deposição de amiloide nas artérias intramiocárdicas menores e na microcirculação⁶⁰.

Ao contrário dos complexos QRS na amiloidose cardíaca, as ondas P têm voltagem normal, mas são prolongadas com anormalidades morfológicas, indicativas de atraso de condução inter ou intra-atrial secundário à deposição de amiloide⁵⁶. Além disso, a fibrilação atrial (FA) é um achado comum, particularmente em AL e ATTRwt. Outras anormalidades de condução ocorrem, incluindo vários graus de bloqueios atrioventriculares e bloqueios de ramo⁶⁰.

5.3 Ecocardiografia

A amiloidose cardíaca causa espessamento concêntrico da parede biventricular que excede 15 mm, com espessura de parede maior que 18 mm, sendo muito mais comum em ATTR do que em AL⁵⁶. Um achado de aumento

da massa da parede ventricular no contexto de um ECG de baixa voltagem deve levantar suspeita de amiloidose cardíaca, pois o espessamento é devido à infiltração amiloide e não à verdadeira hipertrofia dos cardiomiócitos⁶⁵. Apesar de a ATTRwt causar espessamento estatisticamente significativo da parede ventricular no nível populacional, isso não pode ser usado para diferenciá-lo de ATTRv ou AL individualmente⁶⁶.

É importante ressaltar que a ecogenicidade na amiloidose cardíaca se eleva muito mais do que seria esperado na hipertrofia ventricular, e a textura miocárdica tem uma aparência típica de 'granular brilhante'^{56,60}. O aumento bi-atrial e o espessamento do septo atrial são comuns⁶⁷. Além disso, o átrio pode se tornar um local de formação de trombo (mesmo na ausência de arritmia), como resultado do baixo volume sistólico e de uma superfície endocárdica atrial irregular decorrente de infiltração amiloide⁵⁶.

Outro achado frequente na amiloidose cardíaca é o espessamento do folheto valvar, embora isso seja geralmente leve e de pouca consequência. Caso um marcapasso fosse colocado, os folhetos tricúspides espessados e infiltrados por amiloide poderiam não se moldar ao redor do fio, e mesmo uma pequena quantidade de regurgitação poderia aumentar significativamente as pressões devido a um átrio direito rígido. Ocasionalmente, derrames pleurais ou pericárdicos são observados⁵⁶. No ecocardiograma, a imagem de deformação revela deformação longitudinal prejudicada nos segmentos basal e médio-ventricular, com preservação dos segmentos apicais, o que é característico da amiloidose. Este pode ser um sinal precoce importante, pois se apresenta em um padrão de 'olho de boi', um achado raro em outras cardiomiopatias⁶⁷.

5.4 Ressonância magnética cardíaca

A RMC tem grande utilidade na amiloidose cardíaca, tanto como uma ferramenta de triagem quanto como um novo meio de rastrear a resposta ao tratamento. Conforme observado na RMC, a hipertrofia ventricular esquerda concêntrica é a forma mais comum de remodelação observada na AL, e a hipertrofia septal assimétrica é a mais comum na ATTR⁶⁸. Um achado muito comum é o aumento biatrial desproporcional com espessamento da parede septal atrial, embora isso não seja específico da amiloidose cardíaca⁶⁹.

A deposição de fibrilas amiloides no miocárdio resulta em aumento do volume extracelular, o que é evidenciado pelo realce tardio de gadolínio (LGE). Um padrão subendocárdico difuso de LGE é patognomônico de amiloidose cardíaca, com especificidade de 95%, embora LGE transmural difuso seja mais comum^{69,70}. O LGE transmural difuso, por sua vez, é mais comum em ATTR do que em AL, enquanto um padrão subendocárdico difuso é mais comum em amiloidose AL⁶⁹. O sinal de corações infiltrados por amiloide também não pode ser suprimido com LGE de recuperação sensível à fase⁶⁷.

O T1 nativo é elevado na amiloidose cardíaca, assim como a fração de volume extracelular (VCE) pós-contraste⁶⁷. Considera-se que o VCE seja

um meio mais confiável de quantificação da carga amiloide miocárdica e que pode permitir melhor avaliação prognóstica e rastreamento da resposta ao tratamento⁶⁹.

5.5 Imagem nuclear

A cintilografia com pirofosfato de tecnécio (cintilografia PYP) é um estudo de imagem nuclear, que detecta transtirretina cardíaca e pode ser usada – conjuntamente com outras investigações clínicas – para diagnosticar ATTR⁵⁸. Devido à sua natureza menos invasiva em comparação com biópsias cardíacas, este método é o preferido, embora envolva exposição à radiação ionizante. As varreduras PYP requerem a injeção de um radiotraçador (pirofosfato de tecnécio, conhecido como TC-PYP) na circulação venosa. Outros traçadores, como Tc-DPD e Tc-HMDP, também são usados, mas são menos comuns. Uma vez injetado, o radiotraçador se liga às fibrilas amiloides TTR⁶³.

As varreduras PYP demonstra vantagens sobre outras modalidades de imagem. Primeiro, as varreduras PYP são capazes de detectar fibrilas TTR no coração antes do início da hipertrofia cardíaca e alterações eletrofisiológicas. Isso permite detectar ATTR antes de investigações ecocardiográficas e outras semelhantes que dependem da identificação de alterações estruturais ou de voltagem no coração⁶³.

Segundo, no cenário de razão kappa/lambda sérica normal e eletroforese de imunofixação, a cintilografia pode diferenciar com precisão ATTR de amiloidose cardíaca AL – um feito que não pode ser realizado apenas por ressonância magnética ou ecocardiografia. Por fim, as varreduras PYP são capazes de prognosticar na amiloidose ATTR. Uma razão coração-contralateral (H/CL) de 1,6 ou maior está associada a resultados significativamente piores ao longo de 5 anos⁶¹.

Em um estudo multicêntrico, a cintilografia PYP teve uma sensibilidade de 91% e especificidade de 92% na identificação de amiloidose ATTR⁷¹. No entanto, a sensibilidade da cintilografia é altamente dependente de o paciente ter uma gamopatia monoclonal – que pode estar presente em até 40% dos pacientes com ATTR. No cenário de gamopatia monoclonal de significância desconhecida, a cintilografia não pode ser usada isoladamente para diagnosticar ATTR. Nesses casos, a biópsia miocárdica é necessária para fornecer um diagnóstico de cardiomiopatia ATTR⁶³.

5.6 Biópsia

A biópsia endomiocárdica e a análise histológica são o padrão ouro para identificar amiloidose cardíaca. Porém, as biópsias são invasivas, exigem conhecimento técnico substancial e apresentam um risco de complicação (embora pequeno)⁶³. Para atenuar algumas dessas preocupações, biópsias de gordura abdominal e medula óssea podem ser realizadas. A aspiração por agulha fina da gordura é sensível na detecção de AL sistêmica – sensibilidade de 84% –, mas tem baixa sensibilidade em casos

de ATTRv e ATTRwt, com uma sensibilidade de 45% e 15%, respectivamente⁷².

Isso contrasta fortemente com as biópsias endomiocárdicas com coloração vermelho Congo, que têm uma taxa de sensibilidade e especificidade de 100%. Portanto, uma biópsia negativa de um órgão não afetado não deve descartar um diagnóstico de amiloidose, e outra biópsia deve ser realizada – em caso de suspeita clínica de amiloidose cardíaca, ela deve ser uma biópsia endomiocárdica⁶³.

O diagnóstico de amiloidose é confirmado pela coloração vermelho Congo do tecido afetado, que demonstra uma birrefringência amarelo-esverdeada sob luz polarizada⁶⁰. Histologicamente, o amiloide pode se depositar em um padrão pericelular, uma matéria nodular ou misto. O padrão de deposição na AL, por sua vez, é geralmente uma infiltração pericelular difusa com deposição em pequenos vasos sanguíneos, enquanto o da ATTR é geralmente nodular⁵⁶. Uma vez confirmado o diagnóstico, a proteína amiloide específica pode ser tipada usando espectrometria de massa ou imuno-histoquímica⁶³.

5.7 Testes genéticos

Uma vez que o ATTR tenha sido comprovado, a genotipagem é necessária para discriminar entre o tipo selvagem (ATTRwt) e as variantes hereditárias (ATTRv). Os subtipos de ATTRv demonstram penetrância variável, portanto, um seu diagnóstico não pode ser excluído sem testes genéticos, mesmo na ausência de histórico familiar relevante. A discriminação entre wtATTR e ATTRv é essencial, pois o diagnóstico definitivo de ATTRv permite aconselhamento genético e programas de tratamento específicos⁶³. Por exemplo, a mutação Val122Ile, um subtipo de ATTRv, é altamente agressiva e, portanto, necessita de regimes terapêuticos e de acompanhamento exclusivos⁶¹. O sistema de estadiamento desenvolvido por Grogan et al⁷³ requer discriminação entre ATTRwt e ATTRv. Porém, o sistema de estadiamento de Gillmore et al⁷⁴ classifica o ATTR independentemente de o tipo selvagem ou outras variantes estarem presentes.

6. TRATAMENTO DE COMPLICAÇÕES CARDÍACAS

O tratamento da amiloidose cardíaca se concentra no gerenciamento de complicações cardíacas e na prevenção do agravamento da falência orgânica subjacente. A complicação mais comum encontrada clinicamente é a IC que, normalmente, se apresenta como ICEFp. Estratégias de gerenciamento com medicamentos usuais para insuficiência cardíaca podem ser prejudiciais na CA. Inibidores da ECA/BRAs podem agravar a hipotensão ortostática secundária à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, devido à disfunção autonômica⁷⁵. Os betabloqueadores também podem precipitar a hipotensão, ao diminuírem a frequência cardíaca e a contratilidade. Porém, um estudo demonstrou que os betabloqueadores

podem ser tolerados para o gerenciamento de comorbidades, mesmo na presença de amiloidose cardíaca^{75,76}.

Os bloqueadores dos canais de cálcio estão envolvidos na ligação às fibrilas amiloides, o que pode resultar em citotoxicidade. Se tratado com digoxina, a amiloidose cardíaca já é propensa a arritmias decorrentes da deposição de amiloide no átrio, o que pode aumentar arritmias fatais⁷⁵. O tratamento deve ser feito com diuréticos, que ajudam a aliviar a congestão conforme necessário. Os diuréticos de alça têm sido usados por um longo período na amiloidose cardíaca. Porém, dados sugerem que os antagonistas do receptor de vasopressina podem ser mais adequados para atingir a euvolemia equilibrada e evitar o risco de hipotensão com diuréticos de alça⁷⁷.

Além disso, ensaios de preservação e entrega mostraram o benefício dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 em pacientes com ICEFp na redução de internações e agora estão incorporados no tratamento da doença. Embora faltem estudos específicos sobre pacientes com amiloidose cardíaca, as informações obtidas nesses ensaios podem ser extrapoladas nesta circunstância específica^{78,79}.

A FA é uma complicação conhecida da amiloidose cardíaca, mas, seu tratamento tem sido de interesse recente. Medicamentos de controle de frequência, como betabloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio, são relativamente contraindicados. Estratégias de controle de ritmo podem ser apropriadas, e a amiodarona é o medicamento antiarrítmico de escolha. A cardioversão elétrica também é tentada. Porém, é essencial descartar trombo no AE, e a taxa de recorrência da fibrilação atrial é alta, de 51%, conforme observado em um estudo recente⁸⁰. Um valor semelhante é válido para ablações por cateter, com um estudo demonstrando uma taxa de recorrência de 80% em dois anos⁸¹. A anticoagulação com NOACs é indicada, independentemente da pontuação CHA2DS2-VASc, devido ao risco de formação de trombo na amiloidose cardíaca e ao risco inerente de trombogenicidade, assim como fatores de risco conhecidos⁸².

A doença arterial coronariana (DAC) em pacientes com amiloidose cardíaca apresenta vários problemas em relação ao tratamento. É possível que uma pessoa com DAC possa mascarar os sintomas de amiloidose cardíaca. A cardiomiopatia isquêmica resultando em sintomas de IC pode prolongar o diagnóstico de amiloidose cardíaca. O problema surge quando a terapia médica com betabloqueadores e IECA/BRAS é indicada para cardiomiopatia isquêmica, mas evitada em amiloidose cardíaca⁸³.

Pacientes com DAC de três vasos com amiloidose cardíaca conhecida precisam ser considerados para intervenção coronária percutânea (ICP) versus enxerto de revascularização da artéria coronária (CABG). Os benefícios da CABG sobre a ICP na doença de três vasos com diabetes são tipicamente vistos a longo prazo. A amiloidose cardíaca ATTR tem um prognóstico melhor do que a amiloidose AL. Mas, esse prognóstico é correspondente a cerca de 3 a 5 anos⁸³. Uma decisão que precisa ser abordada é se o risco de curto prazo da CABG supera seus benefícios de

longo prazo, dado que o prognóstico não é prolongado. Bloqueio cardíaco é uma complicação conhecida da CABG, e o risco pode ser muito alto em pacientes com amiloidose cardíaca. Relatos de casos mostraram aumento da morbidade em pacientes com CA submetidos à CABG⁸⁴. Mais estudos sobre a questão de ICP versus CABG em pacientes com amiloidose cardíaca e DAC de três vasos ainda são necessários⁸⁵.

A estenose aórtica (EA) e sua associação com amiloidose cardíaca se tornaram bem conhecidas, com estudos mostrando a incidência de amiloidose cardíaca em pacientes com EA submetidos à substituição valvar tão alta quanto 29%⁸⁶. Ainda não está claro se a amiloidose cardíaca contribui para a EA ou se são independentes e essa relação é atribuída à idade. A deposição de fibrilas amiloides na válvula resultando em EA indica que a amiloidose cardíaca contribui para a EA. Dados sugerem que a combinação de EA-amiloidose cardíaca está associada a uma mortalidade pior em um ano, em comparação com a EA isolada^{87,88}.

O implante de marcapasso é observado com frequência em pacientes com amiloidose cardíaca, que desenvolvem distúrbios de condução. Esses pacientes desenvolvem bradicardia sintomática ou bloqueio atrioventricular de alto grau, gerando dúvidas sobre se o implante de marcapasso pode ou ser considerado uma prevenção primária em indivíduos de alto risco. Existem dados esparsos sobre essa questão. Na tentativa de encontrar uma, Milner et al⁸⁹ avaliaram pacientes encaminhados para transplantes de fígado. Os dados obtidos, no entanto, não sugeriram melhora na mortalidade ou morbidade em pacientes que receberam um implante de marcapasso permanente (PPM) antes do transplante de fígado para profilaxia. No estudo de Porcari et al⁹⁰, foi observado que 8,9% dos pacientes com diagnóstico de amiloidose cardíaca precisaram de implante de PPM dentro de 3 anos do diagnóstico. Até que mais dados estejam disponíveis, é razoável reservar a colocação do marcapasso para prevenção secundária.

A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) foi previamente sugerida para pacientes que apresentam uma carga de ritmo alto e estão passando por uma implantação de marcapasso. Normalmente, a TRC indicada para pacientes com FEVE <35% com bloqueio de ramo esquerdo e QRS >150 ms e teoricamente, desempenha um papel na amiloidose cardíaca. A terapia também pode ser indicada nos casos de cardiomiopatias infiltrativas, em que a estimulação do VD leva à disfunção sistólica do VE, e quando o bloqueio de condução AV está associado à disfunção do VE. Dados sobre a TRC em pacientes com amiloidose cardíaca ainda são necessários. Um estudo sobre eventos cardiovasculares e resultados após implantação de TRC em pacientes com amiloidose cardíaca não mostrou nenhum benefício, sugerindo uma associação a sintomas de IC agravados e hospitalização. Comparado à cardiomiopatia dilatada, a TRC teve taxas de resposta muito mais baixas em pacientes com amiloidose cardíaca⁹¹.

O desfibrilador cardíaco implantável (CDI), por sua vez, tem um papel na prevenção primária de morte súbita cardíaca (MSC) em pacientes com

FEVE <35%. A dissociação eletromecânica é provavelmente a causa por trás da MSC na amiloidose cardíaca. A colocação do CDI é recomendada na amiloidose cardíaca, para prevenção secundária após o paciente desenvolver taquicardia ventricular sustentada⁹². Porém, seu papel na prevenção primária de MSC em pacientes com amiloidose cardíaca ainda não está estabelecido⁹³.

Relatos de casos geraram novas discussões sobre o assunto. Pacientes com amiloidose cardíaca que desenvolvem taquicardia ventricular não sustentada podem não se qualificar para a colocação do CDI, mas se qualificam para um estudo eletrofisiológico (EPS) para identificar uma área potencial do substrato arritmogênico para taquicardia ventricular. Mais estudos são necessários para estratificação de risco e estabelecimento de diretrizes sobre o CDI primário nesses pacientes⁹⁴.

O transplante cardíaco tem sido realizado há décadas em pacientes com amiloidose cardíaca, particularmente amiloidose AL. Mas, os resultados não foram favoráveis anteriormente. Isso foi secundário ao envolvimento extracardíaco e às limitações das opções de quimioterapia. Com o advento da quimioterapia avançada, administrada mesmo após o transplante cardíaco, e de melhores técnicas de diagnóstico, permitindo a detecção extracardíaca, os candidatos adequados para transplante cardíaco estão sendo selecionados, com o objetivo de obterem melhores resultados⁹⁵.

O suporte circulatório mecânico (SCM) ainda não foi estudado adequadamente na amiloidose cardíaca. Sendo uma cardiomiopatia restritiva, implantar dispositivos de assistência em amiloidose cardíaca com pequenas cavidades cardíacas é desafiador. Se dispositivos de assistência ventricular esquerda seletivos forem colocados, isso aumenta o risco de insuficiência cardíaca do lado direito. Considerando que pacientes com amiloidose cardíaca estão em terapia imunossupressora ativa, o risco de infecção também precisa ser considerado. Apesar desses fatores, existem dados que sugerem um papel do SCM em pacientes com diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo >46 mm. Mesmo se realizado como uma ponte para o transplante, o SCM está associado a aumento da sobrevida⁹⁶.

7. TRATAMENTO MODIFICADOR DA DOENÇA

A amiloidose AL é tratada com vários agentes quimioterápicos. O melfalano oral com esteroides tem sido usado no tratamento de longo prazo. O transplante autólogo de células-tronco e o melfalano se tornaram o pilar do tratamento na década de 1990 e se mantiveram como opções de tratamento robustas. Porém, a introdução de inibidores de proteassoma revolucionou o tratamento da amiloidose AL com o agente enteral bortezomibe⁹⁷. Em um estudo, o bortezomibe demonstrou ter uma resposta hematológica significativa e melhorou a sobrevida⁹⁸. Vários regimes foram estudados, mas nenhum deles é considerado superior aos demais⁹⁹. Terapias mais com agentes de anticorpos monoclonais IgG humanos anti-CD38 daratumumabe

e isatuximabe estão sob investigação, com dados mostrando melhores resultados no curto prazo¹⁰⁰.

As terapias de amiloidose ATTR, por sua vez, visam dois mecanismos. Um é silenciar o gene TTR, e o outro é estabilizar os tetrâmeros TTR, impedindo-os de formar monômeros e, assim, constituir fibrilas amiloides. O estabilizador TTR inclui tafamidis e diflunisal, mostrando dados promissores com resultados de longo prazo¹⁰¹. Pacientes com amiloidose cardíaca ATTR tratados com tafamidis tiveram redução de hospitalizações e de tempo de internação¹⁰². A barreira mais significativa para que o tafamidis seja amplamente utilizado é sua relação custo-eficácia. Considera-se que o custo de produção do tafamidis precise ser reduzido em >90% para que seja custo-efetivo^{103,104}.

A terapia de silenciador de genes com Patisiran foi estudada em ATTRv e mostrou melhora significativa nos sintomas neurológicos em pacientes com amiloidose ATTRv após transplante de fígado¹⁰⁵. Outro medicamento silenciador de genes, Inotersen, mostrou melhora semelhante¹⁰⁶. Muitos pacientes com amiloidose ATTRv podem ter um fenótipo misto de cardiomiopatia e polineuropatia e ser considerados para terapias estabilizadoras de TTR ou silenciadoras de genes. A prática e as diretrizes recomendam selecionar medicamentos com base na predominância do fenótipo cardíaco ou neurológico. Porém, os dados para apoiar essa abordagem são inconclusivos. Devido ao seu mecanismo de ação, os medicamentos silenciadores de genes podem ser ainda mais eficazes do que os medicamentos estabilizadores de TTR no tratamento de amiloidose cardíaca ATTR^{105,106}.

REFERÊNCIAS

1. Lachmann HJ, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;6:214-20.
2. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN et al. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid*. 2014;2:221-4.
3. Fontana M, Banypersad SM, Treibel TA et al. Differential myocyte responses in patients with cardiac transthyretin amyloidosis and light-chain amyloidosis: a cardiac MR imaging study. *Radiology*. 2015; 277:388-97.
4. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*. 2005;112:2047-60.
5. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120:1203-12 .

6. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2012;126:1286-300.
7. Fontana M, Banyersad SM, Treibel TA et al. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis . *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:157-65 .
8. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133:2404-12.
9. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000098.
10. Connors LH, Lim A, Prokaeva T, Roskens VA, Costello CE. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid*. 2003;10:160-84.
11. Merlini G, Westermark P. The systemic amyloidoses: clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies. *J Intern Med*. 2004;255:159-78 .
12. Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ et al. Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. *Eur Heart J*. 2012;33:1120-7.
13. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain*. 1952;75:408-27.
14. Connors LH, Prokaeva T, Lim A et al. Cardiac amyloidosis in African Americans: comparison of clinical and laboratory features of transthyretin V122I amyloidosis and immunoglobulin light chain amyloidosis. *Am Heart J*. 2009;158:607-14.
15. Sueyoshi T, Ueda M, Jono H, Irie H, Sei A, Ide J, et al. Wild-type transthyretin derived amyloidosis in various ligaments and tendons. *Hum Pathol*. 2011;42(9):1259–64.
16. Al Yaseen M, Al Zahid H, Al-Haroon S. Amyloid deposits in the ligamentum flavum related to lumbar spinal canal stenosis and lumbar disc degeneration. *Cureus*. 2022;14(6):e26221.
17. Geller HI, Singh A, Alexander KM, Mirto TM, Falk RH. Association between ruptured distal biceps tendon and wild-type transthyretin cardiac amyloidosis. *JAMA*. 2017;318(10):962–3.

18. Perfetto F, Zampieri M, Bandini G, Fedi R, Tarquini R, Santi R, et al. Transthyretin cardiac amyloidosis: a cardio-orthopedic disease. *Biomedicines*. 2022;10(12):3226.
19. Milandri A, Farioli A, Gagliardi C, Longhi S, Salvi F, Curti S, et al. Carpal tunnel syndrome in cardiac amyloidosis: implications for early diagnosis and prognostic role across the spectrum of aetiologies. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(3):507–15.
20. Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, Donnelly JP, Phelan D, Jaber WA, et al. Tenosynovial and cardiac amyloidosis in patients undergoing carpal tunnel release. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(17):2040–50.
21. Fosbøl EL, Rørth R, Leicht BP, Schou M, Maurer MS, Kristensen SL, et al. Association of carpal tunnel syndrome with amyloidosis, heart failure, and adverse cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):15–23.
22. Westin OM, Butt JH, Gustafsson F, Køber L, Vinther M, Maurer MS, et al. Carpal tunnel syndrome in patients who underwent pacemaker implantation and relation to amyloidosis, heart failure, and mortality. *Am J Cardiol*. 2022;177:121–7.
23. Westin O, Fosbøl EL, Maurer MS, Leicht BP, Hasbak P, Mylin AK, et al. Screening for cardiac amyloidosis 5 to 15 years after surgery for bilateral carpal tunnel syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(10):967–77.
24. Rubin J, Alvarez J, Teruya S, Castano A, Lehman RA, Weidenbaum M, et al. Hip and knee arthroplasty are common among patients with transthyretin cardiac amyloidosis, occurring years before cardiac amyloid diagnosis: can we identify affected patients earlier? *Amyloid*. 2017;24(4):226–30.
25. Rapezzi C, Giannini F, Campo G. Aortic stenosis, transcatheter aortic valve replacement and transthyretin cardiac amyloidosis: are we progressively unraveling the tangle? *Eur J Heart Fail*. 2021;23(2):259–63.
26. Nitsche C, Scully PR, Patel KP, Kammerlander AA, Koschutnik M, Dona C, et al. Prevalence and outcomes of concomitant aortic stenosis and cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(2):128–39.
27. Fabbri G, Serenelli M, Cantone A, Sanguetoli F, Rapezzi C. Transthyretin amyloidosis in aortic stenosis: clinical and therapeutic implications. *Eur Heart J Suppl*. 2021;23(Suppl E):E128–32.
28. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, Castelletti S, White SK, Scully PR, et al. Occult transthyretin cardiac amyloid in severe calcific aortic stenosis:

prevalence and prognosis in patients undergoing surgical aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(8):e005066.

29. Longhi S, Lorenzini M, Gagliardi C, Milandri A, Marzocchi A, Marrozzini C, et al. Coexistence of degenerative aortic stenosis and wild-type transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(3):325–7.

30. Rosenblum H, Masri A, Narotsky DL, Goldsmith J, Hamid N, Hahn RT, et al. Unveiling outcomes in coexisting severe aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(2):250–8.

31. Scully PR, Patel KP, Saberwal B, Klotz E, Augusto JB, Thornton GD, et al. Identifying cardiac amyloid in aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(10):2177–89.

32. Aimo A, Merlo M, Porcari A, Georgiopoulos G, Pagura L, Vergaro G, et al. Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(12):2342–51.

33. Longhi S, Guidalotti PL, Quarta CC, Gagliardi C, Milandri A, Lorenzini M, et al. Identification of TTR-related subclinical amyloidosis with 99mTc-DPD scintigraphy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(5):531–2.

34. Mohamed-Salem L, Santos-Mateo JJ, Sanchez-Serna J, Hernández-Vicente Á, Reyes-Marle R, Castellón Sánchez MI, et al. Prevalence of wild type ATTR assessed as myocardial uptake in bone scan in the elderly population. *Int J Cardiol*. 2018;270:192–6.

35. Cuscaden C, Ramsay SC, Prasad S, Goodwin B, Smith J. Estimation of prevalence of transthyretin (ATTR) cardiac amyloidosis in an Australian subpopulation using bone scans with echocardiography and clinical correlation. *J Nucl Cardiol*. 2021;28(6):2845–56.

36. Clark KAA, Velazquez EJ. Heart failure with preserved ejection fraction: time for a reset. *JAMA*. 2020;324(15):1506–8.

37. Del Buono MG, Iannaccone G, Scacciavillani R, Carbone S, Camilli M, Niccoli G, et al. Heart failure with preserved ejection fraction diagnosis and treatment: an updated review of the evidence. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(5):570–84.

38. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, Dogan A, Grogan DR, Dunlay SM, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):113–22.

39. 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*. 2015;36(38):2585–94.
40. Bennani Smires Y, Victor G, Ribes D, Berry M, Cognet T, Méjean S, et al. Pilot study for left ventricular imaging phenotype of patients over 65 years old with heart failure and preserved ejection fraction: the high prevalence of amyloid cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32(9):1403–13.
41. Lindmark K, Pilebro B, Sundström T, Lindqvist P. Prevalence of wild type transthyretin cardiac amyloidosis in a heart failure clinic. *ESC Heart Fail*. 2021;8(1):745–9.
42. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357.
43. Gillmore JD, Wechalekar A, Bird J, Cavenagh J, Hawkins S, Kazmi M, et al. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. *Br J Haematol*. 2015;168(2):207–18.
44. Grogan M, Dispenzieri A. Natural history and therapy of AL cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):155–62.
45. 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 European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(4):512–26.
46. Bonderman D, Pölzl G, Ablasser K, Agis H, Aschauer S, Auer-Grumbach M, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: an interdisciplinary consensus statement. *Wien Klin Wochenschr*. 2020;132(23-24):742–61.
47. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. [Internet]. 2020. Disponível em: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/136/23/2620/1791826/bloodbld2020006913c.pdf>
48. Muchtar E, Buadi FK, Dispenzieri A, Gertz MA. Immunoglobulin light-chain amyloidosis: from basics to new developments in diagnosis, prognosis and therapy. *Acta Haematol*. 2016;135:172–90.
49. Sharpley FA, Fontana M, Martinez-Naharro A, Manwani R, Mahmood S, Sachchithanantham S, et al. Cardiac biomarkers are prognostic in systemic light chain amyloidosis with no cardiac involvement by standard criteria. *Haematologica*. 2020;105(5):1405–13.

50. Maurizi N, Rella V, Fumagalli C, Salerno S, Castelletti S, Dagradi F, et al. Prevalence of cardiac amyloidosis among adult patients referred to tertiary centres with an initial diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2020;300:191–5.
51. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, Restrepo-Cordoba MA, Lopez-Sainz A, Giannoni A, et al. Multiparametric echocardiography scores for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(4):909–20.
52. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart.* 2012;98(19):1442–8.
53. Merlo M, Pagura L, Porcari A, Cameli M, Vergaro G, Musumeci B, et al. Unmasking the prevalence of amyloid cardiomyopathy in the real world: results from phase 2 of the AC-TIVE study, an Italian nationwide survey. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(8):1377–86.
54. Briasoulis A, Lama N, Rempakos A, Theodorakakou F, Stamatelopoulos K, Dimopoulos MA, et al. Diagnostic and prognostic value of non-LGE cardiac magnetic resonance parameters in cardiac amyloidosis. *Curr Probl Cardiol.* 2022;48(4):101573.
55. Rosa SA, Thomas B, Pieroni M, Maurizi N, Zampieri M, Cappelli F, et al. Role of cardiovascular magnetic resonance in the clinical evaluation of left ventricular hypertrophy: a 360° panorama. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2022;1–17. [Internet]. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10554-022-02774-x>
56. Falk R, Alexander K, Liao R, Dorbala S. AL (light-chain) cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(12):1323-1341.
57. Bhogal S, Ladia V, Sitwala P, et al. Cardiac amyloidosis: an updated review with emphasis on diagnosis and future directions. *Curr Probl Cardiol.* 2018;43(1):10-34.
58. Kyriakou P, Mouselimis D, Tsarouchas A, et al. Diagnosis of cardiac amyloidosis: a systematic review on the role of imaging and biomarkers. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):221.
59. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):989-995.

60. Hassan W, Al-Sergani H, Mourad W, et al. Amyloid heart disease. New frontiers and insights in pathophysiology, diagnosis, and management. *Tex Heart Inst J*. 2005;32(2):178-184.
61. Kittleson M, Maurer M, Ambardekar A, et al. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(1):e7-e22.
62. Mussinelli R, Salinaro F, Alogna A, et al. Diagnostic and prognostic value of low QRS voltages in cardiac AL amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013;18(3):271-280.
63. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):161-172.
64. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart*. 2011;97:75-84.
65. Gertz M, Adams D, Ando Y, et al. Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Fam Pract*. 2020;21(1):198.
66. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2014;129(18):1840-1849.
67. Kristen AV. Amyloid cardiomyopathy. *Kardiale Manifestation Bei Amyloidosen Herz*. 2020;45(3):267-271.
68. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, et al. Magnetic resonance in transthyretin cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70 (4):466-477.
69. Carvalho FP, Erthal F, Azevedo CF. The role of cardiac MR imaging in the assessment of patients with cardiac amyloidosis. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2019;27(3):453-463.
70. Di Giovanni B, Gustafson D, Delgado DH. Amyloid transthyretin cardiac amyloidosis: diagnosis and management. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019;17(9):673-681.
71. Castano A, Haq M, Narotsky D, et al. Multicenter study of planar technetium 99m pyrophosphate cardiac imaging. *JAMA Cardiol*. 2016;1(8):880.

72. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J.* 2017;1905–1908:38.
73. Grogan M, Scott C, Kyle R, et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(10):1014-1020.
74. Gillmore J, Damy T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J.* 2017;39(30):2799-2806.
75. Griffin JM, Rosenthal JL, Grodin JL, et al.: ATTR Amyloidosis: Current and Emerging Management Strategies. *JACC CardioOncol.* 2021; 3(4): 488–505.
76. Tini G, Cappelli F, Biagini E, et al.: Current patterns of beta-blocker prescription in cardiac amyloidosis: an Italian nationwide survey. *ESC Heart Fail.* 2021; 8(4): 3369–3374.
77. Jujo K, Saito K, Ishida I, et al.: Randomized pilot trial comparing tolvaptan with furosemide on renal and neurohumoral effects in acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2016; 3(3): 177–188.
78. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al.: Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385(16): 1451–1461.
79. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al.: Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 2022; 387(12): 1089–1098.
80. Touboul O, Algalarrondo V, Oghina S, et al.: Electrical cardioversion of atrial arrhythmias with cardiac amyloidosis in the era of direct oral anticoagulants. *ESC Heart Fail.* July 2022; 9: 3556–3564.
81. Black-Maier E, Rehorn M, Loungani R, et al.: Catheter ablation of atrial fibrillation in cardiac amyloidosis. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2020; 43(9): 913–921.
82. Papathanasiou M, Jakstaite A, Oubari S, et al.: Clinical features and predictors of atrial fibrillation in patients with light-chain or transthyretin cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail.* 2022; 9(3): 1740–1748.
83. Wang R, Serruys PW, Gao C, et al.: Ten-year all-cause death after percutaneous or surgical revascularization in diabetic patients with complex coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2021; 43(1): 56–67.

84. Singh V, Tiemeier A, Malhotra S: Coexistence of cardiac amyloidosis with coronary artery disease and the challenges in medical management. *J. Nucl. Cardiol.* 2019; 26(3): 790–796.
85. Raval M, Siddiq S: Clinical challenges in the management of cardiac amyloidosis complicating aortic stenosis and coronary artery disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 9.
86. Bokhari S, Gupta R: Aging, Aortic Stenosis, and Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JACC CardioOncol.* 2021; 3(4): 577–579.
87. Ho JSY, Kor Q, Kong WKF, et al.: Prevalence and outcomes of concomitant cardiac amyloidosis and aortic stenosis: A systematic review and meta-analysis. *Hell. J. Cardiol.* 2022; 64: 67–76.
88. Cannata F, Chiarito M, Pinto G, et al. : Transcatheter aortic valve replacement in aortic stenosis and cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* June 2022; 9: 3188–3197.
89. Milner J, Teixeira RN, Marinho AV, et al. : Pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy: when and for whom? *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2019; 55(2): 207–211.
90. Porcari A, Rossi M, Cappelli F, et al.: Incidence and risk factors for pacemaker implantation in light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur. J. Heart Fail.* 2022; 24(7): 1227–1236.
91. Fischer K, Lellouche N, Damy T, et al.: Cardiovascular outcomes after cardiac resynchronization therapy in cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail.* 2022; 9(1): 740–750.
92. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Europace.* August 2015; 17: 1601–1687.
93. Lin G, Dispenzieri A, Kyle R, et al.: Implantable Cardioverter Defibrillators in Patients with Cardiac Amyloidosis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2013; 24(7): 793–798.
94. Liżewska-Springer A, Królak T, Dorniak K, et al.: Right Ventricular Endocardial Mapping and a Potential Arrhythmogenic Substrate in Cardiac Amyloidosis—Role of ICD. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021; 18(21): 11631.
95. Witteles RM: Cardiac Transplantation and Mechanical Circulatory Support in Amyloidosis. *JACC CardioOncol.* 2021; 3(4): 516–521.

96. Kittleson MM, Cole RM, Patel J, et al.: Mechanical circulatory support for cardiac amyloidosis. *Clin. Transpl.* 2019; 33(10): e13663.
97. Bianchi G, Zhang Y, Comenzo RL: AL Amyloidosis: Current Chemotherapy and Immune Therapy Treatment Strategies. *JACC CardioOncol.* 2021; 3(4): 467–487.
98. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, et al.: Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38(28): 3252–3260.
99. Hur JY, Yoon SE, Kim D, et al. Outcomes of bortezomib combination chemotherapies in autologous stem cell transplantation-ineligible patients with AL amyloidosis. *Blood Res.* 2021; 56(4): 266–278.
100. Trachtenberg B: Future Directions in Cardiac Amyloidosis. *Methodist Debaque Cardiovasc. J.* 2022; 18(2): 73–77.
101. Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, et al.: Long-term survival with tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Circ. Heart Fail.* 2022; 15(1): e008193.
102. Rozenbaum MH, Tran D, Bhambri R, et al.: Annual cardiovascular-related hospitalization days avoided with tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2022; 22(4): 445–450.
103. Rozenbaum MH, Garcia A, Grima D, et al.: Health impact of tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy patients: an analysis from the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and the open-label long-term extension studies. *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes.* 2022; 8(5): 529–538.
104. Stern LK, Patel J: Cardiac amyloidosis treatment. *Methodist Debaque Cardiovasc. J.* 2022; 18(2): 59–72.
105. Schmidt HH, Wixner J, Planté-Bordeneuve V, et al. : Patisiran treatment in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy after liver transplantation. *Am. J. Transplant.* 2022; 22(6): 1646–1657.
106. Yarlal A, Lovley A, McCausland K, et al.: Early Data on Long-term Impact of Inotersen on Quality-of-Life in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis Polyneuropathy: Open- Label Extension of NEURO-TTR. *Neurol. Ther.* 2021; 10(2): 865–886.