

# CARDIOLOGIA

## TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XXI

### Capítulo 11

## NOVAS TERAPIAS NO TRATAMENTO DE AMILOIDOSE CARDÍACA

GEOVANA CERESÉR DOS SANTOS<sup>1</sup>  
MARIA LAURA ZSCHORNACK STRELOW<sup>1</sup>  
GABRIELA CARMINATI LINO<sup>1</sup>  
MARCELO DE CARVALHO PEIXOTO<sup>1</sup>  
LORENNALIMA REGUEIRA COSTA<sup>1</sup>  
MILENA HARTMANN<sup>1</sup>  
FERNANDA CARLOS VELASCO<sup>1</sup>

1. Discente – Medicina da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS).

*Palavras-chave*  
*Amiloidose Cardíaca; Tratamento; Novas Terapias.*

DOI

10.59290/978-65-6029-248-2.11

EDITORA  
**P PASTEUR**

## INTRODUÇÃO

A amiloidose cardíaca (AC) é uma condição clínica resultante do depósito extracelular de proteínas mal conformadas, conhecidas como fibrilas amiloides, no tecido miocárdico. Esse acúmulo progressivo compromete a estrutura e a função cardíaca, levando a uma fisiopatologia de padrão restritivo, frequentemente manifestada como insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), distúrbio de condução elétrica e, em estágios avançados, risco aumentado de morte súbita.

Cerca de 95% dos casos de AC são atribuídos a dois precursores proteicos principais: as cadeias leves de imunoglobulinas (AL), produzidas por células de mieloma múltiplo ou outras neoplasias plasmocitárias, e a transtirretina (TTR), cuja a deposição é subdividida em “*wild-type*” (ATTRwt), associada ao envelhecimento, ou como variante hereditária (ATTRv), decorrente de mutações no gene TTR. Outras formas, como a amiloidose AA, relacionada a processos inflamatórios crônicos, raramente comprometem o tecido cardíaco.

A forma AL caracteriza-se por progressão rápida e elevada taxa de mortalidade na ausência de tratamento precoce, enquanto a ATTR, embora menos agressiva, também compromete significativamente a função cardíaca.

Tradicionalmente, o tratamento da AC era limitado: nas formas AL, utilizava-se quimioterapia citotóxica para erradicar o clone produtor de cadeias leves, e na ATTR, o tratamento era com medidas de suporte e no manejo sintomático. Esse cenário começou a mudar com o aprofundamento do entendimento molecular da doença.

Nos últimos anos, os avanços terapêuticos transformaram a abordagem da amiloidose cardíaca. O desenvolvimento de estabilizadores da

TTR, como o tafamidis, agentes de silenciamento gênico, terapias de edição genética e imunoterapias dirigidas às fibrilas amiloides, tem ampliado as opções terapêuticas disponíveis para combater o curso natural da doença. Assim, essas estratégias visam não apenas interromper a produção ou deposição de proteínas amiloides, mas também promover a estabilidade proteica e, potencialmente, a regressão do material já acumulado.

Apesar desses avanços, persistem desafios relevantes, como a necessidade de diagnóstico precoce, o manejo das formas avançadas com dano miocárdico estabelecido e o alto custo de novas terapias, que dificultam o acesso amplo e equitativo. Nesse contexto, este capítulo tem como objetivo discutir as novas abordagens terapêuticas para amiloidose cardíaca, detalhando mecanismos de ação, evidências clínicas disponíveis e perspectivas futuras no tratamento dessa condição de alta complexidade e impacto clínico.

## MÉTODO

Conduziu-se uma revisão integrativa de literatura com base na análise de bibliografia especializada e artigos científicos, em língua inglesa e portuguesa, provenientes das bases de dados da American Heart Association, American College of Cardiology e da Sociedade Brasileira de Cardiologia. As palavras-chave empregadas na busca foram “amiloidose cardíaca”, “amiloidose TTR”, “amiloidose AL” e “tafamidis”.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Fisiopatologia da amiloidose cardíaca

A amiloidose sistêmica resulta da deposição tecidual de agregados proteicos fibrilares e in-

solúveis em diferentes órgãos, incluindo o coração, levando a disfunção orgânica. Essas proteínas, que normalmente são solúveis, passam a se agregar patologicamente após sofrerem mau dobramento e instabilidade funcional. Entre os mais de 30 tipos de proteínas amiloidogênicas descritas, cinco podem acometer o coração, sendo duas delas responsáveis por 95% dos casos de amiloidose cardíaca, a cadeia leve de imunoglobulina (AL) e a transtirretina (ATTR), essa tanto na sua forma selvagem ou *wild type* ATTRwt) quanto variante ou hereditária (ATTRv) (SIMÕES *et al.*, 2021).

No caso da forma AL, a cadeia leve amiloidogênica normalmente se origina de plasmócitos, mas pode se originar de linfócitos B anormais, caracterizando uma doença hematológica clonal e neoplásica. Essas cadeias leves se agregam e formam fibrilas amieloides que se depositam no miocárdio. Além disso, apresentam toxicidade direta ao miocárdio, por promoverem disfunções lisossômicas, defeito na autofagia, produção de espécies reativas de oxigênio, alterações mitocôndrias e morte celular. Na forma ATTR, a proteína envolvida é a transtirretina (TTR), a qual é composta por quatro monômeros, que circulam como um tetrâmetro. O processo patológico começa com a dissociação do tetrâmetro em monômeros instáveis, os quais se dobram de forma anômala e formam agregados fibrilares. As formas da ATTR podem ser hereditária (ATTRv), causada por mutações genéticas do gene TTR que tornam a TTR instável, ou selvagem (ATTRwt), na qual a sequência de aminoácidos é normal, entretanto, não está totalmente esclarecido o processo em que a proteína selvagem se torna instável e o envelhecimento parece estar envolvido na fisiopatologia da doença (SIMÕES *et al.*, 2021).

Em relação ao impacto na estrutura e na função cardíaca, as fibrilas amiloides se infiltram

na matriz extracelular cardíaca, levando ao aumento progressivo da espessura das paredes ventriculares e da rigidez da câmara, interrompendo o comprometimento da função diastólica, resultando em uma insuficiência cardíaca com fisiologia restritiva. A função sistólica também se encontra comprometida, geralmente evidenciada por uma tensão longitudinal anormal, mesmo na presença de uma fração de ejeção normal, que pode permanecer preservada até os estágios mais avançados da doença. A rigidez aumentada da câmara ventricular compromete a função diastólica, levando à insuficiência cardíaca, sendo a manifestação clínica mais frequente, com fração de ejeção preservada (ICFEP). À medida em que a doença progride, pode haver comprometimento da função sistólica. Ainda, pode ocorrer a infiltração amiloide, que pode comprometer o sistema de condução cardíaco desde as fases iniciais da doença, levando a graus variados de bloqueio atrioventricular e podendo resultar em bradicardia de alto risco, com necessidade de implante de marca passo. Depósitos também podem ocorrer nas válvulas cardíacas, mas geralmente não causam disfunções significativas, e nas estruturas do sistema de condução, predispondo bloqueios atrioventriculares e arritmias como fibrilação atrial. Em estágios avançados, pode haver sinais de insuficiência cardíaca direita (SIMÕES *et al.*, 2021).

É necessário ressaltar as diferenças entre as formas AL e ATTR na cardiopatia, pois elas diferem significativamente entre si. A forma AL é mais agressiva em relação aos outros subtipos, com evolução rápida e envolvimento multissistêmico e acomete principalmente pessoas acima de 60 anos com uma leve predominância no sexo masculino. Em relação ao seu quadro clínico, ela pode causar macroglossia, púrpura periorbitária, proteinúria, síndrome do túnel do carpo, neuropatia sensitivo-autonômica e

ICFEP. O diagnóstico tardio contribui para alta mortalidade nos primeiros 6 a 12 meses devido a complicações da cardiopatia avançada. Por outro lado, a amiloidose ATTR tem avanço mais lento. A forma selvagem, ATTRwt, acomete predominantemente homens acima dos 70 anos e tem sobrevida estimada de 3,6 anos. Normalmente se manifesta como ICFEP, mas é comum apresentar aspectos clínicos previamente, como síndrome do túnel do carpo e ruptura espontânea do tendão do bíceps. A forma hereditária, ATTRv, apresenta variações clínicas que variam dependendo do genótipo, podendo causar quadro neurológico, cardíaco ou misto. O prognóstico depende da mutação, sendo as mais frequentes a Val122Ile em afrodescendentes americanos e Val30Met em Portugueses (SIMÕES *et al.*, 2021).

### **Panoramas das terapias convencionais**

Historicamente, o tratamento clássico da amiloidose cardíaca, especialmente da amiloidose por cadeias leves (AL), cuja produção da cadeia leve das imunoglobulinas é exacerbada, baseava-se em esquemas derivados do manejo do mieloma múltiplo com quimioterapia citotóxica. O principal objetivo dessas terapias, além do controle de sintomas, era a supressão, ou até erradicação, do clone de plasmócitos anormal responsável pela produção de cadeias leves monoclonais tóxicas que formam os depósitos amiloides, visando rápida redução dos níveis de cadeias leves, idealmente a valores normais (SIMÕES *et al.*, 2021). Um dos regimes clássicos, no caso da amiloidose AL incluía altas doses de quimioterápicos citotóxicos como o melfalano precedendo o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (KITTLESON *et al.*, 2023). Esta abordagem mostrou benefícios substanciais em sobrevida, com estudos em pacientes selecionados e tratados precocemente demonstrando resposta hematológica em 89%

dos selecionados, sendo 39% de resposta completa, e uma sobrevida de 50% de 15 anos (SIMÕES *et al.*, 2021). Com o avanço do tempo, esquemas mais modernos utilizaram a combinação de melfalano e dexametasona, posteriormente associados com agentes como bortezomibe e ciclofosfamida, também apresentando melhora na sobrevida (SIMÕES *et al.*, 2021; KITTLESON *et al.*, 2023).

Contudo, essas terapias apresentam diversas limitações. Apenas cerca de 20% dos pacientes são inicialmente elegíveis para TCTH, uma vez que a toxicidade associada à quimioterapia impõe riscos elevados, especialmente em pacientes com comprometimento cardíaco avançado ou em que há comprometimento de mais de um órgão (SIMÕES *et al.*, 2021; KITTLESON *et al.*, 2023). Em relação à quimioterapia convencional, esquemas como o CyBORd (ciclofosfamida, bortezomibe e dexametasona) demonstraram taxas de resposta hematológica superiores a 80% em estudos clínicos, sendo mais adequados para esses pacientes inaptos ao transplante (SIMÕES *et al.*, 2021).

Para a amiloidose por transtirretina (ATTR), tanto na forma selvagem (ATTRwt) quanto na variante hereditária (ATTRv), as abordagens tradicionais eram predominantemente baseadas em manejo sintomático. A conduta consistia em tratar a insuficiência cardíaca com diuréticos e controlar sintomas de arritmia, mas sem terapias específicas direcionadas à causa da doença (SIMÕES *et al.*, 2021).

Em casos mais graves, sobretudo na amiloidose ATTRv, com manifestações neuropáticas, considerava-se o transplante hepático, a fim de remover a fonte principal de produção da transtirretina mutada e interromper a progressão da doença, porém, observou-se que, mesmo após o procedimento, a deposição de TTR no miocárdio podia continuar, provavelmente devido à

presença de fibrilas já acumuladas que promoviam a deposição adicional da TTR selvagem, especialmente no coração. Essa constatação evidenciou uma limitação importante da abordagem: a progressão da cardiopatia mesmo após o transplante hepático isolado (SIMÕES *et al.*, 2021).

Desse modo, as terapias quimioterápicas convencionais também apresentam importantes limitações no contexto da amiloidose cardíaca, em particular da AL. A toxicidade elevada dos esquemas quimioterápicos citotóxicos representa um obstáculo considerável à sua aplicabilidade clínica. Pacientes com cardiomiopatia avançada frequentemente não toleram a agressividade desses esquemas, apresentando piora clínica e mortalidade precoce mesmo com início rápido do tratamento. Estima-se que, sem intervenção, a mediana de sobrevida dos pacientes com amiloidose AL e acometimento cardíaco possa ser inferior a seis meses (SIMÕES *et al.*, 2021).

Além disso, mesmo entre aqueles que alcançam resposta hematológica, a melhora clínica nem sempre é imediata ou garantida. A queda dos níveis de NT-proBNP, biomarcador indireto de resposta cardíaca, pode levar meses para ocorrer após a supressão clonal eficaz, o que posterga a percepção de melhora funcional (SIMÕES *et al.*, 2021).

Outro desafio do manejo tradicional da amiloidose AL é a seleta elegibilidade para transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Essa estratégia, embora associada a bons e duradouros resultados em pacientes cuidadosamente selecionados, é contraindicada em casos de insuficiência cardíaca descompensada, disfunção renal significativa ou idade avançada com baixa reserva funcional, o que limita sua aplicabilidade a menos de 20% dos pacientes (SIMÕES *et al.*, 2021).

Tais limitações evidenciam que a abordagem da amiloidose AL com envolvimento cardíaco era majoritariamente reativa e paliativa. A ausência de terapias direcionadas à estabilização ou remoção dos depósitos amiloides cardíacos resultava em dependência exclusiva do controle clonal para prevenção da progressão da disfunção ventricular, com resultados frequentemente insatisfatórios em pacientes em estágio avançado da doença (SIMÕES *et al.*, 2021).

Na amiloidose por transtirretina (ATTR), tanto na forma hereditária (ATTRv) quanto na selvagem (ATTRwt), o tratamento convencional era restrito ao manejo sintomático da insuficiência cardíaca, sobretudo com diuréticos. No entanto, o uso de betabloqueadores, inibidores do sistema renina-angiotensina e vasodiladores costuma ser mal tolerado, devido à baixa reserva cardíaca contrátil, tendência à hipotensão e disautonomia frequentemente presentes nesses pacientes, o que corrobora mais limitações nas opções de terapias convencionais para insuficiência cardíaca nessa população (SIMÕES *et al.*, 2021).

Em relação a terapias direcionadas, até a década passada não havia medicamentos capazes de modificar o curso da ATTR, o que levava a uma percepção generalizada de que a doença era intratável, principalmente na ATTRwt, erroneamente tida como “senil”, resultando em atraso diagnóstico, subtratamento e falta de orientação e encaminhamento para centros especializados (KITTESON *et al.*, 2023).

Além das limitações terapêuticas, o diagnóstico tardio é outro empecilho no contexto do tratamento. A amiloidose cardíaca pode mimetizar outras cardiomiopatias, como hipertensiva ou infiltrativas, levando a falsos diagnósticos que comprometem a janela de tempo para intervenções eficazes (KITTESON *et al.*, 2023).

Portanto, por anos, o tratamento da amiloidose cardíaca foi centrado exclusivamente no

controle clonal no caso da AL e no manejo sintomático no caso da ATTR, sem opções terapêuticas que promovessem estabilização proteica, redução dos depósitos amiloides ou reversão da lesão cardíaca. Esse cenário demonstra a necessidade de novas abordagens mais abrangentes e efetivas (DORBALA *et al.*, 2021).

### **Novas terapias para amiloidose cardíaca ATTR**

O tafamidis foi aprovado pela primeira vez para o tratamento de adultos com polineuropatia familiar relacionada ao ATTRv (ATTR-FAP) e é um derivado de benzoxazol biodisponível por via oral que inibe a dissociação dos tetrâmeros TTRwt e TTRv. No estudo de extensão de longo prazo, após 58,5 meses, os pacientes tratados continuamente com tafamidis tiveram sobrevida significativamente melhor do que aqueles tratados inicialmente com placebo, independentemente do genótipo da classe NYHA, no início do estudo. Obteve-se uma redução de 44% entre os subgrupos de NYHA no risco de mortalidade por todas as causas em pacientes com classe NYHA I ou II e uma redução de 35% em pacientes com classe NYHA III. O diflunisal é um anti-inflamatório não esteroideal (AINE) sintetizado a partir da 2,4-difluoroanilina que se liga à T4, sítio de ligação semelhante ao tafamidis, mas com menor afinidade. Embora o diflunisal tenha demonstrado interromper a progressão da doença, a maioria dos estudos teve uma duração de acompanhamento mais curta (12–24 meses) e não foi eficaz no alívio da disfunção cardíaca (avaliada como massa do ventrículo esquerdo, fração de ejeção ou biomarcadores) em um estudo aberto de braço único (MORFINO *et al.*, 2023).

O patisiran é o primeiro medicamento baseado em siRNA desenvolvido pela Alnylam para o tratamento de hATTR. O patisiran é uma formulação administrada por via intravenosa na

forma de nanopartículas lipídicas (LNP) contendo o lipídio ionizável D-Lin-MC3-DMA, que facilita a liberação do siRNA no citoplasma celular onde o siRNA inibe a produção da proteína TTR. Em um estudo de fase III randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, pacientes em patisiran reduziram os níveis séricos de TTR em 80%. Outros três ensaios clínicos estão em andamento e avaliam a segurança e a eficácia do patisiran em pacientes com ATTRh após transplante de fígado. Dois deles avaliam a segurança a longo prazo do tratamento com patisiran, enquanto o terceiro estudo visa avaliar e comparar a eficácia do vutrisiran com o patisiran no tratamento com ATTRh. O inotersen tem um design gapmer com cinco nucleotídeos 2'-O-MOE presentes nas extremidades 5' e 3' com modificações PS presentes em toda a sequência. A modificação aumenta a ligação ao TTR sem afetar sua atividade antisense. Em um estudo clínico de fase III, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, a segurança e a eficácia do inotersen indicam uma potencial eficácia clínica. No entanto, trombocitopenia e glomerulonefrite foram relatadas em alguns pacientes durante o estudo (DHURI *et al.*, 2020).

O NNC6019-0001 é um anticorpo monoclonal humanizado que tem como alvo um epítipo único exposto apenas a monômeros mal dobrados e formas agregadas de TTR por meio de fagocitose mediada por antipeptídeo. Um ensaio clínico randomizado de fase III recrutou 99 pacientes com ATTR-CA para avaliar os efeitos de 100 mg/kg e 30 mg/kg de NNC6019-0001 nos desfechos de função cardíaca e biomarcadores dos pacientes, bem como na farmacocinética, tolerabilidade e segurança. Este ensaio clínico está em andamento. A NI301A (NI006) é uma imunoglobulina monoclonal humana recombinante que remove a deposição de TTR derivada do paciente por macrófagos e remove fibrilas e deposições de TTR em camundongos

de maneira dependente do tempo e da dose. Um ensaio clínico de fase I para pacientes com ATTR-CA está em andamento.

PRX004 é um anticorpo monoclonal humanizado que promove a depuração de fibrilas amiloides insolúveis por meio de fagocitose mediada por anticorpos e inibição da formação de fibrilas amiloides. Em modelos pré-clínicos, neutralizou a citotoxicidade da transtirretina, prevenindo a formação de fibrilas amiloides e promoveu a depuração de amiloides nos órgãos. O ensaio de escalonamento de dose de fase I em pacientes com ATTR foi concluído, mas os resultados ainda não foram publicados.

### **Novas terapias para amiloidose cardíaca AL**

A amiloidose AL é uma doença resultante da produção anormal das cadeias leve de imunoglobulina (kappa ou lambda). Dessa forma, a base do tratamento visa erradicar essa produção por meio da eliminação do clone de plasmócito da medula óssea. A rápida redução com o intuito de normalização dos níveis de cadeias leves constitui o principal objetivo no tratamento da amiloidose AL, caracterizando a chamada resposta hematológica. A resposta orgânica, isto é, a reversão das lesões nos órgãos e tecidos acometidos, é o segundo maior objetivo do tratamento. Uma vez confirmado o diagnóstico de amiloidose sistêmica AL, o plano terapêutico deve ser realizado pelo hematologista, no entanto, deve haver acompanhamento de outros especialistas, como o cardiologista, para a detecção e o manejo de disfunções orgânicas. A produção de cadeias leves amiloidogênicas está diretamente associada a lesões nos órgãos-alvo e relacionada com a sobrevida na amiloidose AL, especialmente no coração (SIMÕES *et al.*, 2021).

Grande parte dos pacientes diagnosticados

com amiloidose AL não são indicados para terapia de maior intensidade com TCTH autólogo devido a comorbidades, como insuficiência renal e doenças cardíacas avançadas, por exemplo. Sendo assim, terapias quimioterápicas com medicações antiplasmocitárias são a base do tratamento (SIMÕES *et al.*, 2021).

Esse tratamento tem como objetivo controlar a clonalidade hematológica e diminuir a carga amiloide. Nos últimos anos, a imunoterapia com anticorpos monoclonais tem transformado o tratamento dessa condição, principalmente de pacientes não elegíveis para transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) (KASTRITIS *et al.*, 2021).

O bortezomibe, um inibidor de proteassoma, é a base da maioria dos esquemas terapêuticos atuais. O esquema CyBorD, que combina ciclofosfamida, bortezomibe e dexametasona, demonstrou ser altamente eficaz, atingindo resposta hematológica em 81 a 94% dos casos. A resposta é rápida (em até 3 meses) e é importante considerar no desenvolvimento do plano terapêutico a possibilidade do CyBorD transformar pacientes inicialmente inelegíveis ao TCTH em candidatos viáveis (SIMÕES *et al.*, 2021).

O daratumumabe, um anticorpo monoclonal humanizado IgG1k anti-CD38, foi inicialmente aprovado para o tratamento do mieloma múltiplo, mas passou a ser utilizado também na amiloidose AL, devido à expressão de CD38 nos plasmócitos produtores de cadeia leve. O estudo ANDROMEDA (SIMÕES *et al.*, 2021), um ensaio clínico fase 3 multicêntrico, randomizado e aberto, avaliou o uso de daratumumabe subcutâneo associado ao regime CyBorD (ciclofosfamida, bortezomibe e dexametasona) em comparação com o CyBorD isolado. Posteriormente, os resultados mostraram uma superioridade significativa do regime com daratumumabe, com 92% de resposta hematológica total

no grupo daratumumabe contra 77% no grupo controle. A resposta completa foi de 53% no grupo daratumumabe contra 18% no grupo controle, e o tempo mediano até resposta hematológica foi de apenas 2 meses. Além disso, o regime com daratumumabe demonstrou uma melhora mais rápida e expressiva da função cardíaca e renal, fatores críticos para o prognóstico da amiloidose cardíaca AL. Com base nesses resultados, o regime Dara-CyBorD passou a ser considerado terapia de primeira linha para pacientes com amiloidose AL não elegíveis ao TCTH, sendo recomendado por diretrizes internacionais e pelo posicionamento brasileiro da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

O CAEL-101 é um anticorpo monoclonal em investigação que se liga diretamente às fibrilas amiloides já depositadas, promovendo sua depuração imune. Estudos de fase 2 demonstraram bom perfil de segurança e potenciais efeitos benéficos na regressão do comprometimento cardíaco. Ensaio clínico fase 3 estão atualmente em andamento (NCT04512235 e NCT04504825), a fim de avaliar sua eficácia na sobrevida e função cardíaca (GERTZ *et al.*, 2019). Já o NEOD001 foi um anticorpo monoclonal direcionado às fibrilas amiloides solúveis e insolúveis. Apesar de resultados iniciais promissores, o programa foi descontinuado após falha nos estudos fase 3, por ausência de benefício clínico significativo (DISPENZIERI *et al.*, 2018).

Dessa forma, é válido ressaltar que o progresso terapêutico na amiloidose AL, especial-

mente com a incorporação de agentes imunológicos, representa um avanço significativo, oferecendo melhores perspectivas de controle da doença e qualidade de vida aos pacientes.

## CONCLUSÃO

Os avanços recentes no tratamento da amiloidose cardíaca têm transformado significativamente o prognóstico dessa condição outrora considerada de difícil manejo. O desenvolvimento de terapias específicas, como estabilizadores de transtirretina, inibidores de produção e agentes que promovem o "clearance" de depósitos amiloides, representa um marco no tratamento, especialmente para formas hereditárias e senis da doença. Essas terapias têm demonstrado melhora na função cardíaca, qualidade de vida e sobrevida dos pacientes, reforçando a importância do diagnóstico precoce e da estratificação adequada.

Além do progresso farmacológico, destaca-se a relevância da abordagem multidisciplinar no cuidado ao paciente com amiloidose cardíaca. A integração entre cardiologistas, neurologistas, hematologistas, geneticistas e especialistas em imagem cardíaca é essencial para um manejo eficaz e individualizado. Com o contínuo avanço da pesquisa e o surgimento de novas moléculas em fase experimental, o futuro da terapia da amiloidose cardíaca se mostra promissor, com perspectivas reais de modificar a história natural da doença e oferecer tratamentos cada vez mais personalizados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- DHURI, K. *et al.* Antisense oligonucleotides: an emerging area in drug discovery and development. *Journal of Clinical Medicine*, v. 9, 2020. doi: 10.3390/jcm9062004.
- DISPENZIERI, A. *et al.* NEOD001 monoclonal antibody targets misfolded light chains in AL amyloidosis. *Blood*, v. 132, 2018. doi:10.1182/blood-2018-99-112390.
- DORBALA, S. *et al.* ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: part 1 of 2 - evidence base and standardized methods of imaging. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, v. 14, 2021. doi: 10.1007/s12350-019-01760-6.
- DORBALA, S. *et al.* ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: part 2 of 2 - diagnostic criteria and appropriate utilization. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, v. 14, 2021. doi: 10.1161/HCI.0000000000000029.
- GERTZ, M.A. *et al.* First-in-human phase I/II study of CAEL-101: a monoclonal antibody to amyloid fibrils, in patients with light chain amyloidosis. *Blood*, v. 134, 2019. doi: 10.1182/blood-2019-127006.
- KASTRITIS, E. *et al.* Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *The New England Journal of Medicine*, v. 385, p. 46, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2029611.
- KITTLESON, M.M. *et al.* 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 81, p. 1076, 2023. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.022.
- MORFINO, P. *et al.* Transthyretin stabilizers and seeding inhibitors as therapies for amyloid transthyretin cardiomyopathy. *Pharmaceutics*, v. 15, 2023. doi: 10.3390/pharmaceutics15041129.
- SIMÕES, M.V. *et al.* Posicionamento sobre diagnóstico e tratamento da amiloidose cardíaca 2021. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 117, p. 561, 2021. doi: 10.36660/abc.20210718.
- ZHOU, J. *et al.* Recent progress in the development and clinical application of new drugs for transthyretin cardiac amyloidosis. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, v. 82, p. 427, 2023. doi: 10.1097/FJC.0000000000001478.