

ARTIGO DE PERSPECTIVA

Abordagem clínica, laboratorial e multimagem da amiloidose cardíaca

Clinical, laboratory and multimodality approach to cardiac amyloidosis

Enfoque clínico, de laboratorio y multimagen de la amiloidosis cardíaca

Ovídio Costa¹

orcid.org/0000-0001-7279-3706

ovidiocosta@gmail.com

Sara Moura Ferreira²

orcid.org/0000-0003-2909-9166

sara.mouraferrera@gmail.com

Rui Cunha e Sousa³

orcid.org/0009-0007-2654-8997

ecosvr@gmail.com

Manuel Campos⁴

orcid.org/0000-0002-5466-764X

manuelccampos@gmail.com

Cristina Gonçalves⁵

orcid.org/0000-0003-2755-3513

cristina.p.goncalves1@gmail.com

Recebido em: 21 mar. 2025.

Aprovado em: 21 maio. 2025.

Publicado em: 11 set. 2025.

Resumo: A cardiomiopatia (CM) amiloide é causada pela deposição de proteínas insolúveis amiloides. Pode ter causa primária, ser herdada ou secundária. A CM amiloide por transtirretina do tipo selvagem (ATTR wt) e a amiloidose por cadeias leves (AL) são os tipos mais comuns. Manifesta-se por dispneia, fadiga e edemas resistentes à terapêutica. O diagnóstico assenta na existência de cenários típicos e de *red flags*, tais como identificação de hipertrofia ventricular esquerda não justificada associada à padrão de baixa voltagem, estenose valvular aórtica (ou TAVI), síndrome do túnel do carpo bilateral, entre outros. A imunofixação sérica e urinária e o doseamento de cadeias livres séricas confirma ou exclui, quase sempre, a hipótese de diagnóstico de CM AL. A biópsia dos depósitos amiloides é essencial nesses casos. A cintilografia óssea é muito sensível para a CM ATTR e permite o diagnóstico clínico não invasivo. Doentes mais velhos com uma ecocardiografia/ressonância magnética cardíaca sugestivas de CM amiloide e cintigrafia com captação miocárdica de ^{99m}Tc são fortemente suspeitos de CM ATTRwt. O teste genético deve realizar-se para diferenciar a ATTRwt da variantes mutantes (ATTRv). O tratamento específico de cada amiloidose inclui o manejo das síndromes clínicas (insuficiência cardíaca, síndrome nefrótica, neuropatia...) e deve realizar-se em centro especializado. Os custos do tratamento farmacológico da cardiomiopatia amiloidótica por transtirretina poderão vir a ser desafadores no nosso país em consequência do esperado aumento do uso no tratamento da CM amiloide e custo-efetividade/impacto orçamental associado à respetiva utilização.

Palavras-chave: cardiomiopatia amiloide, cardiomiopatia AL, cardiomiopatia, ATTRv, cardiomiopatia ATTRwt, ICFEp.

Abstract: Amyloid cardiomyopathy is caused by deposition of insoluble amyloid proteins in the heart. It may have a primary cause, be inherited or secondary. ATTRwt cardiomyopathy (wild type) and immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis are the most common types. It is generally manifested by dyspnea, fatigue and edema resistant to diuretic therapy. The diagnosis must be based on existence of typical scenarios and "red flags", such as, identification of left ventricular hypertrophy unjustified associated with electrocardiographic pattern of low voltage, patients with aortic valve stenosis or undergoing TAVI, bilateral carpal tunnel syndrome ... Serum and urinary immunofixation and the presence of monoclonal light chains generally confirms or excludes the hypothesis of AL. The investigation of amyloid deposits by biopsy is essential before initiating therapy. Bone scintigraphy is sensitive for detecting TTR-type cardiac amyloidosis and allows non-invasive clinical diagnosis in most situations. Older patients with an echocardiogram /Cardiac magnetic resonance suggestive of cardiac amyloidosis and a technetium scan showing myocardial uptake are strongly suspected of wild-type TTR amyloidosis (ATTR wt). Genetic testing must be performed to diffe-



Artigo está licenciado sob forma de uma licença
Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional

¹ Faculdade de Medicina do Porto, Porto, Portugal.

² Instituto de Investigação Biomédica da Faculdade de Medicina da Universidade de Hasselt, Bélgica e Departamento de Cardiologia do Hospital de Jessa, Hasselt, Bélgica, Porto, Portugal.

³ Hospital da Luz, Porto, Portugal.

⁴ Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal.

⁵ Centro Hospitalar Universitário de Santo António, Porto, Portugal.

rentiate ATTRv from ATTRwt. The specific treatment of each amyloidosis includes the management of clinical syndromes, such as heart failure, cardiac conduction disorders, nephrotic syndrome and neuropathy. The treatment should be managed by a multidisciplinary team working at a specialized center. Treatment options should be personalized and decisions should be shared amongst the team. The costs of pharmacological treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy may be challenging in our country as a result of the expected increase in use cost-effectiveness/budgetary impact.

Keywords: amyloidotic cardiomyopathy, AL cardiomyopathy, ATTRwt cardiomyopathy, HFpEF

Resumen: La cardiomiopatía amiloide (CM) está causada por el depósito de proteínas amiloides insolubles. Puede ser primaria, hereditaria o secundaria. La CM amiloide por transtiretina de tipo salvaje (ATTR wt) y la amiloidosis de cadena ligera (AL) son los tipos más comunes. Se manifiesta por disnea, fatiga y edemas resistentes al tratamiento. El diagnóstico se basa en la existencia de escenarios típicos y «banderas rojas», como la identificación de hipertrofia ventricular izquierda injustificada asociada a un patrón de bajo voltaje, estenosis de la válvula aórtica (o TAVI), síndrome del túnel carpiano bilateral, entre otros. Los ensayos de inmunofijación en suero y orina y de cadena libre en suero casi siempre confirman o excluyen el diagnóstico de AL CA. La biopsia de los depósitos amiloides es esencial en estos casos. La gammagrafía ósea es muy sensible para la ATTR CM y permite un diagnóstico clínico no invasivo. Los pacientes de edad avanzada con ecocardiografía/resonancia magnética cardíaca sugestiva de CM y gammagrafía con captación miocárdica de ^{99m}Tc son fuertemente sospechosos de CM ATTRwt. Deben realizarse pruebas genéticas para diferenciar la ATTRwt de la ATTRv. El tratamiento específico de cada amiloidosis incluye el manejo de los síndromes clínicos (insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico, neuropatía...) y debe realizarse en un centro especializado. Los costes del tratamiento farmacológico de la miocardiopatía amiloidótica con transtiretina pueden suponer un reto en nuestro país por el previsible aumento de su uso en el tratamiento de la miocardiopatía amiloidótica y el impacto coste-efectividad/presupuestario asociado a su uso.

Palabras clave: cardiomiopatía amiloide, cardiomiopatía AL, cardiomiopatía, ATTRv, cardiomiopatía ATTRwt, ICfEp.

Introdução

O termo amiloidose refere-se a um grupo heterogêneo de doenças primárias, hereditárias ou secundárias, sistêmicas ou localizadas, causadas pela deposição extracelular de fibrilas insolúveis derivadas de proteínas mal dobradas. A substância amiloide pode surgir a partir de várias proteínas precursoras (proteínas amiloidogênicas) que se agregaram de maneira "incorreta" e se depositam em vários órgãos (coração, rim, intestino, nervos periféricos,

cérebro...), causando disfunção de órgãos-alvo. A positividade na coloração pelo vermelho do Congo, com birrefringência verde à luz polarizada, caracteriza o depósito amiloide (1-4).

Pelo menos 42 tipos de proteínas precursoras humanas diferentes são já conhecidos (5). Recebem denominação de acordo com as subunidades afetadas; a nomenclatura atual inclui a letra "A" de amiloide, seguida da abreviação do nome da proteína precursora: exemplos, amiloidose por transtiretina (ATTR), amiloidose primária por cadeias leves (AL) e amiloide secundária por proteína amiloide A sérica (AA). Os depósitos podem ser generalizados (amiloidose sistêmica) ou, mais raramente, localizados (amiloidose localizada). Na amiloidose sistêmica, a proteína amiloidogênica é sintetizada num determinado tecido ou órgão, circula no sangue e é depositada em locais afastados. É o caso da transtiretina, produzida no fígado e depositada no coração e em outros órgãos. Na amiloidose localizada, os depósitos são produzidos e depositados no mesmo local, em geral na pele, vias aéreas, olhos ou bexiga. Uma das formas de amiloide localizada é a amiloidose auricular isolada, em que as fibrilas amiloides se formaram a partir do peptídeo natriurético auricular. As formas localizadas, por vezes, podem tratar-se cirurgicamente ou com radioterapia.

Cardiomiopatía amiloide

A CM amiloide enquadra-se numa doença sistêmica que, por isso mesmo, pode carecer de abordagem multidisciplinar. Das muitas proteínas amiloidogênicas conhecidas, apenas 10 causam doença cardíaca, embora, em 95% dos casos, a CM tenha origem em duas delas: cadeias leves de imunoglobina (AL) e transtiretina (ATTR). A ATTR, por sua vez, surge em dois tipos: selvagem ou *wild type* (ATTRwt), anteriormente conhecida por senil, e as variantes mutantes (ATTRv), também chamadas hereditárias ou familiares. Adotou-se a designação "tipo selvagem", em detrimento de amiloide tipo senil, por se tratar da forma *natural*, não mutante, de TTR. As razões que tornaram a ATTRwt instável são mal conhecidas. A CM

secundária a doenças inflamatórias ou infecciosas crônicas (AA) é, agora, muito menos frequente, e as outras formas – AApoAI, AApoAII, AApoAIV, Ab2M, AFib, AGel – são ainda mais raras entre nós. A miocardiopatia amiloidótica é, como vimos, causada pela deposição de fibrilas amiloides no miocárdio, nas paredes ventriculares, nas aurículas, nas válvulas e no sistema de condução. Esse processo infiltrativo evolui, tipicamente, para um fenótipo de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), podendo surgir, posteriormente, insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER). Os outros fenótipos cardiovasculares são: hipertrofia ventricular esquerda (hipertrofia infiltrativa), síncope recorrente por disautonomia (hipotensão ortostática), bloqueios fasciculares e de grau avançado, fibrilação auricular (infiltração auricular), tromboembolismo e estenose aórtica. As manifestações não cardíacas mais frequentes são: neuropatia periférica, nefropatia, síndrome do túnel cárpico, estenose do canal medular e púrpura (6). A neuropatia periférica é o fenótipo predominante em muitas formas hereditárias (Figura 1).

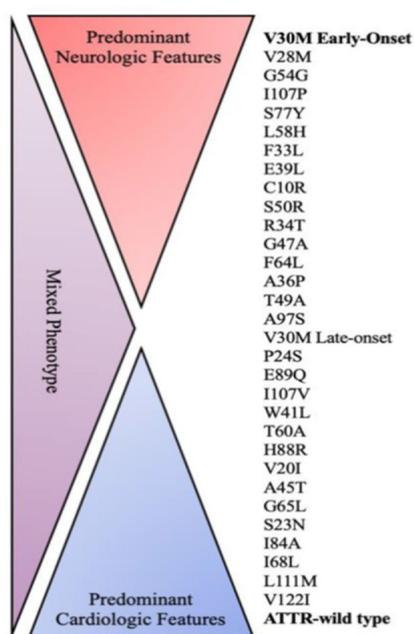


Figura 1 – Genotype–phenotype correlation in ATTR amyloidosis. ATTR, amyloid transthyretin; WT, wild type
Fenótipos predominantes na ATTR. Cada mutação mostra um padrão diferente de apresenta-

ção no que se refere ao comprometimento cardíaco e nervoso, idade de início e progressão da doença. DOI 10.3389/fneur.2023.1242815, Creative Commons BY 4.0 (7).

Epidemiologia da amiloidose cardíaca

Têm sido apresentados valores de incidência de 2.500 a 5.000 novos casos por ano (8,9). Um estudo prospetivo realizado na Alemanha, entre 2009 e 2018, confirmou o esperado aumento de frequência nas últimas duas décadas, tendo-se verificado aumentos de 15,5 para 47,6 por 100.000 pessoas-ano para a prevalência e de 4,8 para 11,6 por 100.000 pessoas-ano para a incidência (10).

A CMATTRwt tende a ser, atualmente, a causa mais prevalente de cardiomiopatia amiloidótica, ultrapassando a CMAL, considerada ainda a forma mais frequente em alguns estudos retrospectivos. A amiloidose ATTR do tipo selvagem (ATTRwt) é mais comum nos caucasianos do sexo masculino, com idade média de diagnóstico pelos 75 anos. Tem sido o motivo mais comum de referência de doentes para clínicas de amiloidose (11,12,13), o que parece confirmar que essa forma já assume os valores mais elevados de prevalência.

A possibilidade recente de utilização da cintilografia cardíaca com marcadores ósseos no diagnóstico indireto de CM TTR, dispensando o recurso sistemático à biopsia miocárdica, contribui, também, para maior eficiência diagnóstica (13).

Cardiomiopatia por amiloidose AL

Embora a amiloide AL, também chamada amiloide sistêmica primária, seja considerada uma doença rara, a sua incidência é semelhante à de outras doenças consideradas não raras, como a doença de Hodgkin ou a leucemia mieloide crônica. Ocorre quando as células plasmáticas da medula óssea produzem cadeias leves livres séricas monoclonais que se dobram incorretamente e se depositam como fibrilas amiloides em quase todos os tecidos do corpo. Todos os órgãos podem ser afetados na amiloidose AL sistêmica, exceto o sistema nervoso central (14).

A idade média de diagnóstico é 63 anos, embora possa apresentar-se entre os 30 e os 40 anos. O coração está envolvido em 60% dos casos. Os sintomas cardíacos mais comuns são dispneia, edemas e hipotensão. O tipo de envolvimento cardíaco é o principal fator de agravamento prognóstico. O segundo fator de agravamento mais importante é o grau de eficácia da quimioterapia para eliminar o clone das células plasmáticas. Os níveis elevados de NT-proBNP e de troponina são os principais marcadores prognósticos. Apesar dos avanços no tratamento e da melhoria de sobrevida, a mortalidade ao fim de um ano permanece em cerca de 45% (15). O quadro clínico depende dos órgãos envolvidos e pode manifestar-se por insuficiência cardíaca (60% a 70%), doença renal (53%), disfunção hepática (18%), neuropatia periférica ou autonômica (28%), mieloma múltiplo indolente e gamapatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS). A púrpura periorbital e a macroglossia são patognomônicas de amiloidose AL, mas ocorrem em menos de um terço dos casos. A amiloide AL progride muito mais rapidamente do que os outros tipos de amiloide, pelo que um ligeiro atraso no diagnóstico pode originar uma acentuada exacerbação da cardiomiopatia. O diagnóstico de amiloidose AL deve ser considerado uma "emergência cardiológica". Atualmente, o diagnóstico de amiloidose AL continua ainda com um tempo médio demasiadamente longo. Um estudo recente mostrou que 72% dos pacientes receberam o diagnóstico de amiloidose AL cerca de seis meses após o início dos sintomas (doentes com insuficiência cardíaca). Mais de um quarto dos pacientes consultaram anteriormente, pelo menos, 6 médicos (16). Atualmente, quase 1 em cada 3 pacientes morre poucos meses após o diagnóstico.

Cardiomiopatia por amiloidose TTR

A ATTR pode, como vimos, ocorrer devido à mutação genética ou ter origem numa proteína geneticamente normal (ATTRwt). A ATTR mutante (ATTRv) é uma doença autossômica

dominante, localizada no cromossomo 18 e com penetrância variável. O gene TTR fornece instruções para a produção da transtirretina. Essa proteína transporta a vitamina A e a tiroxina. Para transportar a tiroxina, quatro proteínas de transtirretina devem ligar-se entre si, formando uma unidade de quatro proteínas (tetrâmero). Para transportar o retinol, a transtirretina deve formar um tetrâmero e ligar-se a outra proteína chamada proteína de ligação ao retinol. A maioria das variantes do gene TTR que causam amiloidose alteram um aminoácido da estrutura do transtirretina, prejudicando sua capacidade de formar tetrâmeros. Como resultado, os tetrâmeros quebram-se e formam filamentos (fibrilas) que se aglomeram, formando depósitos amiloides que alteram o funcionamento dos órgãos. A ATTRv apresenta dois fenótipos predominantes, a polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) e a cardiomiopatia amiloidótica familiar (CM TTR). As formas mistas são comuns. Das muitas mutações já conhecidas, as mais frequentes são ATTR V30M, ATTR V122I e ATTR T60A (Figura 1).

A variante ATTR V30M, substituição da metionina pela valina na posição 30, é mais frequente em Portugal, Espanha, França, Suécia e Japão. É, provavelmente, a ATTRv mais comum em todo o mundo. A prevalência mundial é desconhecida, embora os dados disponíveis nas zonas onde a doença é mais frequente apontem para a incidência de 1/115.000 pessoas por ano e prevalência de 1/4.360. Devem considerar-se duas apresentações: a forma de início precoce e a forma de início tardio, que diferem não só na idade de início dos sintomas (<50 anos ou >50 anos), como, também, nas manifestações clínicas predominantes, características histopatológicas, velocidade de progressão da doença e resposta terapêutica. É conhecida, entre nós, por doença dos pézinhos, PAF ou doença de Corino de Andrade. Na forma de início precoce, as manifestações de polineuropatia mista (sensitiva, autonômica e motora) e as alterações digestivas (alternância diarreia/obstipação) são, em regra, precoces e predominantes. São raros os sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva

(0.1%) (17). A hipotensão postural por disautonomia é frequente e pode tornar-se incapacitante. A sobrevida média desde o início da doença varia entre 6 e 12 anos.

A mutação TTR V122I é mais comum nos Estados Unidos da América (3) e corresponde, potencialmente, a 1,6 milhões de portadores nos EUA. A penetrância real na população é desconhecida, com estimativas de valores na ordem de 10%. Os pacientes apresentam, no final da idade adulta, cardiomiopatia restritiva, com graus variados de insuficiência cardíaca e braditaquiarritmias. O quadro clínico é dominado pelas manifestações da insuficiência cardíaca, que é, frequentemente, atribuído, erradamente, à cardiomiopatia hipertensiva ou ICFEp. A sobrevida média é de cerca de dois anos.

A variante ATTR T60A (Irlanda e Reino Unido) apresenta-se com fenótipo misto de polineuropatia e insuficiência cardíaca. As manifestações neurológicas são mais prevalentes nos estágios iniciais.

Na CM ATTRwt, os fenótipos clínicos mais frequentes são a ICFEp e a hipertrofia ventricular esquerda de causa clinicamente não explicada. O quadro clínico é dominado pelas manifestações de insuficiência cardíaca. O rim não é geralmente afetado, porém a disfunção cardíaca crônica pode provocar um estado de baixo débito e consequente insuficiência renal. Perante a suspeita clínica de CM ATTR e uma vez excluída a existência de componente monoclonal, o diagnóstico deve prosseguir com ^{99m}Tc -PYP ou ^{99m}Tc -DPD.

O eletrocardiograma na cardiomiopatia amiloide

A existência de "padrões miopáticos" eletrocardiográficos que predominam em determinadas cardiomiopatias, adquiridas ou geneticamente determinadas é, desde há muito, conhecida (18-21). Um dos padrões "clássicos", embora não exclusivo da CM, é o padrão de baixa voltagem, associado à presença de onda Q patológicas em V1/V2. Os critérios mais usados para definir baixa voltagem são: voltagem no

plano frontal <5 mm, voltagem no plano horizontal <10 mm e índice de Sokolow/Lyon <15 mm. (19,20,21).

Esse padrão foi considerado *red flag* para diagnóstico, particularmente útil quando se observa discordância entre a voltagem reduzida do QRS e o aumento da espessura das paredes do ventrículo esquerdo no ecocardiograma. Esta *red flag* não é, porém, suficientemente específica para excluir o diagnóstico. Por outro lado, cerca de 10% dos pacientes com CM confirmada por biópsia podem apresentar alta voltagem (21).

O padrão de baixa voltagem é mais frequente na CM AL do que na CM ATTR (55% na AL e 35% na ATTR) e pode, ainda, variar consoante à idade em que a doença se manifestou, à fase de evolução e ao tipo de mutação. É, também, um marcador de estágios mais avançados de doença e de agravamento prognóstico (19). A outra *red flag* eletrocardiográfica para a CM é o padrão de pseudoinfarte, que surge em 23% a 69% dos doentes (12), sem diferenças significativas entre os subtipos de CM. Define-se pela presença de ondas Q patológicas (duração Q ≥ 40 ms, amplitude >3 mm ou $\geq 25\%$ da onda R seguinte) ou complexos QS em duas derivações consecutivas, na ausência de enfarte do miocárdio prévio ou de áreas acinéticas. Esse padrão pode ser uma causa de sobrediagnóstico de doença coronária. Associa-se, também, à agravamento do prognóstico da CM (19).

Box 1. ECG na cardiomiopatia amiloide

- Baixa voltagem (*) no plano frontal <5 mm, plano horizontal <10 mm, S/Lyon <15 mm.
- Padrão de pseudoenfarte: ondas Q patológicas (dur. ≥ 40 ms, amp. >3 mm ou $\geq 25\%$ da onda R) ou QS em duas derivações consecutivas.
- $aVR < 0,5$ mV, $(I + aVR)/(V1-4) < 0,375$.
- RP prolongada.
- Hemibloqueio anterior esquerdo, BCRD, BCRE.
- Doença do nó sinusal.

• Fibrilação auricular.

(*) Discordância entre o ECG e a massa do ecocardiograma.

As alterações da condução do tipo bloqueio de ramo surgem em cerca de 30% dos casos. Os bloqueios de ramo alteram, significativamente, a morfologia do QRS e podem dificultar a interpretação. Os resultados do estudo de Sperry, no entanto, sugerem ser possível a utilização dos índices de voltagem nos doentes com CM amiloide e bloqueio completo de ramo esquerdo (BCRE). Esses critérios não se devem aplicar na presença de bloqueio completo de ramo direito (22,23). Foram, recentemente, propostos novos critérios: $aVR < 0,5mV$ e $(I + aVR)/(V1-4) < 0,375$

que, segundo os autores, são pelo menos tão confiáveis para o diagnóstico de CM amiloide quanto os melhores critérios ecocardiográficos (24,16). Na Figura 2, documentamos o caso de um doente com CM ATTRwt, em que se observou diminuição significativa do *score* total dos QRS quando do aparecimento de bloqueio de ramo direito.

A fibrilação atrial (FA) observou-se em 70% dos pacientes no momento do diagnóstico da CM. Os doentes, geralmente, têm frequência ventricular controlada devido ao atingimento concomitante do sistema de condução (25). O risco tromboembólico é particularmente elevado nos doentes com CM e FA (Figura 2).

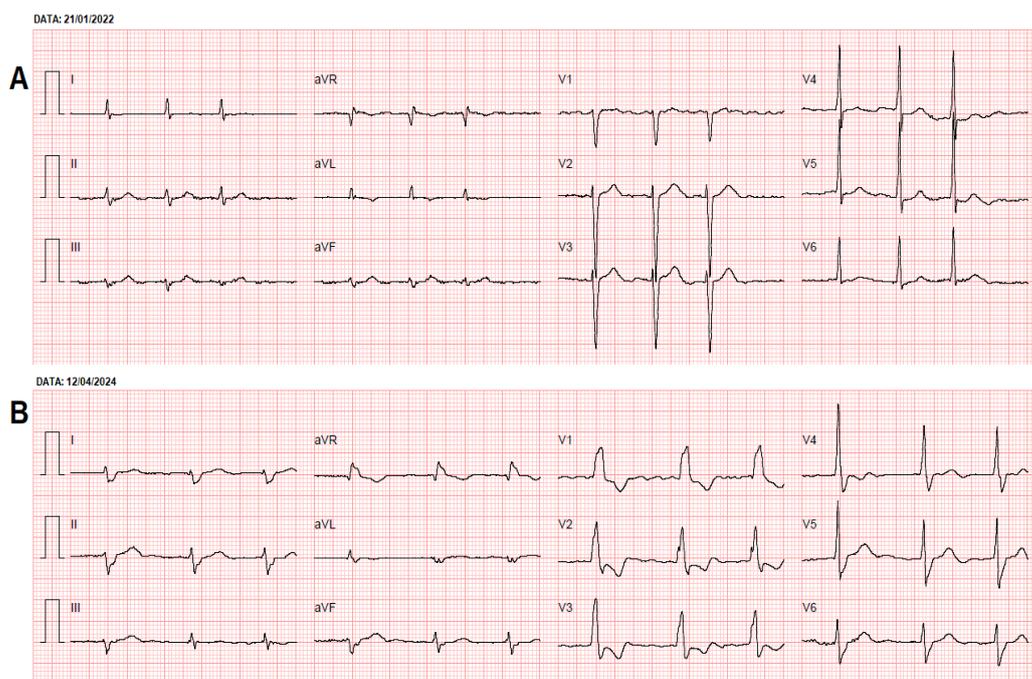


Figura 2 – ECGs realizados com 2 anos de diferença (A e B) em doente de 82 anos, com CM wt, em fibrilação auricular. Quadro clínico de ICFEp (61%). De notar o aparecimento de BCRDto em B, sem alteração da voltagem no plano frontal, mas com diminuição significativa do *Score* Total do QRS, de 124 para 99 mVs.

O ecocardiograma na cardiomiopatia amiloide

Não sendo, por si só, suficiente para o diagnóstico definitivo e não diferenciando o tipo

de CM, a ecocardiografia *doppler* é parte essencial no diagnóstico, prognóstico e *follow-up*.

Características morfológicas e funcionais que levantam a suspeita (*red flags*) da presença de CM amiloide:

Box 2. ECO na cardiomiopatia amiloide

- Aumento da espessura das paredes do VE e do VD.
- Aspecto granular e hiper-refringente do miocárdio.
- Dilatação biauricular.
- Aumento da espessura do septo interauricular e difuso das válvulas.
- Fração de ejeção preservada com baixo volume sistólico.
- Disfunção diastólica (grau II ou superior) com aumento das pressões do enchimento VE.
- Estenose aórtica de baixo fluxo e baixo gradiente.
- Redução do *strain* longitudinal global com *sparing apical*
- **Aumento da espessura das paredes do VE e do VD:** Tipicamente, encontra-se aumento da espessura das paredes do VE, geralmente simétrico, que se associa a uma reduzida cavidade ventricular e conseqüente redução do volume de ejeção, o que é a marca registada da CM. Alíás, a ausência de causa alternativa para a o aumento da espessura das paredes do VE, acompanhada por outras características ecocardiográficas associadas a uma biopsia extracardiaca positiva, permite o diagnóstico de CA (8). Entretanto, uma parcela considerável de portadores de CM pode ter o septo/ demais paredes com espessura inferior a 12 mm e alguns doentes podem ter hipertrofia septal assimétrica, mimetizando a cardiomiopatia hipertrófica.
- **Aparência granular e hiper-refringente do miocárdio:** Essa característica reflete a infiltração difusa de amiloide, conferindo ao miocárdio uma textura heterogênea distinta. A hipertrofia associada à hiper-refringência é uma alteração bem característica da amiloidose, mas não é patognomônica, podendo ser encontrada na doença renal avançada, nas doenças de depósito de glicogênio e na cardiomiopatia hipertrófica. O aumento da ecogenicidade do miocárdio, ou *speckling*, é uma característica, mas não é um marcador sensível.
- **Dilatação biauricular:** O aumento das aurículas é comum e surge em consequência da restrição ao enchimento ventricular e às pressões diastólicas cronicamente elevadas, tendo sido descrito como “aspecto em olhos de coruja”. Frequentemente, coexiste com espessamento do septo interauricular e disfunção auricular. A função de reservatório e o padrão de *strain* contrátil auricular podem estar seriamente prejudicados, independentemente do volume da aurícula ou da fração de ejeção (26-29).
- **Aumento da espessura do septo interauricular e espessamento valvular difuso:** No contexto de amiloidose, são indicadores da deposição generalizada de amiloide nos tecidos cardíacos. A regurgitação valvular é, maioritariamente, ligeira ou, no máximo, moderada.
- **Fração de ejeção preservada (FEVEp) com baixo volume de ejeção:** FEVEp está preservada até estágios avançados de doença, onde pode estar reduzida. Esse achado é tardio e não necessário para o diagnóstico, pois a disfunção diastólica ocorre muito mais cedo do que a redução da FEVE. O volume do VE costuma permanecer normal ou até reduzido.
- **Disfunção diastólica (grau II ou superior) com elevação das pressões de enchimento do VE:** A infiltração de substância amiloide no miocárdio resulta em anormal relaxamento do VE e disfunção diastólica progressiva. O grau de disfunção diastólica é, muitas vezes, um reflexo do curso da doença, com as mais graves formas de disfunção a manifestarem-se mais tardiamente, sendo vários os índices recomendados para avaliar a função diastólica e as pressões da AE (*doppler* do fluxo mitral,

do anel mitral e das veias pulmonares). A disfunção diastólica é comum e, frequentemente, avançada, com evidência de padrão restritivo (disfunção grau 3) e com elevação das pressões de enchimento (E/e' elevada).

- **Estenose aórtica low-flow, low-gradient:** Assiste-se, cada vez mais, à maior conjunção dessa entidade com a CM, estimando-se a sua presença em 16% dos doentes com estenose aórtica requerendo TAVI. Ambas as condições causam espessamento das paredes com disfunção diastólica, mas, no ecocardiograma sugestivo de ATTR-CM subjacente, existe um espessamento severo das paredes do VE desproporcional ao grau de estenose, disfunção diastólica marcada e, frequentemente, espessamento das paredes do VD e/ou hipertensão pulmonar significativa. O *strain* ventricular esquerdo surge marcadamente anormal, com padrão que poupa o ápex.
- **Trombos auriculares** surgem não raramente, mesmo na ausência de fibrilação auricular.
- **Derrame pericárdico**, frequentemente de pequeno ou médio volume.
- **Função ventricular esquerda e speckle-tracking:** A deformação longitudinal global (GLS) é útil para diagnosticar e quantificar a disfunção miocárdica na CM. Se a função sistólica ventricular, avaliada pela fração de ejeção, está relativamente preservada até estágios mais avançados da doença, as técnicas ecocardiográficas, como o *strain* radial e o *strain* longitudinal global, podem aportar importantes informações. A análise do GLS pode identificar padrões de deformação anormais no miocárdio e é útil para diagnosticar e quantificar a disfunção miocárdica na CM. Normalmente, o GLS evidencia um gradiente da base para o ápex, que na CM é muito mais pronunciado. Na CM, o *strain* radial e o *strain* longitudinal global encontram-se reduzidos, verificando-se, principalmente, redução precoce do GLS nas porções médio-

-basais; adicionalmente, existe variação regional no *strain* segmentar do VE com redução do *strain* no segmento basal e médio e com um padrão característico e frequente de preservação relativa das porções apicais, que se relatam *strain* longitudinal global reduzido com *apical sparing* ou *cherry on the top* (a porção apical menos acometida apresenta um tom mais avermelhado, lembrando uma cereja) (30). Esse padrão ajuda a diferenciar a amiloidose de outras causas de espessamento da parede ventricular, como a cardiomiopatia hipertrófica. Todavia, o relativo *apical sparing* não é específico para CM (31). O conceito-chave deverá ser: efetuar *strain* nos doentes referenciados com possível amiloidose ou com *red flags*.

Um recente estudo multicêntrico propôs dois *scores* ecocardiográficos para o diagnóstico não invasivo ou invasivo (com biópsia extracardiaca diagnóstica) de CA AL e de CA ATTR, na presença de um aumento da espessura das paredes do VE, que se comportaram como ferramentas sensíveis e específicas para o diagnóstico ou exclusão dessas entidades (32).

Papel da ecocardiografia no follow-up da AC

Vários estudos analisaram o valor da ecocardiografia na progressão da doença e na resposta terapêutica nas seguintes áreas: demonstrar as alterações da doença cardíaca em resposta ao tratamento em doentes com CM AL e ATTR; determinar se os pacientes com amiloidose cardíaca necessitam de anticoagulação para profilaxia de complicações embólicas; diagnosticar o envolvimento cardíaco progressivo após transplante de fígado em pacientes com amiloidose ATTRv; avaliar a FEVE em doentes com amiloidose AL considerados para transplante de *stem-cells*. Dados emergentes sugerem que o LGS do VE pode ser um bom marcador de progressão da doença e da resposta terapêutica (29-33) (Figura 3).

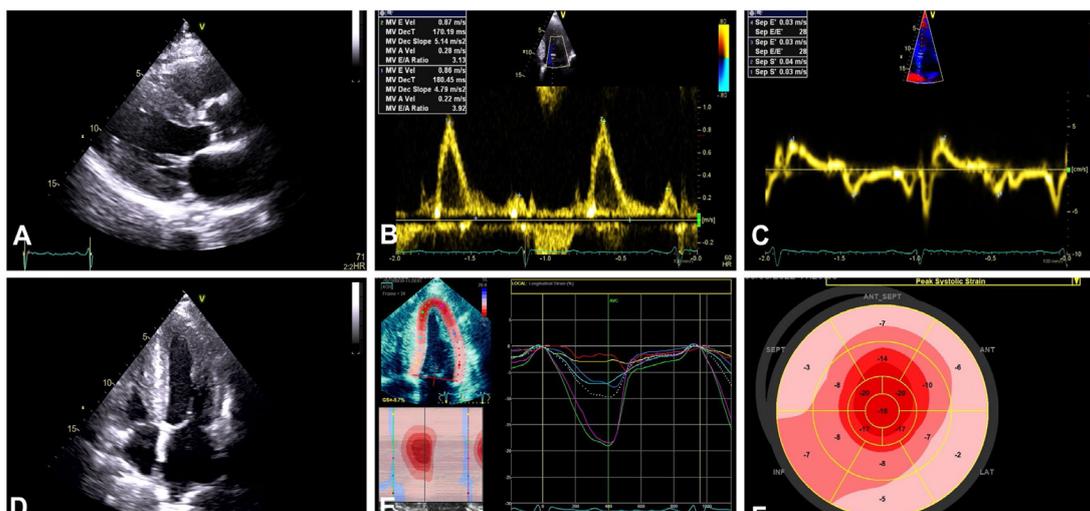


Figura 3 – Typical echocardiographic features of CA

A. Parasternal long axis view demonstrating increased LV wall thickness. B. Transmitral flow showing restrictive filling (Grade 3 diastolic dysfunction). C. Reduced mitral annular e' velocity. D. Apical 4 chamber view with myocardial speckling, increased thickness of the RV free wall and enlarged atria. E. Apical 4 chamber global longitudinal strain which is reduced. F. Typical "cherry-on-top" segmental strain pattern. Open access CC BY 4.0 (11).

A ressonância magnética na cardiomiopatia amiloide

A ressonância magnética cardíaca (RMC) complementa os achados ecocardiográficos, fornecendo imagens estruturais e funcionais de alta resolução de todas as câmaras cardíacas. A principal vantagem da RMC reside na sua capacidade de caracterização miocárdica tecidual através de imagens de realce tardio com gadolínio, de utilização de técnicas de mapeamento (T1 e T2) e estimativa do volume extracelular.

Box 3. Ressonância magnética na cardiomiopatia amiloide

- Aparência de *black blood pool* (evidência de anulação miocárdica antes do acúmulo de sangue na sequência T1 *scout*).
- Padrão de realce tardio tipicamente difuso, embora possa apresentar padrão irregular.
- Os valores do mapeamento T1 nativo são, marcadamente, elevados (corre-

lacionam-se bem com marcadores de disfunção sistólica e diastólica).

- Os valores de volume extracelular são muito elevados, geralmente acima de 40%.
- Útil se o diagnóstico for indeterminado com base nos resultados do ECO e da cintilografia.
- A ressonância magnética também é útil em pacientes com diagnóstico de gamopatia monoclonal ou AL para esclarecer o envolvimento cardíaco.

Realce tardio com gadolínio: O realce tardio com agentes de contraste à base de gadolínio é uma técnica fundamental para o diagnóstico de amiloidose cardíaca. As técnicas tradicionais de imagem por realce tardio dependem da seleção por parte do operador do tempo de recuperação de inversão do miocárdio, no qual o miocárdio normal surge preto ou anulado; isso pode ser desafiador na presença de amiloidose cardíaca. De fato, dificuldades em anular o miocárdio ou evidência de anulação miocárdica antes do *pool*

sanguíneo na sequência T1 *scout* são fortemente sugestivas de presença de amiloidose cardíaca, com uma elevada sensibilidade (100%) (34).

O padrão de realce tardio é tipicamente difuso (embora possa apresentar um padrão irregular), subendocárdico ou transmural e possui elevada precisão diagnóstica (sensibilidade de 85%,

especificidade de 92%) para amiloidose cardíaca (35,36). A presença de realce tardio é muito frequente na amiloidose cardíaca, sendo mais comum na amiloidose ATTR do que na amiloidose AL, não permitindo, no entanto, diferenciar entre os subtipos de amiloidose cardíaca (37, 38) (Figura 4).

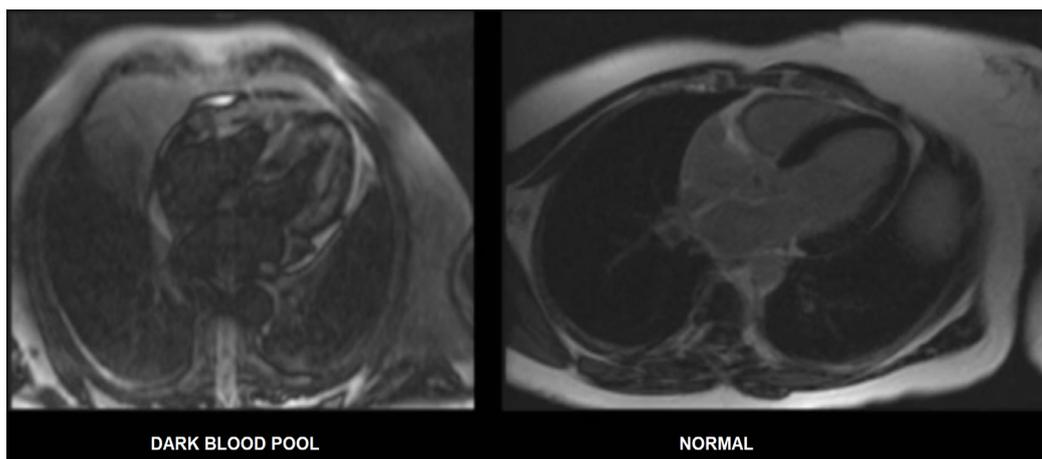


Figura 4 – Na presença de CA, o miocárdio aparece com realce tardio (áreas esbranquiçadas difusas) e o sangue surge escuro (sem sinal), em contraste com a imagem cardíaca normal que mostra miocárdio escuro e sangue claro.

O realce tardio é um importante preditor de mortalidade na amiloidose cardíaca AL e ATTR (ATTRv e ATTRwt), sendo que, nos doentes com realce tardio transmural, a taxa de sobrevivência global aos 24 meses é menor para o subtipo AL (45%) do que ATTR (65%) (36). No entanto, as técnicas de realce tardio apresentam limitações: a utilização de agentes de contraste à base de gadolínio estão, relativamente, contraindicados em doentes com disfunção renal grave, um achado ligeiramente comum em pacientes com amiloidose sistêmica, e não é um método quantitativo, dificultando a monitorização da progressão da doença. As novas técnicas quantitativas de mapeamento T1 podem superar essa última limitação, podendo, ainda, potencialmente, permitir a detecção mais precoce de infiltração de amiloide em comparação com o realce tardio.

Mapeamento T1 e volume extracelular: As técnicas de mapeamento T1 permitem quantificar o tempo de relaxamento T1 do miocárdio, pré-

contraste (nativo) ou pós-contraste. Os valores de T1 nativos (antes da administração de contraste) fornecem um sinal combinado do miócito e do espaço extracelular, refletindo alterações em um ou ambos os compartimentos do tecido. Os valores de mapeamento T1 nativo estão, marcadamente, elevados na amiloidose cardíaca (39) e correlacionam-se bem com os marcadores de disfunção cardíaca sistólica e diastólica (40), apresentando elevada sensibilidade e especificidade (91% e 92%, respetivamente) para detecção de amiloidose cardíaca (40).

Os valores de mapeamento T1 nativo podem constituir um marcador precoce de doença, encontrando-se elevados antes do surgimento de hipertrofia ventricular esquerda, realce tardio ou elevação dos biomarcadores sanguíneos (39,41). No entanto, a caracterização miocárdica tecidual com técnicas de mapeamento T1 nativo apresenta algumas limitações: 1) não permite clarificação completa do processo patológico subjacente (fibrose, edema, deposição amiloide

e resposta reativa do miócito), uma vez que reflete alterações no miócito e/ou na matriz extracelular; 2) apesar de os valores de T1 nativos se encontrarem marcadamente elevados em estágios avançados da doença, o mesmo não se verifica em estágios mais precoces, tornando a sua interpretação mais complexa; 3) ausência de reprodutibilidade entre diferentes equipamentos e intensidade de campo magnético (1.5-T vs. 3.0-T), tornando fundamental a definição dos valores normais em cada centro no qual a medição é realizada (41-43).

A avaliação de volume extracelular é efetuada através de técnicas de mapeamento T1 após a administração de contraste, sendo importante realçar que os valores de volume extracelular são mais reprodutíveis que os valores absolutos de T1 nativo (44). Os valores de volume extracelular encontram-se, marcadamente, elevados em doentes com amiloidose cardíaca, geralmente superiores a 40% (valores normais $\leq 32\%$), e correlacionam-se com a severidade da doença,

mas, à semelhança do T1 nativo, não permitem distinguir entre os subtipos de amiloidose cardíaca (45). Para além disso, o volume extracelular constituiu um marcador precoce de envolvimento cardíaco em doentes com diagnóstico definitivo de amiloidose, no entanto, existe sobreposição dos valores de volume extracelular com outros processos cardiomiopáticos, limitando a especificidade desse marcador na detecção precoce de amiloidose cardíaca em doentes sem diagnóstico definitivo (13). Enquanto marcador de prognóstico, o volume extracelular constituiu o predictor de sobrevivência mais robusto em doente com amiloidose cardíaca tipo AL e ATTR do que o realce tardio e a avaliação de mapeamento T1 nativo (46). Finalmente, a quantificação de volume extracelular é, ainda, um marcador com potencial valor para monitorização de progressão de doença e resposta à terapêutica, conforme sugerido em estudos com doentes com amiloidose cardíaca tipo AL (47) (Figura 5).

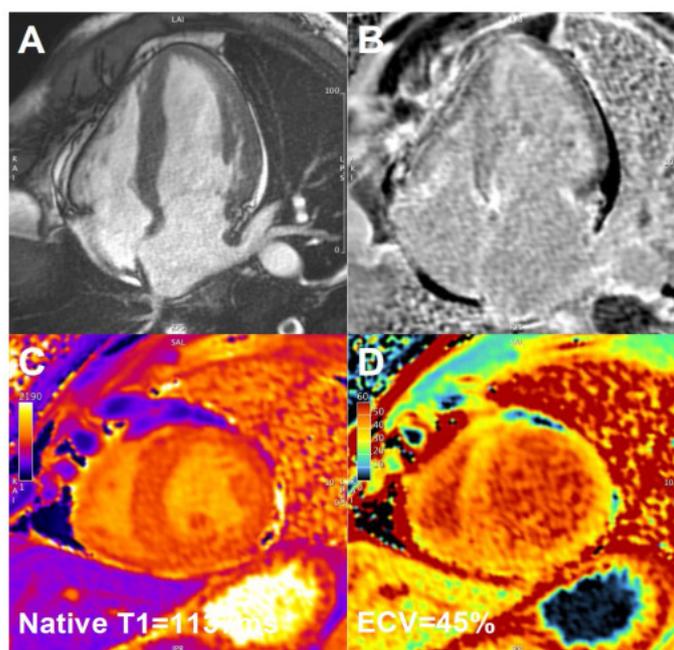


Figura 5 – Typical CMR features of CA

(A) four chamber cine sequence with diffuse wall thickening and small pericardial effusion; (B) phase sensitive inversion recovery (PSIR) late gadolinium enhancement (LGE) image showing diffuse myocardial uptake with subendocardial predominance; (C) native T1 map showing diffuse elevation of myocardial T1 time; (D) extracellular volume (ECV) myocardial map with elevated myocardial extracellular volume. Creative Commons Attribution 4.0 (CC-BY) (27).

Algoritmo de diagnóstico

O diagnóstico deve fazer-se em duas fases

críticas: fase de suspeita do diagnóstico e fase do diagnóstico definitivo (Figura 6).

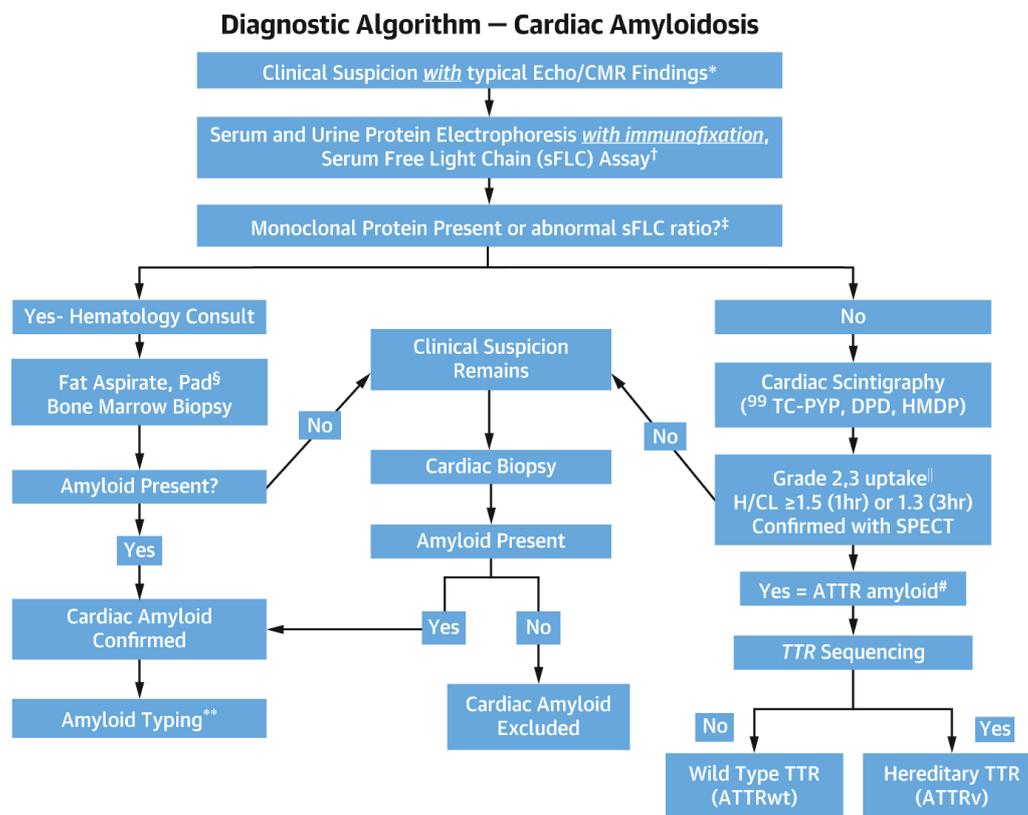


Figura 6 – A Test in Context: Role of Technetium-Labeled Cardiac Scintigraphy in the Diagnosis of CA

*Current guidelines require typical echo and/or cardiac magnetic resonance imaging (CMR) findings to establish a diagnosis of ATTR without tissue biopsy. For AL (light chain) amyloid, if definite cardiac involvement will change management, then endomyocardial biopsy is necessary to assess for cardiac involvement in those without typical echo/CMR findings. †Some centers perform screening tests for AL concurrent with cardiac scintigraphy. ‡Serum free light chain (sFLC) by The Binding Site (Freelite) assay: K/L ratio 1.65 to 3.1 may be considered normal in patients with renal dysfunction, consultation with hematologist recommended. §Fat aspirate if expertise in acquisition and interpretation is available. Fat pad biopsy is an alternative. Depending on availability, some centers will go directly to cardiac biopsy. ||Grade 2: moderate myocardial uptake (equal to bone); grade 3: severe uptake (greater than bone). #Rare other amyloid types, such as apolipoprotein AI, may demonstrate uptake with technetium-labeled cardiac scintigraphy, clinical correlation required. **Protein precursor identification with laser micro-dissection mass spectrometry. Creative Commons Attribution 4.0 (CC-BY) (48).

Box 4. O diagnóstico deve fazer-se em duas fases críticas

Fase de suspeita do diagnóstico

- Idade >75 anos, HVE, ECO aumento da ecogenicidade.

- Hipertrofia ventricular esquerda inexplicada.
- Envolvimento multiorgânico.
- Insuficiência cardíaca FEp hospitalizada e com hipertrifia ventricular esquerda.
- Disfunção autonômica.

- Síndrome « do túnel cárpico bilateral.
- Estenose valvular aórtica, TAVI.
- Níveis de troponin ou NT-pro BNP elevados.

Fase de diagnóstico definitivo

- Hemograma, VS, função renal e hepática biomarcadores cardíacos.
- Proteínas monoclonais séricas/urinárias (SPEP/UPEP) e cadeias leves livres (FLC).
- Biópsia da pâncrea abdominal/medula óssea.
- Cintilografia com Tecnécio 99m .
- ECG e Ecocardiograma (com *strain*).
- Ressonância magnética cardíaca.
- Testes genéticos.

Fase de suspeita do diagnóstico: A suspeita de diagnóstico começa, muitas vezes, com a identificação de hipertrofia ventricular esquerda no ecocardiograma, por vezes, com paredes de ecogenicidade aumentada. Essa é, todavia, uma apresentação tardia que ocorre apenas em 50% dos pacientes com CM AL e em 30% dos pacientes com CM ATTR. Os subgrupos de doentes a seguir indicados aumentam, significativamente, a probabilidade pré-teste dessa doença: idade >75 anos, envolvimento de vários órgãos, doentes com hipertrofia cardíaca hospitalizados por ICFe, operados à síndrome do túnel do carpo bilateral, doentes com hipertrofia cardíaca não explicada (incluindo diagnóstico histórico de cardiomiopatia hipertrófica), estenose valvular aórtica, níveis de troponina ou valores de NT-pro BNP persistentes e desproporcionalmente elevados (26).

Fase de diagnóstico definitivo: O diagnóstico definitivo inicia-se com o estudo laboratorial que compreende hemograma, velocidade de sedimentação, avaliação bioquímica da função renal e hepática e biomarcadores cardíacos. A realização de ECG de 12 derivações e ecocardiograma fazem parte dessa primeira avaliação. É imperativo descartar a amiloidose de cadeias leves livres (CM AL) e, como tal, todos esses doentes devem fazer rastreio de

proteínas monoclonais séricas e urinárias (SPEP/UPEP) e doseamento de cadeias leves (FLC). Quando esses parâmetros estão presentes em conjunto, a sensibilidade para a identificação de amiloidose AL é muito elevada (>99%), e o doente deve ser referenciado para a consulta de hematologia (Figura 6). Aproximadamente, dois terços dos doentes apresentam positividade na eletroforese de proteínas séricas com imunofixação (**a eletroforese das proteínas séricas, sem imunofixação, não se deve usar**). A monoclonalidade determina-se pela presença de uma relação FLC kappa/lambda anormal. Na suspeita de amiloidose AL com resultados séricos não definitivos (Ratio FFC (+/-) & SPEP/UPEP (-/+), a biópsia de gordura abdominal (sensibilidade de 72 a 89%) e/ou medula óssea (sensibilidade de 50%) deve considerar-se. Se não há proteína monoclonal na SPEP/UPEP e as FLC forem normais, então o valor preditivo negativo para excluir amiloidose AL aproxima-se de 99%. Esses resultados devem ser interpretados com precaução nos doentes com insuficiência renal, dado que as cadeias leves livres circulantes são normalmente eliminadas pelo rim. Perante a positividade de resultados, o estudo terá de prosseguir com biópsia da pâncrea abdominal e/ou medula óssea para confirmação da substância amiloide (Figura 6). Se a biópsia for vermelho Congo+, o passo seguinte será determinar qual a proteína envolvida. A tipagem pode realizar-se com recurso à imuno-histoquímica, microscopia imunoelétrica ou espectrometria de massa dos depósitos amiloides.

Uma vez excluída a existência de componente monoclonal, o diagnóstico deve prosseguir com cintilografia óssea com bifosfonatos marcados com tecnécio-99m. No caso da amiloidose AL não ter sido confirmada na biópsia da medula óssea/pâncrea abdominal e a suspeita persistir, existem opções alternativas com biópsias minimamente invasivas. As glândulas salivares menores são opção razoável, com 86% a 89% de sensibilidade. Se esses testes continuarem negativos, deverá considerar-se a biópsia cardíaca. Existem, hoje, diretrizes claras e recomendações de

consenso que permitem, sem biópsia miocárdica, estabelecer o diagnóstico de ATTR-CM usando cintilografia com ^{99m}Tc -PYP, ^{99m}Tc -DPD ou ^{99m}Tc -HMDP. Essas recomendações não só delinearão os melhores padrões para as técnicas de imagem, como, também, enfatizam a importância do contexto clínico prévio e a necessidade crucial de excluir a amiloidose AL, o que nem sempre se tem verificado na vida real (27).

O mecanismo da captação miocárdica na CM ATTR não é claro, mas, possivelmente, está relacionado com a ligação do radiofármaco a microcalcificações, com algumas evidências de que, na ATTR, são mais abundantes do que nas fibrilas AL. É de se notar que o difosfonato de metileno ^{99m}Tc (^{99m}Tc -MDP), muito usado na cintilografia óssea, não é mais recomendado para o diagnóstico cardíaco.

Box 5. Cintilografia na cardiomiopatia amiloide

- Recomenda-se o rastreio simultâneo com cintilografia óssea com tecnécio- 99m e testes de sangue e urina para despiste de proteína monoclonal.
- O diagnóstico não invasivo de ATTR-AC é possível com cintilografia óssea positiva (grau 2 ou 3) e sem evidência de FFC e SPEP/UPEP anormais.
- Quando for detectada uma proteína monoclonal e houver suspeita de amiloidose AL, é recomendado a referência hematológica urgente, incluindo biópsia da medula óssea.
- A cintilografia óssea planar tem uma maior taxa de falsos positivos, enquanto a cintilografia óssea planar com SPECT é mais específica para captação do traçador miocárdico.

O sistema de classificação do grau de captação do miocárdio faz-se utilizando o *score* qualitativo de Perugini (28). Esse *score* relaciona a captação cardíaca com a captação costal e deve referir-se em escala: grau 0 = sem captação; grau 1 = captação leve, menor do que a costela; grau 2 = captação moderada, igual à da costela e; grau

3 = captação intensa, maior do que a costela. As pontuações quantitativas baseiam-se na comparação da área cardíaca com igual área contralateral (usada com ^{99m}Tc -PYP) ou com a relação coração/corpo inteiro (usada com ^{99m}Tc -DPD e ^{99m}Tc -HMDP) (27).

A presença de positividade na captação miocárdica (grau 1, 2 ou 3) apresentou sensibilidade de >99% e especificidade de 86% para o diagnóstico de ATTR-CM. A maioria de resultados "falso-positivos" ocorreu em pacientes com amiloidose AL, com imunoglobulinas clonais detectáveis ou anormalidade das cadeias leves. Embora os relatos anteriores sugiram que a captação miocárdica na AL tenha sido de grau 1, cortes maiores têm mostrado que 22% dos pacientes com CM AL, confirmada por biópsia, podem ter captação de grau 2 ou 3. Por essa razão, a interpretação correta da cintilografia exige sempre estudo prévio de soro/urina para exclusão de imunoglobulinas monoclonais e anormalidades das cadeias leves (13).

Nos doentes com *score* de Perugini grau 1, recomenda-se a integração desse resultado com o ecocardiograma e/ou ressonância magnética cardíaca. Se os resultados forem ambíguos, serão necessários exames histológicos adicionais (biópsia miocárdica) para concluir um diagnóstico de CM ATTR. Na suspeita clínica de CM ATTR V30M, é fundamental considerar que a cintilografia óssea apresenta sensibilidade subótima para detectar o envolvimento cardíaco, particularmente na forma com início precoce (30), pelo que poderão ser necessários outros meios de confirmação (31). Nos doentes com resultado de cintilografia de grau 2-3, em que se confirmou CM ATTR, devem usar-se os testes genéticos para diferenciação entre ATTRv e ATTRwt. A distinção entre os dois tipos é importante para o tratamento e o aconselhamento genético.

Estadiamento e prognóstico

Avaliar a extensão da doença pode ajudar a orientar o tratamento, estabelecer o prognóstico e, em última análise, melhorar a sobrevivência. Para a amiloidose AL, existem vários sistemas de

estadiamento, incluindo o Modelo Mayo, o Modelo Europeu e o Score da Boston University. Os critérios variam para cada sistema de estadiamento, mas, geralmente, incluem avaliação de TnT, NT-proBNP e FLC sérico. Para amiloidose ATTR, podem usar-se os sistemas de estadiamento do National Amyloidosis Center (NAC) e da clínica Mayo. As diretrizes de estadiamento NAC usam NT-proBNP e TFG para estadiar os pacientes e prever a sobrevida e a mortalidade dos pacientes com amiloidose ATTR. O sistema de estadiamento Mayo utiliza, também, os valores de NT-proBNP e troponina T (11,13,32).

Tratamento

O tratamento específico de cada amiloidose deve incluir o manejo das síndromes clínicas resultantes do atingimento sistêmico da amiloidose, tais como insuficiência cardíaca, distúrbios da condução cardíaca, síndrome nefrótica e neuropatia. O tratamento dos sintomas da ICfep é, particularmente, difícil na CA. Os diuréticos e antagonistas dos receptores de mineralocorticóides são, muitas vezes, mal tolerados devido à hipotensão e à incompetência cronotrópica. Os bloqueadores beta, em baixa dose, associam-se a menor risco de mortalidade, e os inibidores SGLT2 são bem suportados e parecem ter efeitos benéficos no coração e rim, embora não existam ensaios randomizados (11).

Na amiloidose hematológica (tipo AL), os recursos terapêuticos disponíveis eram, até então, quimioterápicos que agem sobre os plasmócitos, as células da medula óssea responsáveis pela fabricação da amiloide. Outra opção, voltada para pacientes com condições de saúde adequadas, é o transplante autólogo de medula óssea. Nesse procedimento, as células-mãe hematopoiéticas dos pacientes são colhidas antes da realização da quimioterapia (QMT) de alta dose com melfalano para eliminar as células da medula produtoras da proteína disfuncional, os plasmócitos. As células progenitoras são infundidas no paciente para darem origem a novas células hematopoiéticas (49-51).

Para alguns indivíduos, o transplante pode

significar a cura da doença. O grande problema é que, muitas vezes, a amiloidose deixa o paciente em condições tão frágeis que inviabiliza o transplante, geralmente, pelo envolvimento avançado cardíaco ou de dois ou mais órgãos. A idade dos doentes também é uma contraindicação para esse procedimento. A partir dos 65 anos, é comum os doentes não terem condições para esse procedimento.

Com o aparecimento dos anticorpos monoclonais anti-CD38 (Daratumumab), o paradigma do tratamento alterou-se. Em pacientes idosos, podemos usar apenas o anticorpo associado à corticoterapia. Em doentes mais jovens e com condições, o uso do Daratumumab, associado com Bortezomib (inibidor dos proteossomas), Ciclofosfamida e Dexametasona (D-VCD) tornou-se o tratamento de eleição, com uma boa eficácia – tratamento aprovado e recomendado pelo Myeloma Group. Além de controlar a produção da proteína amiloide de forma muito mais satisfatória, comparada ao tratamento anterior de Bortezomib, Ciclofosfamida e Dexametasona, a combinação dos três fármacos com o Daratumumab mostrou-se mais eficaz em reverter os danos causados nos órgãos, como, por exemplo, a insuficiência cardíaca. A combinação dos quatro medicamentos, também, permitiu que doentes que não apresentavam condições para a QMT de alta dose o pudessem fazer após essa associação. Na amiloidose por transtirretina, o transplante de fígado foi o tratamento consagrado na ATTRv, mas não na ATTRwt. Há relatos de regressão dos depósitos amiloides em curto prazo e melhoria da sobrevida após o transplante de fígado nos doentes com amiloidose ATTRv com polineuropatia. No entanto, o número de transplantes de fígado realizados tem vindo a diminuir devido à crescente disponibilidade de agentes farmacológicos eficazes (Tafamidis, Patisiran e Vutrisiran). Um dos medicamentos mais utilizados tem sido o Tafamidis, que é também o único medicamento aprovado na Europa (2020) e EUA (2019) para o tratamento da cardiomiopatia por ATTRv e ATTRwt. O Tafamidis é um estabilizador da TTR que interfere no

desdobramento da TTR e reduz a formação de substância amiloide. Os resultados de vários estudos indicaram que foi eficaz na CM TTR e que os benefícios se mantiveram em longo prazo (29). Devido ao elevado custo do tratamento farmacológico, é improvável que uma estratégia de rastreio/tratamento de doentes com ICFEP por CM ATTR venha a ser eficiente, isto é, custo-efetiva – o Tafamidis é, atualmente, a medicação cardíaca mais onerosa (52,53).

No modelo de simulação utilizado por Kazi, o custo da terapia com Tafamidis foi estimado em US\$ 880.000 por ano de vida, ajustado pela qualidade, e aumentou os custos anuais dos cuidados em 9,3%. Para se poder atingir o limite de cuidados considerado aceitável, calculou-se que seria necessária uma redução de 92,6% no preço (54).

Conclusão

Atualmente possuímos novas opções terapêuticas que modificaram a evolução da CM amiloidótica, reduzindo a produção ou aumentando a eliminação das fibrilas amiloides, com melhoria significativa da sobrevida. Essa premissa pressupõe o diagnóstico precoce da CM, o que é, particularmente, difícil no doente com várias comorbilidades. É fundamental a suspeita de amiloidose diante do quadro de IC com FEVEp e HVE de etiologia não definida, associada a cenários e *red flags* típicos. A importância da colaboração multidisciplinar na otimização da gestão individualizada desses doentes deve enfatizar-se, e a escolha do tratamento deve ser partilhada com o doente. Os custos do tratamento farmacológico da cardiomiopatia amiloidótica por transtirretina poderão vir a ser desafiantes no nosso país em consequência do esperado aumento de número de casos de CM amiloidótica e custo-efetividade/impacto orçamental associado à respetiva utilização (53-57).

Contribuições individuais dos autores

Ovidio Costa

Concepção, desenho do trabalho e elaboração de versões do manuscrito.

Sara Moura Ferreira

Elaboração do subcapítulo "A ressonância magnética na cardiomiopatia amiloidótica" e revisão de versões preliminares.

Rui Cunha e Sousa

Elaboração do subcapítulo "O Ecocardiograma na cardiomiopatia amiloidótica" e revisão de versões preliminares.

Manuel Campos

Elaboração do subcapítulo "Cardiomiopatia por amiloidose AL" e revisão de versões preliminares.

Cristina Gonçalves

Elaboração do subcapítulo "Cardiomiopatia por amiloidose AL" e revisão de versões preliminares.

Declaração de conflitos de interesse e suporte financeiro

Todos os autores declaram não ter conflitos de interesse, nem qualquer tipo de suporte financeiro.

Referências

1. Maciel L, Cunha D, Oliveira A, Campos J, de Freitas F. Natural history of the ECG abnormalities in FAP Portuguese type: a follow-up study with ECG, Holter monitoring and intracardiac electrophysiological study. In: Isobe T, Araki S, Uchino F, Kito S, Tsubura E, editores. Amyloid and amyloidosis [Internet]. Boston: Springer; 1988 [citado 2025 jul 2]. p. 453-75. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-4757-0298-9_76.
2. Glenner GG, Costa PP, de Freitas AF. Amyloid and amyloidosis. In: International Symposium on Amyloidosis 3°. 1979 Set 23-28; Póvoa de Varzim, Portugal. Amsterdam: Excerpta Medica; 1980.
3. Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. Cleve Clin J Med [Internet]. 2017 Dec [citado 2025 jul 2];84(12 Suppl 3):12-26. Disponível em: <https://doi.org/10.3949/ccjm.84.s3.02>. PMID: 29257735.
4. Bonnefous L, Kharoubi M, Bézard M, Oghina S, Le Bras F, Poullot E, et al. Assessing cardiac amyloidosis subtypes by unsupervised phenotype clustering analysis. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2021 Nov 30 [citado 2025 jul 2];78(22):2177-92. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.858>. PMID: 34823661.

5. Leung N, Nasr SH. 2024 update on classification, etiology, and typing of renal amyloidosis: a review. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2024 Mar 19 [citado 2025 jul 2];S0272-6386(24)00679-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2024.01.530>. Epub ahead of print. PMID: 38514011.
6. Beatty PE, Killion L, Mc Hugh J, Tobin AM. Spontaneous bilateral peri-orbital purpura: an important clinical sign of primary systemic amyloidosis. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2021 Apr 1 [citado 2025 jul 2];14(4):e239478. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-239478>. PMID: 33795269. PMCID: PMC8021580.
7. Poli L, Labella B, Cotti Piccinelli S, Caria F, Risi B, Damioli S, et al. Hereditary transthyretin amyloidosis: a comprehensive review with a focus on peripheral neuropathy. *Front Neurol* [Internet]. 2023 Oct 5 [citado 2025 jul 2];14:1242815. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1242815>. PMID: 37869146. PMCID: PMC10585157.
8. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* [Internet]. 2021 Apr 21 [citado 2025 jul 2];42(16):1554–68. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab072>. PMID: 33825853. PMCID: PMC8060056.
9. Papingiotis G, Basmpa L, Farmakis D. Cardiac amyloidosis: epidemiology, diagnosis and therapy. *e-Journal Cardiol Pract* [Internet]. 2021 Apr 21 [citado 2025 jul 2];19(19). Disponível em: https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-19/cardiac-amyloidosis-epidemiology-diagnosis-and-therapy?utm_source.
10. Ney S, Ihle P, Ruhnke T, Günster C, Michels G, Seuthe K, et al. Epidemiology of cardiac amyloidosis in Germany: a retrospective analysis from 2009 to 2018. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2023 [citado 2025 jul 2];112:401–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02114-y>.
11. Bart NK, Fatkin D, Gunton J, Hare JL, Korczyk D, Kwok F, et al. 2024 Australia-New Zealand Expert Consensus Statement on Cardiac Amyloidosis. *Heart Lung Circ* [Internet]. 2024 Apr [citado 2025 jul 2];33(4):420–42. Epub 2024 Apr 2. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2023.11.027>. PMID: 38570258.
12. Duca F, Retzl R, Kronberger C, Poledniczek M, Binder C, Dalos D, et al. Amyloid burden correlates with electrocardiographic findings in patients with cardiac amyloidosis – insights from histology and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Med* [Internet]. 2024 Jan 9 [citado 2025 jul 2];13(2):368. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm13020368>. PMID: 38256502. PMCID: PMC10816127.
13. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* [Internet]. 2016 Jun 14 [citado 2025 jul 2];133(24):2404–12. Epub 2016 Apr 22. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612>. PMID: 27143678.
14. Desport E, Bridoux F, Sirac C, Delbes S, Bender S, Fernandez B, et al. AL amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2012 Aug 21 [citado 2025 jul 2];7:54. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-54>. PMID: 22909024. PMCID: PMC3495844.
15. Grogan M, Dispenzieri A. Natural history and therapy of AL cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev* [Internet]. 2015 Mar [citado 2025 jul 2];20(2):155–62. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10741-014-9464-5>. PMID: 25447844.
16. McCausland KL, White MK, Guthrie SD, Quock T, Finkel M, Lousada I, et al. Light chain (AL) amyloidosis: the journey to diagnosis. *Patient* [Internet]. 2018 Apr [citado 2025 jul 2];11(2):207–16. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40271-017-0273-5>. PMID: 28808991. PMCID: PMC5845075.
17. de Freitas AF. The heart in Portuguese amyloidosis. *Postgrad Med J* [Internet]. 1986 Jun [citado 2025 jul 2];62(728):601–5. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/pgmj.62.728.601>. PMID: 3774701. PMCID: PMC2418763.
18. Silvetti E, Lanza O, Romeo F, Martino A, Fedele E, Lanzillo C, et al. The pivotal role of ECG in cardiomyopathies. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2023 Jun 19 [citado 2025 jul 2];10:1178163. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1178163>. PMID: 37404739. PMCID: PMC10315483.
19. Martini N, Sinigiani G, De Michieli L, Mussinelli R, Perazzolo Marra M, Illiceto S, et al. Electrocardiographic features and rhythm disorders in cardiac amyloidosis. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2024 May [citado 2025 jul 2];34(4):257–64. Epub 2023 Feb 24. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2023.02.006>. PMID: 36841466.
20. Maciel L, Cunha D, Oliveira A, Campos J, de Freitas F. Natural history of the ECG abnormalities in FAP Portuguese type: a follow-up study with ECG, Holter monitoring and intracardiac electrophysiological study. In: Isobe T, Araki S, Uchino F, Kito S, Tsubura E, editors. *Amyloid and amyloidosis*. Boston: Springer; 1988. p. 453–75. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-4757-0298-9_76.
21. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* [Internet]. 2014 Oct 1 [citado 2025 jul 2];114(7):1089–93. Epub 2014 Jul 18. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.026>. PMID: 25212550.
22. Sperry BW, Vranian MN, Hachamovitch R, Joshi H, McCarthy M, Ikram A, et al. Are classic predictors of voltage valid in cardiac amyloidosis? A contemporary analysis of electrocardiographic findings. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016 Jul 1 [citado 2025 jul 2];214:477–81. Epub 2016 Apr 8. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.030>. PMID: 27093686.
23. Sharma S, Labib SB, Shah SP. Electrocardiogram criteria to diagnose cardiac amyloidosis in men with a bundle branch block. *Am J Cardiol* [Internet]. 2021 May 1 [citado 2025 jul 2];146:89–94. Epub 2021 Jan 30. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.01.026>. PMID: 33529617.

24. Vereckei A, Katona G, Szénási G, Vidács LD, Földeák D, Takács H, et al. Novel electrocardiographic criteria may render possible the more accurate recognition of cardiac amyloidosis. ESC Heart Fail [Internet]. 2024 Apr [citado 2025 jul 2];11(2):1030–8. Epub 2024 Jan 19. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ehf2.14655>. PMID: 38243379. PMCID: PMC10966222.
25. Hartnett J, Jaber W, Maurer M, Sperry B, Hanna M, Collier P, et al. Electrophysiological manifestations of cardiac amyloidosis: JACC: CardioOncology state-of-the-art review. JACC CardioOncol [Internet]. 2021 Oct 19 [citado 2025 jul 2];3(4):506–15. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.010>. PMID: 34729522. PMCID: PMC8543134.
26. Cuddy SA, Chetrit M, Jankowski M, Desai M, Falk RH, Weiner RB, et al. Practical points for echocardiography in cardiac amyloidosis. J Am Soc Echocardiogr [Internet]. 2022 Sep [citado 2025 jul 2];35(9):32A–40A. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2022.06.006>. PMID: 36064258.
27. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of hereditary ATTR amyloidosis [Internet]. Medscape; 2024 Jun 11 [citado 2025 jul 2]. Disponível em: <https://www.medscape.com>.
28. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 2 of 2 – Diagnostic criteria and appropriate utilization. J Nucl Cardiol [Internet]. 2020 Apr [citado 2025 jul 2];27(2):659–73. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01761-5>. PMID: 31468377.
29. Cohen OC, Ismael A, Pawarova B, Manwani R, Ravichandran S, Law S, et al. Longitudinal strain is an independent predictor of survival and response to therapy in patients with systemic AL amyloidosis. Eur Heart J [Internet]. 2022 Jan 31 [citado 2025 jul 2];43(4):333–41. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab507>. PMID: 34472567.
30. 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 [Internet]. 2012 Oct [citado 2025 jul 2];98(19):1442–8. Epub 2012 Aug 3. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302353>. PMID: 22865865.
31. Liu D, Hu K, Niemann M, Herrmann S, Cikes M, Störk S, et al. Effect of combined systolic and diastolic functional parameter assessment for differentiation of cardiac amyloidosis from other causes of concentric left ventricular hypertrophy. Circ Cardiovasc Imaging [Internet]. 2013 Nov [citado 2025 jul 2];6(6):1066–72. Epub 2013 Oct 7. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.000683>. PMID: 24100046.
32. 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 [Internet]. 2020 Apr [citado 2025 jul 2];13(4):909–20. Epub 2019 Dec 18. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.10.011>. PMID: 31864973.
33. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Fins-tuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr [Internet]. 2019 Jan [citado 2025 jul 2];32(1):1–64. Epub 2018 Oct 1. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.06.004>. PMID: 30282592.
34. White JA, Kim HW, Shah D, Fine N, Kim KY, Wendell DC, et al. CMR imaging with rapid visual T1 assessment predicts mortality in patients suspected of cardiac amyloidosis. J Am Coll Cardiol Img [Internet]. 2014 Feb [citado 2025 jul 2];7(2):143–56. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jcmg.2013.09.019>.
35. Syed IS, Glockner JF, Feng D, Aroz PA, Martinez MW, Edwards WD, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. J Am Coll Cardiol Img [Internet]. 2010 Feb [citado 2025 jul 2];3(2):155–64. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.09.023>.
36. Fontana M, Pica S, Reant P, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Banyersad SM, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. Circulation [Internet]. 2015 Oct 20 [citado 2025 jul 2];132(16):1570–9. Epub 2015 Sep 11. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016567>.
37. Zhao L, Tian Z, Fang Q. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord [Internet]. 2016 Jun 7 [citado 2025 jul 2];16:129. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0311-6>.
38. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bulluck H, Zumbo G, Knight DS, et al. Magnetic resonance in transthyretin cardiac amyloidosis. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2017 Jul 25 [citado 2025 jul 2];70(4):466–77. Epub 2017 Jul 25. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.053>.
39. Fontana M, Banyersad SM, Treibel TA, Maestrini V, Sado DM, White SK, et al. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. J Am Coll Cardiol Img [Internet]. 2014 Feb [citado 2025 jul 2];7(2):157–65. Epub 2014 Jan 8. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.10.008>. PMID: 24412190.
40. Karamitsos TD, Piechnik SK, Banyersad SM, Fontana M, Ntusi NA, Ferreira VM, et al. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. J Am Coll Cardiol Img [Internet]. 2013 Sep [citado 2025 jul 2];6(9):488–97. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.11.013>.
41. Fontana M, Ćorović A, Scully P, Moon JC. Myocardial amyloidosis: the exemplar interstitial disease. J Am Coll Cardiol Img [Internet]. 2019 Nov [citado 2025 jul 2];12(11 Pt 2):2345–56. Epub 2019 Aug 14. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.06.023>.

42. Martinez-Naharro A, Kotecha T, Norrington K, Bolchini M, Rezk T, Quarta C, et al. Native T1 and extracellular volume in transthyretin amyloidosis. *J Am Coll Cardiol Img* [Internet]. 2019 May [citado 2025 jul 2];12(5):810–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.02.006>.
43. Benz DC, Dorbala S. Multimodality imaging of cardiac amyloidosis. *Heart* [Internet]. 2024 May 23 [citado 2025 jul 2];110(12):873–82. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-321115>.
44. Fontana M, White SK, Banyersad SM, Sado DM, Maestrini V, Flett AS, et al. Comparison of T1 mapping techniques for ECV quantification: histological validation and reproducibility of ShMOLLI versus multibreath-hold T1 quantification equilibrium contrast CMR. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2012 Jan 6 [citado 2025 jul 2];14:88. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/1532-429X-14-88>.
45. Mongeon F-P, Jerosch-Herold M, Coelho-Filho OR, Blankstein R, Falk RH, Kwong RY. Quantification of extracellular matrix expansion by CMR in infiltrative heart disease. *J Am Coll Cardiol Img* [Internet]. 2012 Sep [citado 2025 jul 2];5(9):897–907. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.04.006>.
46. Banyersad SM, Fontana M, Maestrini V, Sado DM, Captur G, Petrie A, et al. T1 mapping and survival in systemic light-chain amyloidosis. *Eur Heart J* [Internet]. 2015 Jan 21 [citado 2025 jul 2];36(4):244–51. Epub 2014 Nov 16. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu444>.
47. Martinez-Naharro A, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Zumbo G, Knight DS, Rosmini S, et al. CMR-verified regression of cardiac AL amyloid after chemotherapy. *J Am Coll Cardiol Img* [Internet]. 2018 Jan [citado 2025 jul 2];11(1):152–4. Epub 2017 Apr 12. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.02.012>.
48. Hanna M, Ruberg FL, Maurer MS, Dispenzieri A, Dorbala S, Falk RH, et al. Cardiac scintigraphy with technetium-99m-labeled bone-seeking tracers for suspected amyloidosis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020 Jun 9 [citado 2025 jul 2];75(22):2851–62. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.022>. PMID: 32498813.
49. Hwa YL, Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, Kourelis TV, et al. Induction therapy pre-autologous stem cell transplantation in immunoglobulin light chain amyloidosis: a retrospective evaluation. *Am J Hematol* [Internet]. 2016 Oct [citado 2025 jul 2];91(10):984–8. Epub 2016 Jul 14. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajh.24453>. PMID: 27341539.
50. Hayashi T, Ikeda H, Igarashi T, Maruyama Y, Aoki Y, Nojima M, et al. Autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis: adjustment of melphalan dose by factors including BNP. *Int J Hematol* [Internet]. 2014 Dec [citado 2025 jul 2];100(6):554–8. Epub 2014 Oct 4. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12185-014-1680-1>. PMID: 25281404.
51. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Jul 1 [citado 2025 jul 2];385(1):46–58. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028631>. PMID: 34192431.
52. Vogel J, Carpinteiro A, Luedike P, Buehning F, Wernhart S, Rassaf T, et al. Current therapies and future horizons in cardiac amyloidosis treatment. *Curr Heart Fail Rep* [Internet]. 2024 Aug [citado 2025 jul 2];21(4):305–21. Epub 2024 May 29. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11897-024-00669-7>. PMID: 38809394. PMID: PMC11333534.
53. Lau AT, DiDomenico RJ, Kim K. Cost-effectiveness of systematic screening and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM) in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in United States. *Int J Cardiol* [Internet]. 2024 Mar 1 [citado 2025 jul 2];398:131598. Epub 2023 Nov 17. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131598>. PMID: 37979789.
54. Kazi DS, Bellows BK, Baron SJ, Shen C, Cohen DJ, Spertus JA, et al. Cost-effectiveness of tafamidis therapy for transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Circulation* [Internet]. 2020 Apr 14 [citado 2025 jul 2];141(15):1214–24. Epub 2020 Feb 12. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045093>. PMID: 32078382. PMID: PMC7156331.
55. Psocka MA. Tafamidis should be accessible for all patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol HF* [Internet]. 2021 Feb [citado 2025 jul 2];9(2):124–6. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.11.003>.
56. Vogel J, Carpinteiro A, Luedike P, Buehning F, Wernhart S, Rassaf T, et al. Current therapies and future horizons in cardiac amyloidosis treatment. *Curr Heart Fail Rep* [Internet]. 2024 Aug [citado 2025 jul 2];21(4):305–21. Epub 2024 May 29. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11897-024-00669-7>. PMID: 38809394. PMID: PMC11333534.
57. Infarmed. Relatório de avaliação de financiamento público do medicamento Vyndaqel (Tafamidis) [Internet]. Lisboa: Infarmed; [citado 2025 jul 2]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%BAblico+do+Medicamento+Vyndaqel+%28Tafamidis%29/7f748371-c-f57-2655-04ef-ccca3658bd42>
58. Löfbacka V, Suhr OB, Pilebro B, Wixner J, Sundström T, Lindmark K, et al. Combining ECG and echocardiography to identify transthyretin cardiac amyloidosis in heart failure. *Clin Physiol Funct Imaging* [Internet]. 2021 Sep [citado 2025 jul 2];41(5):408–16. Epub 2021 Jun 15. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cpf.12715>. PMID: 34033209.
59. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2013 [citado 2025 jul 2];8:31. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-31>.

60. Waddington-Cruz M, Wixner J, Amass L, Kiszko J, Chapman D, Ando Y, et al. Characteristics of patients with late- vs. early-onset Val30Met transthyretin amyloidosis from the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Neurol Ther* [Internet]. 2021 Dec [citado 2025 jul 2];10(2):753–66. Epub 2021 May 22. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00258-z>. PMID: 34024024. PMCID: PMC8571445.

61. Rossi M, Varrà GG, Porcari A, Saro R, Pagura L, Lalaro A, et al. Re-definition of the epidemiology of cardiac amyloidosis. *Biomedicines* [Internet]. 2022 Jun 30 [citado 2025 jul 2];10(7):1566. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071566>. PMID: 35884871. PMCID: PMC9313045.

62. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2005 Sep 20 [citado 2025 jul 2];46(6):1076–84. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.073>. PMID: 16168294.

63. Azevedo Coutinho MC, Cortez-Dias N, Cantinho G, Gonçalves S, Menezes MN, Guimarães T, et al. The sensitivity of DPD scintigraphy to detect transthyretin cardiac amyloidosis in V30M mutation depends on the phenotypic expression of the disease. *Amyloid* [Internet]. 2020 Sep [citado 2025 jul 2];27(3):174–83. Epub 2020 Jun 2. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1744553>. PMID: 32482106.

64. Rodrigues P, Dias Frias A, Gouveia P, Trêpa M, Fontes Oliveira M, Costa R, et al. Radionuclide imaging in the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis: different sensitivity in early-onset V30M mutation? *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2021 May [citado 2025 jul 2];14(5):1072–4. Epub 2020 Nov 18. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.09.023>. PMID: 33221227.

65. Wechalekar AD, Fontana M, Quarta CC, Liedtke M. AL amyloidosis for cardiologists: awareness, diagnosis, and future prospects: JACC: CardioOncology state-of-the-art review. *JACC CardioOncol* [Internet]. 2022 Nov 15 [citado 2025 jul 2];4(4):427–41. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.009>. PMID: 36444232. PMCID: PMC9700258.

Ovidio Costa

Cardiologista com competência em geriatria pela Ordem dos Médicos, Portugal e professor associado jubilado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP), Porto, Portugal.

Sara Moura Ferreira

Cardiologista pela Ordem dos Médicos, Portugal, ESC fully certified cardiologist in Cardiovascular Magnetic Resonance e Instituto de Investigação Biomédica da Faculdade de Medicina da Universidade de Hasselt, Bélgica e Departamento de Cardiologia do Hospital de Jessa, Hasselt, Bélgica.

Rui Cunha e Sousa

Cardiologista pela Ordem dos Médicos, Portugal e consultor de cardiologia, Portugal.

Manuel Campos

Hematologista pela Ordem dos Médicos, Portugal e professor do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Porto, Portugal.

Cristina Gonçalves

Hematologista pela Ordem dos Médicos, Portugal e assistente hospitalar sênior do Centro Hospitalar Universitário de Santo António. Porto, Portugal.

Endereço para correspondência

Ovidio António Pereira da Costa

Rua Marechal Saldanha, 1056

4150-653

Porto, Portugal

Os textos deste artigo foram revisados pela Texto Certo Assessoria Linguística e submetidos para validação dos autores antes da publicação.