

Inovações no tratamento da Amiloidose por Transtirretina: Uma revisão narrativa

Innovations in the treatment of Transthyretin Amyloidosis: A narrative review

Innovaciones en el tratamiento de la Amiloidosis por Transtirretina: Una revisión narrativa

Recebido: 17/01/2025 | Revisado: 22/01/2025 | Aceitado: 22/01/2025 | Publicado: 24/01/2025

Fernanda da Silva Pereira Nantes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4759-1269>

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil

E-mail: fernanda.p.nantes@gmail.com

Patrícia de Fátima Zanata Gonçalves Feltrin

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8179-696X>

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil

E-mail: patyzanata23@hotmail.com

Resumo

A Amiloidose por Transtirretina é um tipo de amiloidose de caráter tanto hereditário como adquirido, que acarreta na deposição de fibrilas amiloides em diferentes tecidos. Portanto, acomete múltiplos órgãos e pode cursar com cardiomiopatia, disautonomia, insuficiência cardíaca diastólica com fração de ejeção preservada, polineuropatia periférica, implicando na qualidade de vida do indivíduo, na sua autonomia e dependência para atividades básicas diárias, além de aumentar o índice de comorbidades e complicações crônicas e reduzir o tempo de vida do paciente. Embora consista em uma patologia rara, tendo em vista sua gravidade e danos a longo prazo, a cada ano são produzidos e estudados novos medicamentos para tratamento, através da adoção de tecnologias inovadoras. Nos últimos 15 anos foram aprimoradas classes medicamentosas como estabilizadores de Transtirretina, silenciadores gênicos, antiinflamatórios e sintomáticos. O objetivo do presente artigo é sintetizar as atualizações sobre o tratamento e terapias modificadoras do curso da Amiloidose por Transtirretina, e auxiliar na compreensão sobre o tema bem como identificar lacunas que demandem pesquisas complementares. A metodologia do estudo corresponde a uma Revisão Narrativa composta por estudos publicados nos últimos 15 anos, oriundos de Revistas reconhecidas por sua alta qualidade científica e contribuição para avanços em saúde. Priorizou-se a pirâmide de evidência científica, com metanálises, revisões sistemáticas, estudos de intervenção como ensaios clínicos randomizados, ensaios abertos e ensaios dose dependentes, coorte e caso – controle, discutindo-se posteriormente de forma crítica os resultados encontrados.

Palavras-chave: Amiloidose; Amiloidose familiar; Polineuropatia amiloide familiar; Pré-albumina.

Abstract

Transthyretin Amyloidosis is a type of amyloidosis that is both hereditary and acquired, and results in the deposition of amyloid fibrils in different tissues. Therefore, it affects multiple organs and can lead to cardiomyopathy, dysautonomia, diastolic heart failure with preserved ejection fraction, and peripheral polyneuropathy, affecting the individual's quality of life, autonomy, and dependence for basic daily activities, in addition to increasing the rate of comorbidities and chronic complications and reducing the patient's life expectancy. Although it is a rare pathology, given its severity and long-term damage, new drugs for treatment are produced and studied every year through the adoption of innovative technologies. In the last 15 years, drug classes have been improved, such as Transthyretin stabilizers, gene silencers, anti-inflammatories, and symptomatic agents. The objective of this article is to summarize the updates on the treatment and therapies that modify the course of Transthyretin Amyloidosis, and to help in the understanding of the subject as well as to identify gaps that require further research. The study methodology corresponds to a Narrative Review composed of studies published in the last 15 years, from Journals recognized for their high scientific quality and contribution to advances in health. Priority was given to the pyramid of scientific evidence, with meta-analyses, systematic reviews, intervention studies such as randomized clinical trials, open trials and dose-dependent, cohort and case-control trials, and then critically discussing the results found.

Keywords: Amyloidosis; Familial amyloidosis; Familial amyloid polyneuropathy; Prealbumin.

Resumen

La amiloidosis por transtirretina es un tipo de amiloidosis tanto hereditaria como adquirida, que produce el depósito de fibrillas amiloides en diferentes tejidos. Por lo tanto, afecta a múltiples órganos y puede llevar a miocardiopatía, disautonomía, insuficiencia cardíaca diastólica con fracción de eyección conservada, polineuropatía periférica, afectando la calidad de vida del individuo, su autonomía y dependencia para las actividades básicas de la vida diaria, además de aumentar la tasa de comorbilidades, y complicaciones crónicas y reducen la esperanza de vida del paciente. Aunque se trata de una patología poco frecuente, dada su gravedad y los daños a largo plazo, cada año se producen y

estudiam nuevos medicamentos para su tratamiento, mediante la adopción de tecnologías innovadoras. En los últimos 15 años se han mejorado clases de fármacos como estabilizadores de la transtiretina, silenciadores genéticos, antiinflamatorios y sintomáticos. El objetivo de este artículo es resumir las actualizaciones sobre el tratamiento y las terapias modificadoras del curso de la amiloidosis por transtiretina, y ayudar a comprender el tema, así como identificar brechas que requieren más investigación. La metodología del estudio corresponde a una Revisión Narrativa compuesta por estudios publicados en los últimos 15 años, provenientes de Revistas reconocidas por su alta calidad científica y contribución a los avances en salud. Se dio prioridad a la pirámide de evidencia científica, con metaanálisis, revisiones sistemáticas, estudios de intervención como ensayos clínicos aleatorizados, ensayos abiertos y ensayos dosis-dependientes, de cohortes y de casos y controles, siendo posteriormente discutidos críticamente los resultados encontrados.

Palabras clave: Amiloidosis; Amiloidosis familiar; Polineuropatía amiloide familiar; Prealbúmina.

1. Introdução

A Transtiretina é uma proteína tetramérica produzida no fígado, no plexo coroide e na retina, que tem a função de transportar a tiroxina e a proteína ligadora do retinol. Contudo, quando há um desdobramento incorreto da proteína, são formadas fibrilas amiloides, as quais se acumulam nos tecidos e causam disfunções orgânicas. A idade de início da amiloidose varia do final da adolescência até a velhice. Dividida em início precoce (idade < 50 anos) e início tardio (idade ≥ 50 anos).

A origem pode ser tanto selvagem como hereditária, relacionada a mutações genéticas pontuais, das quais mais de 130 foram identificadas no cromossomo 18, sendo a mais comum a troca do aminoácido Valina por metionina na posição 30 da proteína (Val30Met; p.ATTRVal50Met) (Sipe et al., 2016). A doença hereditária é endêmica em regiões como Portugal e Suécia, especialmente na forma de Polineuropatia Amiloidótica Familiar.

No Brasil a prevalência estimada é de cerca de 1 a cada 100000 pessoas, ao ponderar que grande parte dos casos é subnotificada e vários nem chegam a receber o diagnóstico antes de evoluírem para óbito. Carece na literatura novos estudos epidemiológicos, um exemplo é um estudo de coorte retrospectivo com dados de 1997 a 2016 que identificou mutações em 128 pacientes brasileiros, Val30Met foi identificada em 116 pacientes (90,6%), enquanto 7 (4,7%) pacientes apresentaram mutação patogênica não-TTR e 7 (4,7%) apresentaram mutações não patogênicas (4,7%). As quatro mutações patogênicas não-TTRMet30 foram TTR Aps38Tyr, TTR Ile107Val, TTR Val71Ala e TTR Val122Ile. No grupo não patogênico, encontrado duas mutações, TTR Gly6Ser e TTR Thr119Thr (Lavigne et al., 2018). Há um trabalho em andamento que promete trazer dados epidemiológicos e classificações das mutações mais frequentes na população do estado de São Paulo (Fernandes et al., 2021).

A forma selvagem, também chamada de senil, é esporádica e adquirida conforme o envelhecimento, distintivamente da forma hereditária, ela acarreta algumas manifestações clínicas específicas como radiculomielopatia, necrose da língua, hematúria, depósitos amiloides nodulares no pulmão e em ligamentos espinhais e tendões (Ueda et al., 2011).

No que compete à fisiopatologia, um dos mecanismos de acometimento são as microangiopatias, com risco de rompimento de barreira hematocefálica, além de penetração de transtiretina no espaço endoneural, com edema neural e combinada a anormalidades na microvasculatura retiniana com inflamação e apoptose (forma oculoleptomeningea). (Rousseau et al., 2018). Outras manifestações oculares na amiloidose Val30Met incluem síndrome do olho seco (70%), glaucoma (20%) e amiloidose vítrea (17%). (Beirão et al., 2015). A rara penetração no sistema nervoso central pode cursar com epilepsia, hemorragia cerebral, cefaleia, alteração de nível de consciência e desorientação (Ziskin et al., 2015).

A neuropatia é uma das principais apresentações da doença, com incidência maior nos pacientes que possuem a mutação Val30Met, pois as fibrilas formadas nestes pacientes são mais espessas e alongadas e acabam invadindo as células de Schwann, gerando perda axonal das fibras nervosas finas de maneira precoce, atingindo as fibras mielinizadas mais espessas apenas parcialmente ou após muitos anos de doença. Usualmente os sintomas neurológicos incluem parestesias, dor neuropática, alterações de sensibilidade térmica, dolorosa e tátil nos membros superiores e inferiores, progredindo para

síndrome do túnel do carpo, úlceras em pés, fraqueza, instabilidade da marcha, risco de quedas, que por consequência limitam o paciente em suas atividades básicas diárias (Mariane et al., 2015).

A disautonomia provoca distúrbios graves no sistema de condução cardíaca, hipotensão ortostática, constipação, disfunção erétil, dentre tantos outros (Castro et al., 2016). As escalas para avaliação do estado e prognóstico neurológico e funcional do paciente mais empregues são Neurological Impairment Scale (NIS) para avaliação de comprometimento neurológico, Compound Autonomic Dysfunction Test (CADT) que afere o exame sensitivo-motor e o polyneuropathy disability score (PND) que categoriza a polineuropatia e avalia capacidade de locomoção. Outros também utilizados são Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS-31) para avaliação de sintomas autonômicos, a pesquisa Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) para avaliação de atividades da vida diária, o questionário Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QoL-DN) para medir a qualidade de vida e o teste de caminhada cronometrada de 10 minutos e o teste de força de preensão manual (dinamômetro) para avaliar a função motora específica (Adams et al., 2019).

Na Polineuropatia Amiloidótica Familiar os três estágios de gravidade são classificados de acordo a incapacidade de deambulação do paciente e o grau de assistência necessário (Adams et al., 2016).

O cenário dos fenômenos cardíacos não pode ser ignorado. Esta conjuntura abrange insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada, com disfunção diastólica, fibrilação atrial, bloqueios atrioventriculares e estenose aórtica degenerativa concomitante. Microscopicamente explicado por uma combinação de estresse celular, citotoxicidade, migração de macrófagos com apoptose, provocando infiltração na matriz celular, seguido de hipertrofia septal (>13mm). (Simon et al., 2024; Adams et al., 2018). Exames que auxiliam na investigação diagnóstica compreendem cintilografia cardíaca, ressonância magnética, biópsia miocárdica, sequenciamento genético, Holter 24h (Gillmore et al., 2016). Para a avaliação da gravidade e acompanhamento é possível lançar mão da dosagem de troponina, Nt-pró bnp, Taxa de Filtração Glomerular. (Gillmore et al., 2018). O teste de caminhada de 6 minutos também é válido, nos casos de pacientes que não tenham locomoção prejudicada pela neuropatia periférica (Maurer et al., 2018).

As alterações renais que englobam síndrome nefrótica e insuficiência renal crônica são mais comuns em pacientes portugueses com mutação Val30Met, o monitoramento é feito com dosagem de proteinúria e microalbuminúria (Lobato et al., 2012).

Nos últimos 15 anos, diante das complicações crônicas que comprometem a funcionalidade, a qualidade e a expectativa de vida, houve avanços recentes na atualização e no desenvolvimento de novas terapias, especialmente aquelas que modificam o curso da doença. No entanto, ainda existem grandes lacunas na literatura sobre o tema, evidenciando a crescente necessidade de novos estudos. O objetivo do presente artigo é sintetizar as atualizações sobre o tratamento e terapias modificadoras do curso da Amiloidose por Transtirretina, e auxiliar na compreensão sobre o tema bem como identificar lacunas que demandem pesquisas complementares.

2. Metodologia

Trata-se de uma pesquisa de natureza qualitativa, não sistemática (Pereira et al., 2018) e do tipo específico de Revisão Narrativa da literatura (Rother, 2007; Mattos, 2015; Casarin et al., 2020) e, baseada em estudos prévios publicados nos últimos 15 anos em revistas de renome mundial, incluindo The New England Journal of Medicine, The Lancet, Nature, Science, Journal of the American College of Cardiology, Clinical Cardiology, Journal of American College of Clinical Pharmacology, Journal of American Medicine Association, European Journal of Heart Failure, Amyloid Journal Internacional Society of Amyloidosis.

O método utilizado foi a estratégia de busca dos descritores do tema (amyloidosis, amyloidosis familiar, transthyretin, ATTR, polineuropatia amiloidótica familiar, cardiac amyloidosis) e priorização dos artigos conforme a pirâmide de evidência,

envolvendo metanálises, revisões sistemáticas, estudos de intervenção como ensaios clínicos randomizados, ensaios abertos e ensaios dose dependentes, coorte, caso – controle, sendo excluídos relatos de caso.

Ao todo, foram escolhidos 30 artigos, os critérios de seleção foram estudos que abordassem os diferentes tratamentos e recentes estratégias para Amiloidose por Transtirretina e que obtiveram relevância clínica, ao demonstrar resultados aplicáveis, ofertando impacto nos desfechos clínicos, ou que compararam padrões de resposta de estudos anteriores consistentes, com robustez metodológica comprovada.

3. Resultados e Discussão

É de suma importância lembrar que como a Amiloidose por Transtirretina é uma doença sistêmica, além do tratamento para modificação de curso em decorrência da etiologia, também é fundamental vigiar e tratar as comorbidades clínicas associadas. Existem inúmeros trabalhos focados nas complicações cardiovasculares, neurológicas, gastrointestinais, visuais e renais.

A respeito do quadro de insuficiência cardíaca, notou-se que medicações comuns para insuficiência de fração de ejeção reduzida não trouxeram benefício aos pacientes, muito pelo contrário, tais medicações aumentaram a taxa de mortalidade, principalmente diuréticos, quando utilizados em altas doses, e betabloqueadores, estes responsáveis por hipotensão, hipoperfusão coronária, diminuição do débito cardíaco e distúrbios de condução (Cláudio Rapezzi et al., 2022).

Nos casos em que os pacientes apresentavam fibrilação atrial concomitante, devido ao índice de refratariedade ao controle da frequência, e evidências de que a digoxina pode se ligar às fibrilas amiloides e aumentar potencialmente as chances de efeitos adversos, boa parte dos trabalhos indicam o uso preferencial por amiodarona e ablação por cateter (Rapezzi et al., 2022).

O uso de cardiodesfibrilador implantável não trouxe benefício na profilaxia primária, todavia pode ser utilizado em profilaxia secundária de pacientes que usam marcapasso com bloqueios atrioventriculares, desde que a sobrevida esperada seja maior do que um ano (Rumberg et al., 2024).

O transplante de fígado foi um dos primeiros tratamentos implantados, por muito tempo considerado uma opção de tratamento definitivo, ainda mais quando associado a transplante cardíaco nos pacientes que já possuíam insuficiência cardíaca grave, desde que não houvesse doença extracardíaca significativa, visto que sem o fígado a fonte de transtirretina mutante estaria suprimida. Em contrapartida, ao decorrer dos anos, foi demonstrado que o transplante de fígado é incapaz de controlar a progressão da amiloidose ocular nos casos de pacientes que possuíam a Val30Met, (Beirão et al., 2015), ademais, não impede a ocorrência de sangramentos no sistema nervoso central pela doença e nem a reversão das lesões crônicas já infiltradas nos órgãos (Salvi et al., 2015).

Após o transplante de fígado, as complicações cardiovasculares foram identificadas como o principal determinante de gravidade e causador de morte. Outros parâmetros de evolução foram confirmados como fatores de risco para mal prognóstico, dentre eles, uma pontuação PND >2, hipotensão ortostática, classificação NYHA >I e um intervalo QRS >120 ms, com espessura de septo elevada. De forma oposta, a sobrevida dos pacientes dentro de 20 anos após o procedimento foi maior em pacientes que possuíam a Val30Met ou que realizaram o transplante antes dos cinquenta anos. (Adams et al., 2019).

No que convém ao tratamento específico da doença, a primeira medicação desenvolvida foi o Tafamidis, um estabilizador da transtirretina que inibe a dissociação de seus tetrâmeros ao se ligar aos sítios de ligação da Tiroxina. Aprovado na Europa em meados de 2011, pela Anvisa no Brasil em 2016 e pela Food and Drug administration (FDA) dos Estados Unidos em 2018 (Maurer et al., 2018).

O Tafamidis, que a princípio foi introduzido para o tratamento da Polineuropatia Amiloidótica Familiar nos estágios iniciais na dose de 20mg, na dose de 80mg demonstrou poder reduzir a mortalidade de todas as causas e taxas de internação

por complicações cardiovasculares, além do índice de necessidade de transplante cardíaco. Implicou em melhor tolerabilidade ao teste de caminhada de 6 minutos e um declínio no escore Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-12 (KCCQ-OS), com redução do Nt pró-BNP. Ou seja, os pacientes submetidos ao Tafamidis tiveram uma progressão menor e mais lenta dos sintomas de Insuficiência Cardíaca, conforme visto no ensaio clínico duplo cego, randomizado e controlado por placebo, com 441 participantes, realizado em 2018 e publicado no *The New England Journal of Medicine* (Maurer et al., 2018) e também no estudo de Meta Análise de 2023 publicado no *The Lancet*, independente de se tratar do tipo selvagem ou hereditário (Wang et al., 2023).

O Diflunisal é outro exemplo de estabilizador de transtirretina, com mecanismo de ação semelhante ao tafamidis, usado na dose de 250mg duas vezes ao dia, juntamente a um inibidor de Bomba de Prótons, pelo risco sensibilizar a mucosa gástrica e se mostrou eficaz em diversos estudos para a redução da progressão dos sintomas neuropáticos e autonômicos em comparação aos placebos. Entretanto não há ensaios suficientes que consigam esclarecer seu efeito a longo prazo ou quantificar a gravidade do impacto negativo da medicação, levando em conta que esteve relacionada a episódios de trombocitopenia e deterioração da função renal, as últimas pesquisas do assunto tem mais de dez anos, ainda não sendo aprovado pelo FDA (Teng et al., 2020; Berk et al., 2013; Sekijima et al., 2015).

Uma variante encontrada em pacientes que possuíam o desenvolvimento mais lento ou inexistente da amiloidose, apesar de serem portadores da doença, designada Thr119Met, que ao estabilizar a transtirretina com ligações de hidrogênio entre resíduos de serina vizinhos na posição 117 de cada monômero, conseguia proteger os pacientes, independente de existirem outras mutações associadas, dos eventos cerebrovasculares ou cardiomiopatia, garantido uma sobrevida de 10 anos a mais que os não portadores da variante (Judge et al., 2019; Muller et al., 2018).

Notado este fator protetor, foi sintetizado a medicação Acoramidis (AG10), uma molécula que simula estruturalmente a Thr119Met, obtendo as ligações vigorosas que estabilizam a transtirretina e impedem o desdobramento incorreto e acúmulo nos tecidos. Em um estudo de simulação de dinâmica molecular em 2020, atestou-se que o Acoramidis é um estabilizador de transtirretina mais potente que o próprio Tafamidis, pois consegue produzir ligações de hidrogênio mais estáveis, em dois pontos diferentes, com menor mobilização (Morris et al., 2020).

Com o avanço da biotecnologia em medicamentos imunobiológicos e modificadores de DNA, houve o aperfeiçoamento de novas técnicas como a interferência por RNAi, no FDA em 2018 e no Brasil em 2020 foi aprovado o Patisiran, na dose de 0,3mg/kg intravenoso, uma vez a cada três semanas, um composto de nanopartículas que contém um RNA de interferência que degrada o RNA mensageiro da transtirretina nos hepatócitos, reduzindo a transtirretina sérica e nos tecidos. Obteve uma ótima resolução em relação aos pacientes que não responderam ao Tafamidis, melhorando significativamente os sintomas de neuropatia, a velocidade da marcha, a capacidade funcional e reduziu os sinais de insuficiência cardíaca, os níveis de nt-pró BNP, com base nos ensaios clínicos APOLLO e APOLLO B de 2023, com 360 pacientes (Maurer et al., 2023; Forte et al., 2023).

A saber, uma meta análise de 2018 sugere que o Patisiran foi superior ao Tafamidis em relação a melhor desfecho no estado nutricional de pacientes que possuíam Polineuropatia Amiloidótica Familiar estágio um (Planté-Bordeneuve et al., 2018).

Não obstante, desde 2022 foi concebido o Vutrisiran, um agente de interferência de RNA semelhante ao Patisiran, que inibe a síntese hepática de RNA mensageiro antes que os monômeros se formem e infiltrem os tecidos, se destacando pela vantagem de uma meia vida maior, na dose de 25mg a cada três meses (Fontana et al., 2024).

No estudo HELIOS B, randomizado, de fase 3, envolvendo 665 pacientes, o Vutrisiran reduziu o risco de morte por todas as causas e eventos cardiovasculares recorrentes em comparação ao placebo, e em comparação a pacientes que estavam em uso de Tafamidis e com uma classificação de NYHA para sintomas de insuficiência cardíaca elevada previamente.

Pacientes tratados com vutrisiran tiveram menos declínio em suas pontuações do Teste de Caminhada de 6 minutos e foram mais propensos a não apresentar nenhuma alteração ou uma melhora na classe NYHA (Fontana et al., 2024).

O Vutrisiran esteve concomitantemente associado a reduções significativas de NTproBNP e melhorias no débito cardíaco e volume sistólico do ventrículo esquerdo em 40 pacientes (32,8% da amostra) que possuíam cardiomiopatia amiloidótica por transtirretina no estudo HELIOS A de fase III em comparação com a pacientes submetidos ao estudo APOLLO (que foram divididos entre usuários do placebo e usuários de Patisiran), demonstrando resposta de padrões ecocardiográficos favoráveis ao Vutrisiran (Garcia Pavia et al., 2024).

O FDA aprovou em 2018 e a Anvisa em 2019 o Inotersen, um inibidor de oligonucleotídeo antisense modificado com 2'-O-metoxietil que interfere na produção hepática da transtirretina, logo após um estudo com 172 pessoas, que comparou os scores de NIS e Norfolk QOLDN em pacientes que fizeram uso de Inotersen, na dose de 300mg intravenoso semanalmente durante 15 meses, em relação ao placebo, constatando que o Inotersen melhorou o curso da doença neurológica e a qualidade de vida dos pacientes com amiloidose hereditária por transtirretina, independentemente do estágio da doença, tipo de mutação ou presença de cardiomiopatia (Benson et al., 2018)

O estudo alertou tanto sobre os riscos de trombocitopenia e glomerulonefrite, ao ressaltar que um dos pacientes teve hemorragia intracraniana fatal após decréscimo de plaquetas, quanto à necessidade de monitoramento e realização de eletrorretinografia para detecção de deficiência de vitamina A, esta que deve ser repostada, ao inferir que a redução da concentração sérica da transtirretina reduz também o transporte do precursor de vitamina A (Benson et al., 2018).

Eplontersen (AKCEA-TTR-L), assim como Inotersen, é um antisense conjugado a ligante, porém com uma conformação moderna conjugada a uma fração N-acetilgalactosamina triantênaria que suporta a captação mediada por receptor pelos hepatócitos, elevando a potência do medicamento para permitir uma dosagem menor e menos frequente, programada em 45mg via subcutânea a cada 4 semanas. Três estudos de fase 3 (NEUROtransform, CARDIOtransform e EPICattr), comparam a eficácia e segurança entre Inotersen e Eplontersen e os efeitos na cardiopatia e neuropatia amiloide, já estão em andamento. (Coelho et al., 2021). Estatisticamente sustentado que o Eplontersen é melhor tolerado, com menor índice de plaquetopenia e sem indícios de glomerulonefrite (2%) (Coelho et al., 2023).

Um estudo multicêntrico de fase 3 denominado ENDEAVOR randomizou pacientes com cardiopatia amiloidótica por transtirretina de causa hereditária para receber 500mg de Revusiran subcutâneo 5 vezes por semana e posteriormente avaliaria a resposta ao teste de caminhada de 6 minutos e a dosagem sérica seriada de transtirretina em comparação ao placebo. Infelizmente, o estudo foi interrompido em razão de que 12,9% dos pacientes em uso de revusiran e 3,0% de pacientes que utilizaram placebo morreram durante o período de tratamento. A maioria das mortes esteve relacionada a eventos cardiovasculares secundários a insuficiência cardíaca (Jadhav et al., 2024).

A cada ano, novas descobertas científicas são fomentadas, dentre elas temos o método de edição genética CRISPR-Cas9, uma tecnologia inovadora que rendeu um Nobel em 2020. Nela, uma sequência de RNA guia único direciona a enzima Cas9, retirada do *Streptococcus Pyogenes*, a clivar e editar um segmento de fita dupla de forma endógena, retirando a mutação desejada. Ao que compete a Amiloidose por transtirretina, o gene alvo seria o codificador da transtirretina, e a medicação pioneira o Nexiguran Ziclumeran, administrado por via endovenosa para atingir os hepatócitos, com dose ainda não divulgada, pois os estudos ainda estão em andamento, o que se pode afirmar até o momento é que a medicação tem se apresentado segura, com apenas 19% dos pacientes apresentando efeitos adversos leves, mantendo reduções consistentes, rápidas e duradouras nos níveis séricos de transtirretina, juntamente com indícios de progressão limitada da doença e melhora nos sintomas de insuficiência cardíaca nos primeiros 12 meses após o tratamento (Gillmore et al., 2021; Fontana et al., 2024). Estudos com moléculas de tecnologia similar também estão em andamento na China, ainda sem resultados definitivos, como o YOLT 201, com a fase 1 concluída em dezembro de 2024 (Yoltech, 2024).

Os imunobiológicos compõem uma das inovações nas terapias revolucionárias do século XXI, sendo cada vez mais empregados em diferentes setores da saúde. Uma glicoproteína presente no sangue denominada Proteína Sérica Amiloide P (SAP), cuja função ideal é fazer parte da regulação da resposta imunológica e antiinflamatória, no contexto do paciente com amiloidose acumula-se inapropriadamente nos tecidos de fórmula anômala, ao invés de estabilizar os compostos amiloides, tornando-se um dos marcadores diagnósticos da doença (Aubin et al., 2021).

Pensando nisso, o Miridesap foi criado justamente para depurar o SAP circulante, antes da produção das fibrilas amiloides, não obstante é inabilitado de destruir as fibrilas já existentes e depositadas. Então, o Dezamizumab, um anticorpo anti-SAP IgG1 monoclonal, foi adicionado ao tratamento para auxiliar a desunir o SAP das fibrilas, as deixando mais instáveis e passíveis de deterioração. Apesar das expectativas teóricas geradas, na prática tais estudos foram interrompidos por não apresentarem no seu decorrer benefícios significativos, ocasionando prejuízos aos pacientes, por não terem feito uso de outras terapias mais eficientes no período (Aubin et al., 2021).

Um anticorpo monoclonal intitulado PRX004, na dose de 0,1mg/kg a cada 28 dias, está em fase experimental com objetivo de inibir a formação das fibrilas amiloides e induzir a fagocitose dos compostos amiloides por meio da opsonização, em outras palavras impede a formação de compostos amiloides e destrói os compostos já formados. Nos pacientes com cardiopatia amiloidótica por transtirretina testados, todos obtiveram estabilidade ecocardiográfica e melhora dos sintomas de insuficiência cardíaca, no entanto o nt-probnp não obteve nem queda nem aumento significativos. Novas fases do estudo são aguardadas ansiosamente pelas sociedades de cardiologia e neurologia ao redor no mundo (Suhr et al., 2024).

Outrora, terapias mais antigas que não possuíam evidência comprovada até então, estão em fase de averiguação. O chá verde, muito popular ao redor do mundo, apresenta uma substância em sua composição denominada Epigallocatequina-3-galato, que aparentou inibir a formação de fibrilas em estudos com animais não humanos. Cerca de 19 pacientes com Amiloidose Cardíaca por Transtirretina que consumiram 500-700 mg da substância diariamente por 12 meses não apresentaram piora da doença e conseguiram alcançar uma diminuição média na massa miocárdica do ventrículo esquerdo de 12,5% e um aumento na velocidade de fluxo de saída de 9%, sugerindo um efeito inibitório. Mais estudos sobre o tema foram realizados, no entanto com grupos de poucos pacientes, ainda sem relevância internacional (Griffin et al., 2021).

Outra substância passível de questionamento, mas já com resultados comprovados em estudos de pequena monta é a curcumina. A mesma exibiu efeitos neuroprotetores, ao estabilizar a transtirretina no sítio de ligação T4. Em modelos de camundongos com transtirretina humana da variante Val30Met a administração crônica de curcumina implicou na redução da dissociação do tetrâmero e inibiu a agregação de fibrilas amiloides. A curcumina desencadeou a dissociação e depuração de fibrilas amiloides. As limitações para liberação do uso envolvem principalmente o fato de ser necessário altas doses da substância, por isso a pertinência de aguardar próximos estudos que reproduzam diferentes biodisponibilidades (Ferreira et al., 2016).

No que se refere a demais medicações testadas In Vitro, a associação Doxy/TUDCA aparenta desagregar fibras amiloides com fragmentação em espécies moleculares não tóxicas, nos testes em camundongos geneticamente modificados. Em um pequeno estudo aberto de fase 2, o tratamento com Doxy/TUDCA foi bem tolerado e não resultou em progressão de envolvimento cardíaco e neuropatia reduzindo metaloproteinases marcadoras de compostos amiloides. Os dados preliminares mostraram que o Ácido taurodesoxicólico é eficaz na redução da transtirretina que ainda não formou fibrilas, agindo de forma sinérgica a doxiciclina, ambos diminuindo a progressão da doença ao longo de um ano. Atualmente um ensaio clínico de fase 3, na dose de 100mg de doxiciclina duas vezes ao dia somada a 250mg de ácido taurodesoxicólico três vezes ao dia está em elaboração (Griffin et al., 2021).

4. Considerações Finais

Apesar desta Revisão Narrativa ter a limitação do viés de seleção pelo autor, ela não deixa de integrar múltiplas teorias, abordagens e tratamentos relatados ao redor do mundo. Mesmo não oferecendo uma tabela em percentil, elencando quais tratamentos obtiveram melhor resposta em relação a outros, através de cálculos sistemáticos, ao reunir diversas atualizações sobre o tema, ainda que sem esgotá-lo, conquista o objetivo de servir como uma fonte de dados prática na literatura, incrementando-a e reforçando a necessidade de novos estudos para preencher as lacunas encontradas, como a necessidade do desenvolvimento de terapias que tenham a capacidade de prevenir a doença, diminuir sua progressão e de reverter os danos gerados nos diferentes tecidos e órgãos.

Ao ressaltar a relevância clínica e o impacto que a Amiloidose por Transtirretina gera na vida de milhares de pessoas tanto agora, como nas futuras gerações, tendo em vista o caráter hereditário e o descobrimento de novas mutações selvagens, adquiridas nos genes, este artigo cumpre com a premissa de sensibilizar estudiosos acerca do tema, para que sejam promovidas mais descobertas e inovações.

Impossibilitada a análise sistemática das informações apresentadas, a inspeção crítica toma frente na discussão sobre o assunto, com base nas tendências expressas nos diferentes artigos observados. Conclui-se que os imunobiológicos e as terapias gênicas são grandes apostas para o presente e futuro, não só para a Amiloidose por Transtirretina, como para inúmeras doenças, constatado os resultados positivos nas pesquisas prévias e nas que estão em andamento.

A influência do aspecto financeiro não foi abordada neste estudo, mas também é um âmbito que precisa ser debatido nas próximas pesquisas, levando em conta a distinção dos sistemas de saúde, no Brasil e internacionalmente.

Referências

- Adams, D., Suhr, O. B., Hund, E., Obici, L., Tournev, I., Campistol, J. M., et al. (2016). First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*; 29, S14–26.
- Adams, D. et al. (2018). Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* 379, 11–21.
- Adams, D., Koike, H., Slama, M. et al. (2019). Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nat Rev Neurol* 15, 387–404. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0210-4>
- Aubin, M., Hagenbuch, A., Huy, C., Varela, E., Combaluzier, B., Thibaud, D., Suhr, O. B., Saraiva, M. J., Hock, C., Nitsch, R. M., & Grimm, J. (2021). A human antibody selective for transthyretin amyloid removes cardiac amyloid through phagocytic immune cells. *Nature Communications*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23274-x>
- Beirao, J. M et al. (2015). Ophthalmological manifestations in hereditary transthyretin carriers (ATTR V30M): a review of 513 cases. *Amyloid* 22, 117–122.
- Beirao, J. M et al. (2015). Impact of liver transplantation on the natural history of ocular disease in Portuguese patients with transthyretin amyloidosis (V30M). *Amyloid* 22, 31–35.
- Benson, M. D., Waddington-Cruz, M., Berk, J. L., Polydefkis, M., Dyck, P. J., Wang, A. K., Planté-Bordeneuve, V., Barroso, F. A., Merlini, G., Obici, L., Scheinberg, M., Brannagan, T. H., Litchy, W. J., Whelan, C., Drachman, B. M., Adams, D., Heitner, S. B., Conceição, I., Schmidt, H. H., & Vita, G. (2018). Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, 379(1), 22–31. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1716793>
- Berk, J. L., Suhr, O. B., Obici, L., Sekijima, Y., Zeldenrust, S. R., Yamashita, T., Heneghan, M. A., Gorevic, P. D., Litchy, W. J., Wiesman, J. F., Nordh, E., Corato, M., Lozza, A., Cortese, A., Robinson-Papp, J., Colton, T., Rybin, D. V., Bisbee, A. B., Ando, Y., & Ikeda, S. (2013). Repurposing Diflunisal for Familial Amyloid Polyneuropathy. *JAMA*, 310(24), 2658. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.283815>
- Casarin, S. T., Porto, A. R., Gabatz, R. I. B., Bonow, C. A., Ribeiro, J. P., & Mota, M. S. (2020). Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health / Types of literature review: considerations of the editors of the Journal of Nursing and Health. *Journal of Nursing and Health*, 10(5). <https://doi.org/10.15210/jonah.v10i5.19924>
- Castro, J., Miranda, B., Castro, I., de Carvalho, M. & Conceição, I (2016). Diagnostic accuracy of Sudoscan in familial transthyretin amyloid polyneuropathy. *Clin. Neurophysiol.* 127, 2222–2227.
- Coelho, T., Ando, Y., Benson, M. D., Berk, J. L., Márcia Waddington-Cruz, Dyck, P. J., Gillmore, J. D., Sami Khella, Litchy, W. J., Obici, L., Monteiro, C., Tai, L.-J., Viney, N. J., Buchele, G., Michela Brambatti, Jung, S. W., St, L., Sotirios Tsimikas, Schneider, E., & Geary, R. S. (2021). Design and Rationale of the Global Phase 3 NEURO-TTRansform Study of Antisense Oligonucleotide AKCEA-TTR-LRx (ION-682884-CS3) in Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy. 10(1), 375–389. <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00235-6>

- Coelho T, Marques W, Dasgupta N. R., et al. (2023). Eplontersen for hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *JAMA*; 330(15), 1448 - 1458. doi: 10.1001/jama.2023.18688
- Fernandes, F, Cafezeiro, C, Val, R. M, Vieira, A. P. Z, Marques, W, Correia, E. B, et al. (2021). Registry of Transthyretin Amyloidosis in the State of São Paulo (REACT-SP). *ABC Heart Fail Cardiomyop*; 1(2), 86-9.
- Ferreira, N., Gonçalves, N. P., Saraiva, M. J., & Almeida, M. R. (2016). Curcumin: A multi-target disease-modifying agent for late-stage transthyretin amyloidosis. *Scientific Reports, Nature* 6. <https://doi.org/10.1038/srep26623>.
- Fontana, M., Berk, J. L., Gillmore, J. D., Witteles, R. M., Grogan, M., Drachman, B., Thibaud Damy, Garcia-Pavia, P., Taubel, J., Solomon, S. D., Sheikh, F. H., Tahara, N., José González-Costello, Kenichi Tsujita, Morbach, C., Zoltán Pozsonyi, Petrie, M. C., Delgado, D., Van, P., & Jabbour, A. (2024). Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2409134>.
- Fontana, M., Solomon, S. D., Kachadourian, J., Walsh, L., Rocha, R., Lebowitz, D., Smith, D., Jörg Täubel, Gane, E. J., Björn Pilebro, Adams, D., Razvi, Y., Olbertz, J., Haagensen, A., Zhu, P., Xu, Y., Leung, A., Sonderfan, A., Gutstein, D. E., & Gillmore, J. D. (2024). CRISPR-Cas9 Gene Editing with Nexiguran Ziclumeran for ATTR Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2412309>.
- Forte, E. (2023). Patisiran improves quality of life in patients with ATTR cardiac amyloidosis. *Nature Cardiovascular Research*, 2(12), 1101–1101. <https://doi.org/10.1038/s44161-023-00399-4>.
- Garcia-Pavia, P, Grogan, M, Kale, P, et al. (2024).. Impact of vutrisiran on exploratory cardiac parameters in hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Eur J Heart Fail*; 26(2), 397 - 410 . doi: 10.1002/ejhf.3138
- Gillmore, J. D. et al. (2016). Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 133, 2404–2412.
- Gillmore, J. D. et al. (2018). A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur. Heart J.* 39, 2799–2806.
- Gillmore, J. D, Gane, E, Taubel, J, et al. (2021). In vivo CRISPR-Cas9 gene editing for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*; 385(6), 493 - 502. doi: 10.1056/NEJMoa2107454
- Griffin, J. M., Rosenthal, J. L., Grodin, J. L., Maurer, M. S., Grogan, M., & Cheng, R. K. (2021). ATTR Amyloidosis: Current and Emerging Management Strategies. *JACC: CardioOncology*, 3(4), 488–505. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.006>
- Jadhav, V., Vaishnav, A., Fitzgerald, K., & Maier, M. A. (2024). RNA interference in the era of nucleic acid therapeutics. *Nature Biotechnology*, 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41587-023-02105-y>
- Judge, D. P., Heitner, S. B., Falk, R. H., Maurer, M. S., Shah, S. J., Witteles, R. M., Grogan, M., Selby, V. N., Jacoby, D., Hanna, M., Nativi-Nicolau, J., Patel, J., Rao, S., Sinha, U., Turtle, C. W., & Fox, J. C. (2019). Transthyretin Stabilization by AG10 in Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(3), 285–295. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.012>.
- Lavigne-Moreira, C, Marques, V. D, Goncalves, M. V. M, Oliveira, M. F, Tomaselli, P. J, Nunez, J. C, Nascimento, O. J. M, Barreira, A. A, Marques, W Jr. (2023). The genetic heterogeneity of hereditary transthyretin amyloidosis in a sample of the Brazilian population. *J Peripher Nerv Syst.* 2018 Jun;23(2), 134-137. doi: 10.1111/jns.12259. Epub 2018 Apr 10. PMID: 29520877.
- Lobato, L. & Rocha, A (2012). Transthyretin amyloidosis and the kidney. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 7, 1337–1346.
- Mariani, L. L. et al. (2015). Genotype-phenotype correlation and course of familial transthyretin amyloid polyneuropathies in France. *Ann. Neurol.* 78, 901–916.
- Mattos, P. C. (2015). Tipos de revisão de literatura. Botucatu: Faculdade de Ciências Agronômicas. <https://www.fca.unesp.br/#/biblioteca/normas-tecnicas/tipos-de-revisao-de-literatura/>
- Maurer, M. M, Schwartz, J. H, Gundapaneni, B, Elliott, P. M, Merlini, G, Waddington-Cruz, M, et al. (2018). Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*; 379,1007-1016.
- Maurer, M. S., Kale, P., Fontana, M., Berk, J. L., Grogan, M., Gustafsson, F., Hung, R. R., Gottlieb, R. L., Thibaud Damy, González-Duarte, A., Nitasha Sarswat, Yoshiki Sekijima, Tahara, N., Taylor, M., Miloš Kubanek, Erwan Donald, Tomáš Paleček, Kenichi Tsujita, W.H. Wilson Tang, & Wang, Y. (2023). Patisiran treatment in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. *The New England Journal of Medicine*, 389(17), 1553–1565. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2300757>
- Miller, M., Pal, A., Albusairi, W. et al. (2018) : "Enthalpy-induced transthyretin stabilization by AG10 mimics a naturally occurring genetic variant that protects from transthyretin amyloidosis". *J Med Chem*; 61, 7862
- Morris, K. F., Geoghegan, R. M., Palmer, E. E., George, M., & Fang, Y. (2020). Molecular dynamics simulation study of AG10 and tafamidis binding to the transthyretin variant Val122Ile. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 21, 100721. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2019.100721>.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica.[e-book]. Editora UAB/NTE/UFSM. https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf.
- Planté-Bordeneuve, V., Lin, H., Gollob, J., Agarwal, S., Betts, M., Fahrback, K., Chitnis, M., & Polydefkis, M. (2018). An indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloid polyneuropathy. *Expert Opinion in Pharmacotherapy*, 20(4), 473–481. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1554648>.
- Rapezzi, C. et al. (2022). Critical Comparison of Documents From Scientific Societies on Cardiac Amyloidosis: JACC State-of-the-Art Review, *Journal of the American College of Cardiology*, 79(13), <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.036>.

- Rother, E. T. (2007). Revisión sistemática X Revisión narrativa. *Acta paulista de enfermagem*, 20, v-vi.
- Rousseau, A. et al. (2018). Angiographic signatures of the predominant form of familial transthyretin amyloidosis (Val30Met mutation). *Am. J. Ophthalmol.* 192, 169–177.
- Ruberg, F. L & Maurer, M. S (2024). Cardiac Amyloidosis Due to Transthyretin Protein: A Review. *JAMA*. 2024;331(9),778–791. doi:10.1001/jama.0442
- Salvi, F. et al. (2015). Cerebral microbleeds 12 years after orthotopic liver transplantation in Val30Met amyloidosis. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 24, e149–e151.
- Sekijima, Y., Tojo, K., Morita, H., Koyama, J., & Ikeda, S. (2015). Safety and efficacy of long-term diflunisal administration in hereditary transthyretin (ATTR) amyloidosis. *Amyloid*, 22(2), 79–83. <https://doi.org/10.3109/13506129.2014.997872>.
- Simon, P., Behrens, H. M., Kristen, A. et al. (2024). Myocardial inflammatory cells in cardiac amyloidosis. *Sci Rep* 14, 2331. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-74289-5>
- Sipe, J. D. et al. (2016). Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification 2016 nomenclature guidelines of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 23, 209–213
- Teng, C., Li, P., Bae, J. Y., Pan, S., Dixon, R. A. F., & Liu, Q. (2020). Diagnosis and treatment of transthyretin-related amyloidosis cardiomyopathy. *Clinical Cardiology*, 43(11), 1223–1
- Ueda M, Horibata Y, Shono M, Misumi Y, Oshima T, Su Y, Tasaki M, Shinriki S, Kawahara S, Jono H, Obayashi K, Ogawa H, Ando Y (2011): Características clinicopatológicas da amiloidose sistêmica senil: um ante- e estudo post mortem. *Mod Pathol*, 24, 1533-1544
- Wang, J. et al (2023). Tafamidis treatment in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 63, 102172–102172.
- YolTech (2024). Completes Dose Escalation in YOLT-201 Phase I Trial-Press Release-YolTech. Yoltx.com. <https://www.yongsy.com>. <https://www.yoltx.com/news/press-release/73>
- Ziskin, J. L et al. (2015). Neuropathological analysis of TTR Tyr69His variant meningoarterial amyloidosis with dementia. *Acta Neuropathol. Commun.* 3, 43.