CONSCIENTIZAÇÃO SOBRE AMILOIDOSE

Para pacientes e sua rede de apoio, incluindo médicos, enfermeiros e estudantes de medicina



3ª Edição

Publicado em outubro de 2026.

Esta brochura foi feita com a orientação de grupos de apoio à amiloidose. Agradecimentos especiais aos Drs. Kevin Michael Alexander, John Berk, Angela Dispenzieri, Anita D'Souza, Morie Gertz, Steven M. Greenberg, Martha Grogan, Andrea Havasi, Shaji Kumar, Heather Landau, Suzanne Lentzsch, Nelson Leung, Ahmad Masri, Mathew Maurer, Joshua Mitchell, Maria Picken, Frederick Ruberg, Vaishali Sanchorawala, Nitasha Sarswat, Sascha Alexander Tuchman, Marcus Anthony Urey, Joban Vaishnav, Robert Vescio, Janice Wiesman, Jeffrey Zonder e Paula Schmitt.

Embora as informações aqui contidas tenham o propósito de ser precisas, as ciências médicas estão sempre avançando. Assim, o conteúdo desta publicação é apresentado apenas para fins educacionais. Ele não se destina à recomendação médica. Todas as decisões com relação ao tratamento médico devem ser discutidas com um médico qualificado e no exercício da profissão.

Ilustrações © 2013-2026, Fairman Studios, LLC.

Imagem da capa: a amiloidose ocorre frequentemente em indivíduos de meia-idade ou mais velhos, mas também em pacientes com 30 ou 40 anos de idade e, ocasionalmente, até mais jovens.

ÍNDICE

1	Apresentação geral de um minuto	1
2	O que é amiloidose?	2
3	Tipos de amiloidose	7
4	Diagnóstico	17
5	Tratamentos	27
6	Principais centros de amiloidose	38
7	Recursos on-line	39

1. APRESENTAÇÃO GERAL DE UM MINUTO

Todas as proteínas normais do nosso corpo são biodegradáveis e recicláveis. A amiloidose é uma doença em que proteínas anormais se dobram de maneira incorreta e formam fibrilas que são resistentes à degradação. As fibrilas amiloides das proteínas se depositam e se acumulam nos tecidos corporais. Caso o amiloide se acumule nos rins, coração, fígado, trato gastrointestinal ou nervos, ele causará o mau funcionamento desses órgãos.

Os sintomas da amiloidose são resultado do funcionamento anormal dos órgãos envolvidos. A probabilidade de um determinado órgão ser afetado depende da proteína subjacente que está sofrendo um dobramento incorreto. Dependendo dos órgãos acometidos, os pacientes podem apresentar alguns dos seguintes sintomas: perda de peso inexplicada, fadiga, falta de ar, urina espumosa, palpitações cardíacas, inchaço (no abdômen, tornozelos e pernas), tendência a hematomas, síndrome do túnel do carpo, estenose espinhal lombar, rupturas de tendões ou dormência e formigamento nas mãos e nos pés. Essas são as manifestações da disfunção ou dos danos causados pela proteína amiloide aos órgãos subjacentes.

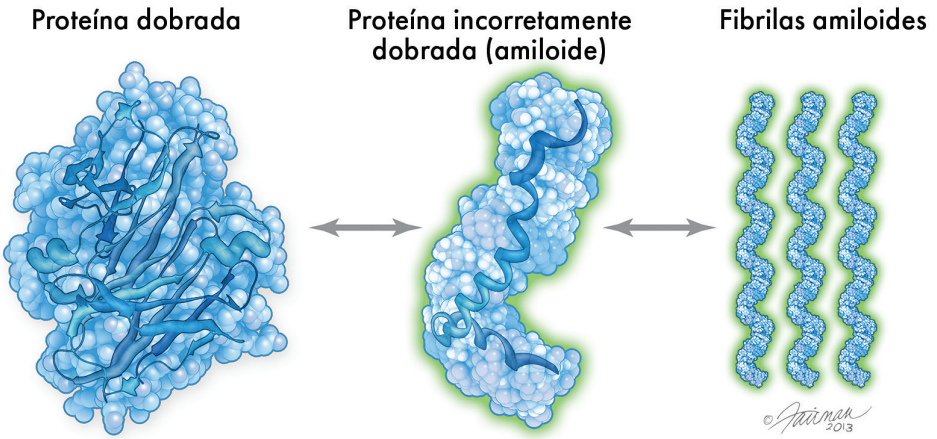
Os tratamentos foram desenvolvidos para parar a produção das proteínas amiloides ou estabilizá-las para prevenir o dobramento incorreto e a formação de fibrilas. Existem também pesquisas em andamento para desenvolver terapias com o potencial de dissolver depósitos de amiloides existentes. Se não for tratada, a doença sistêmica pode ser de risco à vida. Assim, o diagnóstico precoce e preciso é a chave para promover bons resultados.

2. O QUE É A AMILOIDOSE?

Durante a nossa vida, nosso DNA faz codificações para a produção de pequenas moléculas chamadas proteínas. Essas proteínas fornecem a estrutura e função para quase todos os processos biológicos da vida. Enzimas que permitem que as nossas células, hormônios que afetam o crescimento e o metabolismo de nosso corpo e anticorpos que formam nossa resposta imunitária são todos exemplos de proteínas em ação. Praticamente tudo em nossos corpos – da cor de nossos olhos ao transporte de oxigênio no nosso sangue ou ao fato de podermos ou não digerir determinados alimentos – é determinado pelas proteínas que produzimos.

Uma vez produzidas no corpo, as proteínas irão se dobrar naturalmente em um formato particular. Esse dobramento natural de uma proteína é o que permite que ela funcione normalmente. Colocando de maneira simples, quando as proteínas são dobradas de maneira correta, elas funcionam como deveriam, e nós desfrutamos de uma saúde relativamente boa. Quando as proteínas são enoveladas incorretamente, isso afeta a capacidade do nosso corpo de funcionar e problemas podem surgir ao longo do tempo.

Proteínas dobradas incorretamente podem ser produzidas devido a alterações em nosso código genético (mutações), fatores relacionados à inflamação crônica ou simplesmente como resultado do envelhecimento. Independentemente, nossos corpos são normalmente capazes de identificar e remover essas proteínas anormais.



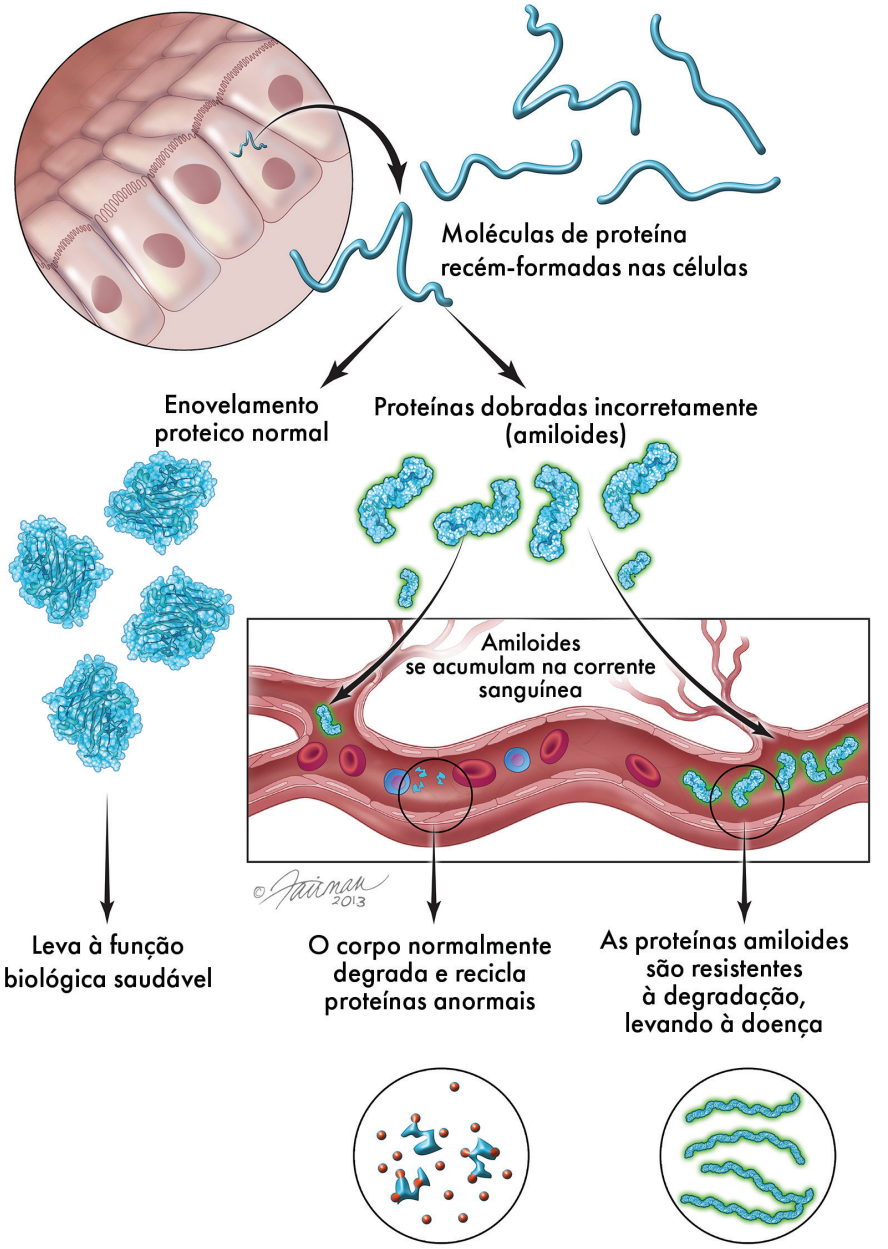


O amiloide é uma substância causada pelo dobramento incorreto de proteínas. Os amiloides se ligam entre si em fibras rígidas e lineares (fibrilas) que se depositam em tecidos e órgãos.

Em alguns casos, no entanto, produzimos uma quantidade maior de proteínas anormais do que o nosso corpo consegue administrar, ou não conseguimos decompor e eliminar as proteínas. Defeitos na produção e no processamento de proteínas (chamados de proteostase) estão associados a muitas doenças.

De um modo geral, a amiloidose (pronunciada “a-mi-loi-dó-se”) é uma classe em uma lista crescente de disfunções do dobramento incorreto de proteínas. Embora haja muitos tipos distintos de amiloidose, em todos os casos, as proteínas dobradas incorretamente, chamadas amiloides, assumem um formato particular que torna difícil a decomposição pelo corpo. O nome “amiloide” vem do latim “semelhante a amido” porque no passado pensava-se que ele era composto de moléculas de açúcar complexas. Mais tarde, comprovou-se que ele é feito de proteínas dobradas de maneira incorreta. O dobramento incorreto permite que as proteínas amiloides se liguem entre si para formar fibras rígidas e lineares (ou fibrilas) que se acumulam nos órgãos e tecidos do corpo. Dependendo de onde o amiloide se acumula, tal como no rim, coração e nervos, sintomas diferentes e quadros clínicos que representam um potencial risco à vida ocorrem.

Embora a amiloidose seja conhecida desde o século 19, nosso entendimento sobre ela se desenvolveu apenas nas últimas poucas décadas. Até o momento, foram identificadas mais de 42 proteínas diferentes que, quando dobradas incorretamente, estão associadas à amiloidose. As principais formas estão descritas na próxima seção. Tipos adicionais de proteínas precursoras que podem levar à formação de amiloide continuam a ser descobertas por meio de pesquisas contínuas.



As proteínas dobradas incorretamente podem ser produzidas devido a causas genéticas ou por causa de outros fatores relacionados à inflamação crônica ou ao envelhecimento.

Embora anteriormente se acreditasse que essa fosse uma doença rara, pesquisas recentes sugerem que certos tipos são mais comuns do que se pensava. Por exemplo, a incidência global de amiloidose AL é de cerca de 74 mil pessoas por ano, com 4 mil pessoas diagnosticadas apenas na América do Norte. Isso corresponde a cerca de 1/5 da incidência de mieloma múltiplo e é uma incidência semelhante à da doença de Hodgkin ou da leucemia mieloide crônica. A amiloidose ATTR, que tem formas hereditárias e relacionadas à idade, é mais comum do que a AL, representando até 10-15% dos casos de insuficiência cardíaca congestiva em pessoas idosas. Ainda assim, o diagnóstico é frequentemente negligenciado. Como historicamente essa doença tem sido considerada muito rara, estudantes de medicina e médicos podem não esperar encontrar casos de amiloidose em sua prática clínica. Além disso, como os sintomas não específicos (por exemplo, ficar cansado ou com falta de ar) podem ser confundidos com problemas mais comuns de doença pulmonar e cardiovascular, é muito provável que a prevalência real da amiloidose seja maior do que a reconhecida na atualidade. É essencial que médicos e patologistas considerem a amiloidose em pacientes com sintomas sugestivos (discutido na seção 4). Considerando as propriedades únicas de marcação e químicas das proteínas amiloides, é simples testar se alguém tem a doença. O diagnóstico precoce e preciso é fundamental para os pacientes se beneficiarem dos tratamentos disponíveis (discutidos na seção 5).

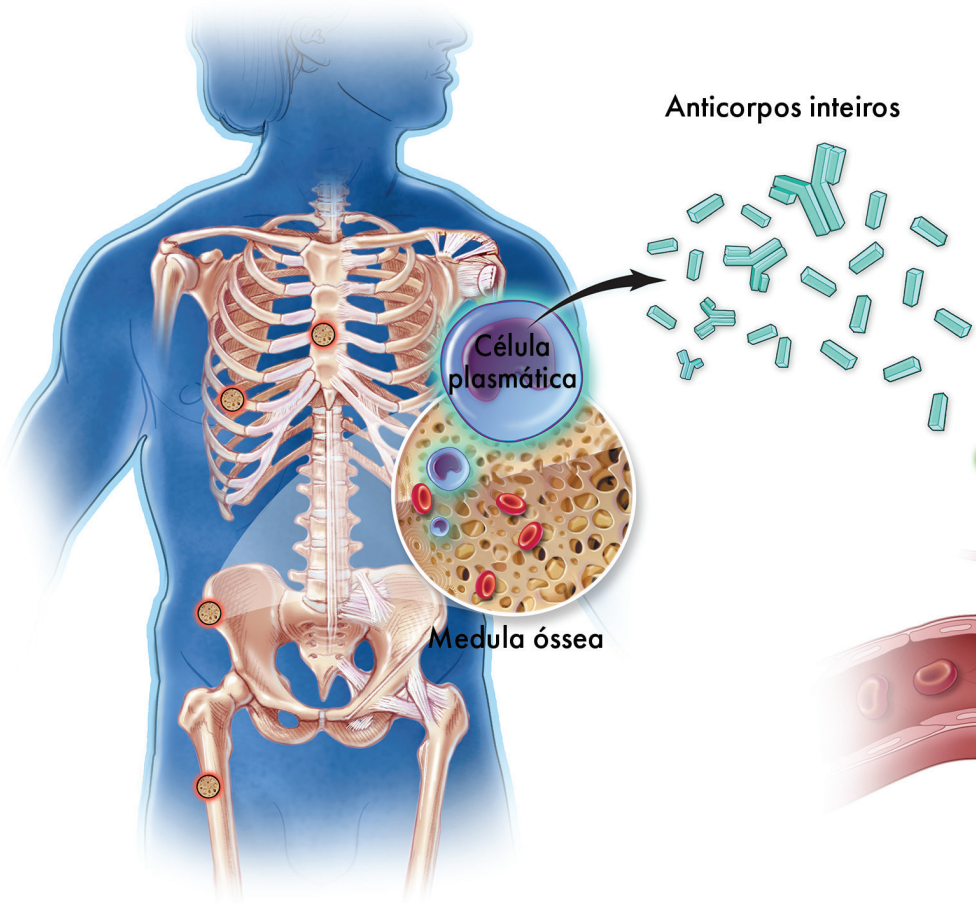
3. TIPOS DE AMILOIDOSE

Existem muitas proteínas diferentes em nossos corpos, que podem se dobrar incorretamente produzindo a amiloidose. A tendência a formar proteínas anormais pode ser herdada dos nossos pais ou até mesmo surgir de mutações espontâneas no DNA. Em alguns casos, a amiloidose resulta de doenças infecciosas ou inflamatórias crônicas ou (raramente) de diálise renal de longo prazo. Uma parte significativa dos casos é causada por uma doença da medula óssea que tem semelhanças com um tipo de câncer no sangue chamado mieloma múltiplo.

Conforme as proteínas amiloides se acumulam em nossa corrente sanguínea, elas vão se depositando em órgãos e tecidos na forma de fibrilas amiloides. Esses depósitos podem prejudicar vários sistemas de órgãos ou se limitarem (localizados) a uma área do corpo. A amilóide se deposita mais comumente nos rins, no coração e nos nervos. O fígado, o baço, o trato gastrointestinal, a pele e as vias aéreas também podem ser afetados. Embora as proteínas precursoras que levam à amiloidose apareçam em diversos formatos e tamanhos, todas compartilham uma estrutura semelhante incorretamente dobrada quando formam depósitos de amiloides. Os diferentes tipos de amiloidose podem ser classificados de acordo com a proteína precursora envolvida. Conforme observado na Tabela 1 (página oposta), um sistema de denominação conveniente é utilizado, de tal forma que o prefixo “A” se refere a amiloide, seguido por uma abreviação da proteína causadora. Por exemplo, AL designa amiloide derivado de anticorpos de cadeia leve; AA designa proteína A amiloide sérica; e ATTR designa amiloide de transtirretina.

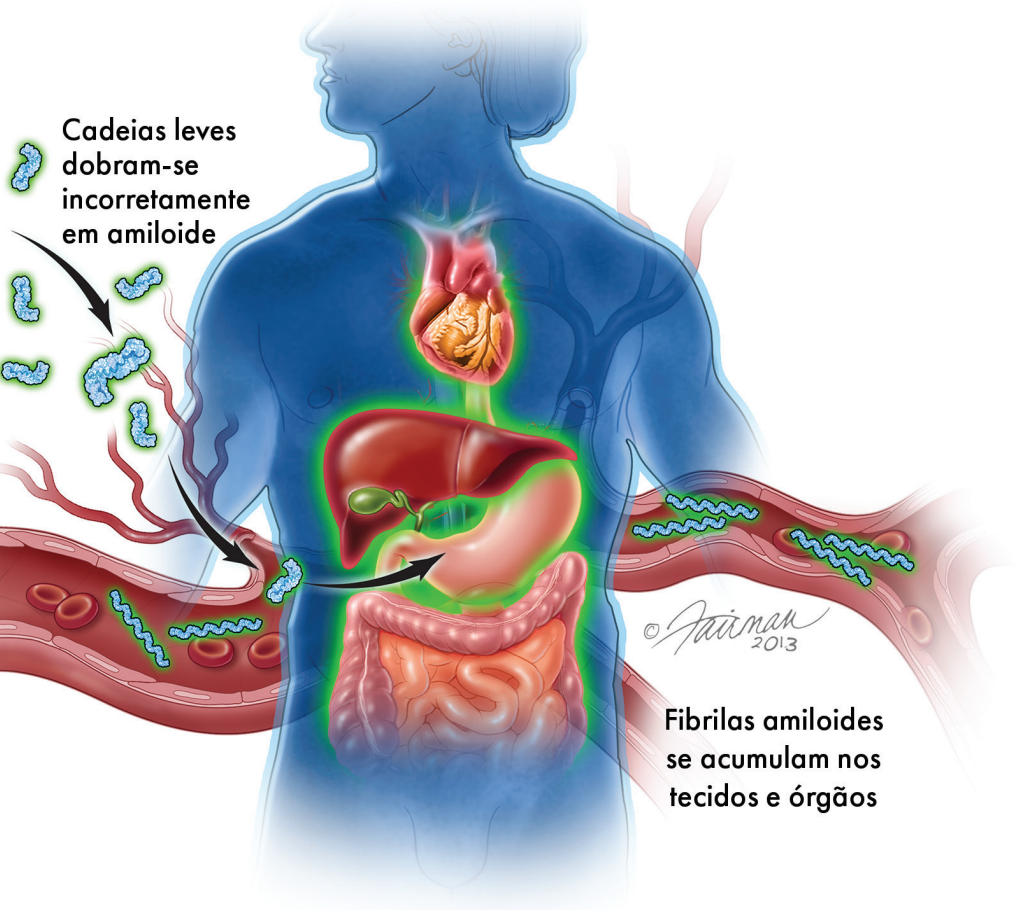
TIPO	FONTE DE AMILOIDE (proteína precursora)	SÍNDROME
AL, AH, ALH	**Células plasmáticas na medula óssea** (Cadeias leves ou pesadas de imunoglobulina, ou ambas)	Forma primária de amiloidose, semelhante ao mieloma múltiplo, afetando os rins, coração, fígado, trato gastrointestinal e nervos.
AA	**Proteína inflamatória circulante** (Amiloide A sérico)	Decorrente de doenças inflamatórias crônicas e infecciosas, afetando os rins e fígado.
ALECT2	**Glóbulos brancos** (Fator 2 quimiotático de leucócitos)	Particularmente comum em alguns grupos étnicos, afetando os rins e o fígado.
$A\beta_2M$	**Proteína sérica circulante** (β_2-microglobulina)	Relacionada à diálise, afetando as articulações e tendões.
ATTR	**Proteína mutante e do tipo selvagem produzida no fígado** (Transtiretina)	**ATTRv:** Pode ser hereditária, envolvendo mais de 130 mutações, e afeta o sistema nervoso, o sistema gastrointestinal, o coração e, em raras ocasiões, os rins.. A mutação 122I/V142I afeta 4% dos negros americanos, causando doença cardíaca. **ATTRwt:** Uma forma não hereditária, denominada "tipo selvagem", é mais comum e causa doença cardíaca em idosos.
AFib	**Proteína mutante produzida no fígado** (Cadeia de fibrinogênio A α-)	Hereditária, afetando os rins.
AApoAI	**Proteína sérica circulante** (apolipoproteína AI)	Hereditária, afetando o fígado, coração, rins e nervos.
ALys	**Proteína sérica circulante** (lisozima)	Hereditária, afetando o trato gastrointestinal e rins.
AGel	**Proteína sérica circulante** (gelsolina)	Hereditária, afetando os olhos, pele, nervos e rins.
Localizada	**Células plasmáticas em tecidos locais** (Cadeias leves de imunoglobulina)	Ocorre principalmente na bexiga, pele e vias respiratórias.

Tabela 1: Exemplos de amiloidose. O sistema de denominação combina um "A" de amiloide com uma abreviação da proteína do quadro clínico subjacente.



Na amiloidose AL, células plasmáticas na medula óssea produzem demasiados anticorpos "de cadeia leve livre". Essas proteínas se dobram incorretamente em amiloide, se acumulam no sangue e se depositam em muitos sistemas de órgãos.

Abaixo, encontra-se uma breve descrição da amiloidose AL, amiloidose AA, diversas formas de amiloidose hereditária, amiloidose ATTR do tipo selvagem, assim como amiloidose ALECT2, relacionada à diálise e localizada.



Amiloidose AL

A amiloidose AL (ou primária) era anteriormente considerada a forma mais comum da doença; no entanto, a ATTR do tipo selvagem tornou-se recentemente o tipo diagnosticado com mais frequência,

especialmente em pacientes adultos mais velhos. A AL se inicia na medula óssea, o tecido mole que preenche as cavidades dos nossos ossos, no qual os glóbulos vermelhos e brancos são formados. Um tipo de glóbulo branco, chamado célula plasmática, produz anticorpos que nos protegem de infecções. Essas proteínas de anticorpo (imunoglobulinas) são compostas de moléculas de cadeias leves e pesadas. Normalmente, nossas células plasmáticas produzem anticorpos completos, e o nosso corpo decompõe essas proteínas e as recicla após um curto período. Na AL, no entanto, muitas cadeias leves não montadas e incorretamente dobradas são produzidas. Essas "cadeias leves livres" (e, em casos raros, cadeias pesadas dobradas de maneira incorreta) não podem ser decompostas de maneira eficiente. Elas se ligam entre si para formar fibrilas amiloides que se acumulam no espaço extracelular de órgãos e tecidos. Dessa maneira, o funcionamento normal do corpo fica comprometido. Os problemas surgem normalmente em um ou mais órgãos: nos rins, coração, fígado, baço, nervos, intestinos, pele, língua, tecidos moles ou vasos sanguíneos.

Amiloidose AA

A amiloidose AA (ou secundária) resulta de níveis aumentados de proteína amiloide A sérica circulante. O amiloide A sérico se eleva em nosso sangue como resposta natural a infecções e inflamações. Em geral, se um paciente tem um quadro clínico de infecção ou inflamação por seis meses ou mais, ele tem o risco de desenvolver AA. Exemplos de doenças inflamatórias crônicas que podem dar origem à amiloidose AA incluem doença reumática (como artrite reumatoide juvenil e adulta), doença intestinal inflamatória, tuberculose, osteomielite crônica, lúpus e síndromes de febre hereditária, como a febre familiar do Mediterrâneo (FFM). Com o tratamento da doença inflamatória subjacente, essa forma de amiloidose é menos comumente encontrada.

A deposição de amiloides geralmente se inicia nos rins, mas o fígado, o baço, os linfonodos, o coração e os intestinos também podem ser afetados.

Amiloidose hereditária mediada por transtirretina (ATTRv ou hATTR)

A amiloidose hereditária, como o nome implica, resulta de uma alteração (mutação ou variante) na codificação genética da proteína afetada. As mutações são geralmente herdadas dos pais. Raramente, uma nova mutação que não foi herdada de um dos pais ocorre no DNA de uma pessoa e pode então ser transmitida para gerações futuras. A forma mais comum de amiloidose hereditária ocorre em decorrência de mutações na codificação genética da proteína transtirretina (TTR) produzida principalmente no fígado. Esse tipo é frequentemente chamado de ATTRv ou "variante ATTR", mas também já foi designado como hATTR (TTR hereditário) ou ATTRm (TTR mutado). A TTR é uma proteína que ajuda a transportar tiroxina (um hormônio da tireoide) e retinol (vitamina A) pelo corpo. Existem mais de 130 mutações conhecidas da TTR que fazem com que a proteína se torne instável e se dobre incorretamente em amiloide. Vários órgãos são afetados, especialmente o sistema nervoso e o coração, com sintomas ocorrendo mais frequentemente da meia-idade para a idade avançada. Caso os nervos sejam principalmente afetados, o quadro clínico é conhecido como hereditário ou variante amiloide com polineuropatia (ATTRv-PN); se o coração for principalmente afetado, ele será conhecido como hereditário ou variante amiloide com cardiomiopatia (ATTRv-CM).

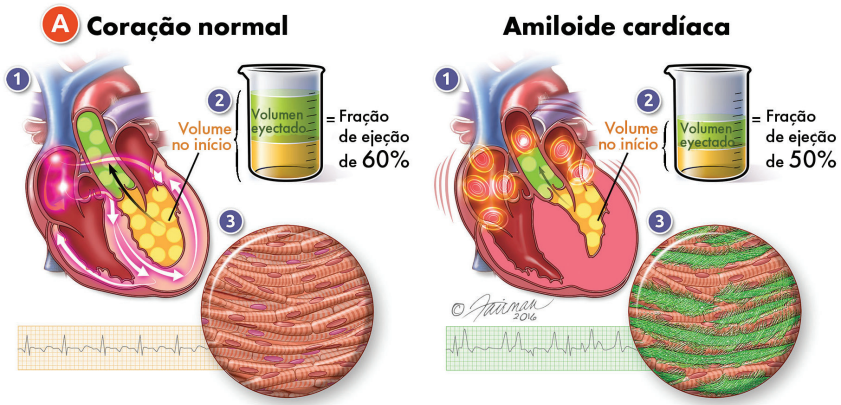
A mutação mais estudada globalmente da TTR é chamada Val30Met, que causa danos aos nervos e, às vezes, problemas no coração. Outra mutação comum nos Estados Unidos é a Thr60Ala,

que causa espessamento do músculo cardíaco e lesão nervosa e comumente ocorre em indivíduos de ascendência irlandesa, particularmente na região dos Apalaches, nos Estados Unidos. Enquanto a amiloidose mediada por transtirretina (ATTRv) ocorre em famílias de quase todas as etnias, existe uma variante de TTR, Val122I/Val142I, que é particularmente comum em pessoas das populações afro-americanas e afro-caribenhas. Estima-se que 3 a 4% dos afro-americanos carreguem essa variante do gene da TTR, o que equivale a mais de 1,35 milhão de indivíduos que carregam a variante apenas nos EUA. Em razão disso, o ATTRv representa uma grande proporção do total de casos de amiloidose que ocorrem em afro-americanos (25% de todos os casos de amiloidose nessa população). É importante que os médicos a considerem uma possível causa da insuficiência cardíaca congestiva em afro-americanos.

Amiloidose mediada por transtirretina do tipo selvagem (ATTRwt)

A amiloidose mediada por transtirretina do tipo selvagem (ATTRwt – anteriormente chamada de sistêmica senil ou relacionada à idade) é com mais frequência uma doença de início tardio que é adquirida, não herdada. Em outras palavras, não há mutação no gene TTR nessa forma de ATTR. Os depósitos de amiloides se acumulam no corpo a partir de proteínas transtirretina normais (do tipo selvagem). Depósitos de amiloides de ATTRwt se acumulam principalmente nos corações de adultos mais idosos. Os pacientes afetados normalmente apresentam sintomas cardíacos que progridem lentamente. Seja hereditária ou do tipo selvagem, acredita-se que a amiloidose mediada por TTR seja mais comum que a amiloidose AL, embora ela frequentemente não seja diagnosticada.
Por exemplo, depósitos cardíacos de ATTR são encontrados em até 20 a 25% de todas as pessoas com mais de 75 anos de idade.

O acúmulo é significativo o suficiente em alguns casos para causar insuficiência cardíaca congestiva, embora a função da bomba do coração possa parecer preservada em estudos diagnósticos como por ecocardiograma (um ultrassom do coração). Apesar do uso anterior da palavra “senil” para descrever esse grupo de subtipos de amiloidose, essa doença não tem relação com a senilidade ou demência.



A ATTR frequentemente causa insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP).

Amiloidose ALECT2

Um dos acréscimos mais recentes à lista de proteínas amiloides é a ALECT2, derivada de uma proteína produzida por glóbulos brancos do sangue (leucócitos). Essa doença é mais frequentemente observada em pessoas nativas americanas, mexicanas e originárias. Também foi observada na Índia e no Oriente Médio. Embora exista uma pesquisa em andamento sobre por que a LECT2 se desdobra e forma depósitos de amiloides em pessoas afetadas, não há nenhuma evidência definitiva de que a ALECT2 seja resultado de mutações genéticas. Assim como ocorre com os tipos de amiloidose sistêmica associados à idade,

a ATTRwt e os tipos listados na seção abaixo (“Outros tipos de amiloidose”), os depósitos de amiloides são formados a partir de proteínas sem mutação (tipo selvagem). Essa forma da doença pode ser diagnosticada erroneamente ou subdiagnosticada. Um estudo, na realidade, sugeriu que a ALECT2 é um tipo razoavelmente comum de amiloide renal, especialmente entre os pacientes de origem mexicana. Em uma análise de amostras renais contendo material amiloide, a ALECT2 foi o terceiro tipo mais comum encontrado (2,5%), em comparação com AL (86%), AA (7%) e ATTR (1,4%).

Amiloidose $A\beta_2M$

A amiloidose $A\beta_2M$ (ou relacionada à diálise) pode ocorrer em pacientes que sofrem de insuficiência renal e estiveram em diálise por muitos anos. Uma proteína sérica circulante, a beta-2 microglobulina (β_2M), se acumula no sangue, pois é incapaz de atravessar o filtro da diálise. Isso pode ser um problema menor com os filtros de diálise modernos, e a incidência dessa forma de amiloidose parece estar diminuindo como resultado. Nessa forma de amiloidose, as fibrilas compostas de β_2M se acumulam nos tecidos, particularmente nas articulações e tendões. Isso causa dor, rigidez e líquido nas articulações, assim como síndrome do túnel do Carpo.

Outros tipos de amiloidose

Além das muitas diferentes mutações hereditárias de TTR observadas em ATTRv, existem outras mutações no gene em diferentes proteínas que levam à amiloidose. Embora muito raras, algumas delas incluem: AFib (da cadeia α do fibrinogênio A; não deve ser confundido com o problema cardíaco comum de fibrilação atrial, que também é comumente referido como “A-Fib”); AApoAI (da apolipoproteína AI); ALys (da lisoenzima); e AGel (da gelsolina).

Além disso, embora a ATTRwt seja a forma de amiloidose relacionada à idade mais comum, outros exemplos de amiloidose relacionada à idade consistem em: APro (da prolactina), ACal (da calcitonina), AIAPP (da amilina) e AANF (do fator natriurético atrial). Em cada uma delas, a amiloidose é causada pelo desdobramento incorreto de proteínas do tipo selvagem sem mutação (como na ATTRwt).

Amiloidose localizada

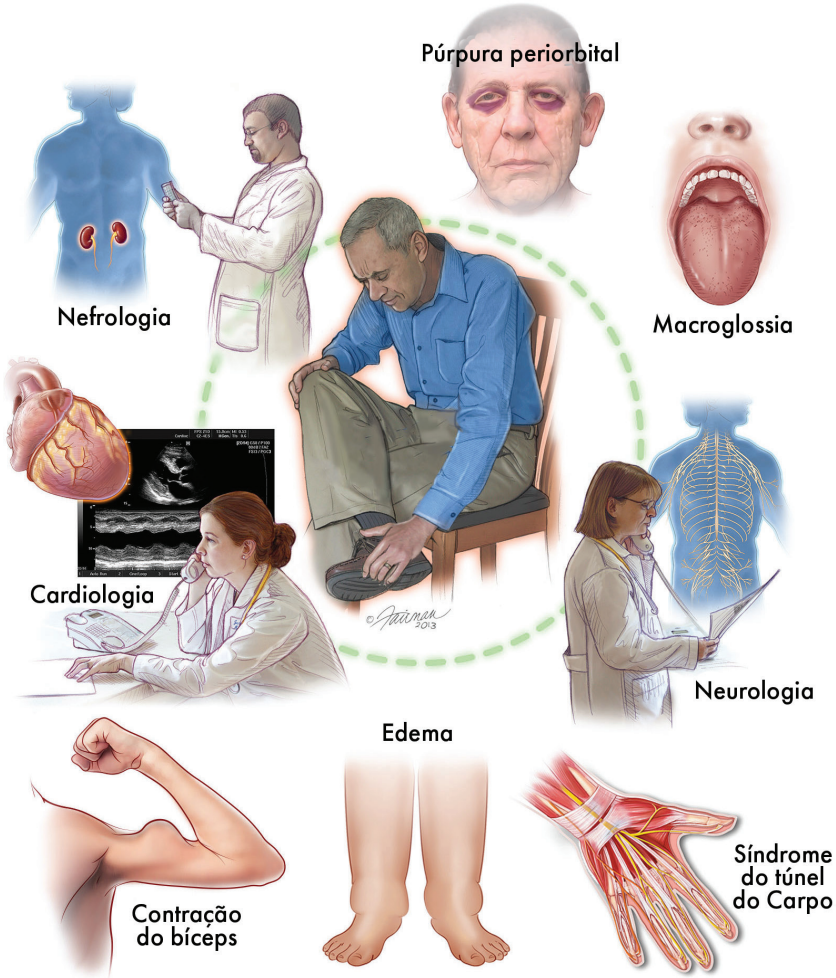
Embora as formas principais de amiloidose sistêmica estejam descritas acima, é importante reconhecer que os depósitos de amiloide podem ocasionalmente ocorrer em áreas isoladas do corpo, sem evidência de doença sistêmica. Estes depósitos localizados, semelhantes a um tumor, ocorrem mais frequentemente na bexiga e nas vias respiratórias (por exemplo, traqueia ou pulmões). Depósitos também foram diagnosticados no olho, trato gastrointestinal, pele e mama ou ao redor. Mais comumente, os depósitos de amiloides localizados são compostos por proteínas de cadeia leve de imunoglobulina (como na amiloidose AL). No entanto, na amiloidose localizada, as células plasmáticas anormais que produzem as cadeias leves de amiloides estão nos tecidos afetados, não na medula óssea.

Outros tipos de amiloidose não sistêmica estão associados a proteínas hormonais, envelhecimento ou áreas específicas do corpo. Um caso especial de amiloidose localizada é a angiopatia amiloide cerebral (cerebral amyloid angiopathy, CAA). Embora a causa ainda seja desconhecida, em alguns indivíduos, a CAA pode ser hereditária. A proteína amiloide se deposita nas paredes das artérias cerebrais, aumentando o risco de acidente vascular cerebral, demência e sangramento. Embora esse quadro clínico neurológico seja observado na maioria dos casos em pacientes mais idosos, ele não está relacionado à doença de Alzheimer.

4. DIAGNÓSTICO

Em alguns aspectos, a amiloidose é muitas vezes difícil de reconhecer. Seus sintomas são vagos e não específicos, frequentemente imitando os de quadros clínicos mais comuns. Por exemplo, a falta de ar pode ser um indicador de doença cardíaca associada a problemas médicos muito mais comuns, como hipertensão, insuficiência cardíaca ou doença pulmonar. Outro exemplo é a presença de proteína na urina ("proteinúria"), que pode ocorrer em lesões renais relacionadas a amiloides. Como doenças muito mais comuns, como o diabetes, também podem causar a presença de proteína na urina, os profissionais da saúde normalmente não pensam primeiro na amiloidose.

A amiloidose normalmente aparece em indivíduos de meia-idade ou mais velhos, mas também pode ocorrer durante os 30 ou 40 anos de idade e, ocasionalmente, até mesmo em idade mais jovem. Dependendo do local do corpo em que eles ocorrem, os depósitos de amiloide podem causar perda de peso, fadiga, falta de ar, tontura ao estar em pé, inchaço nos tornozelos e nas pernas, dormência ou formigamento nas mãos e nos pés, urina espumosa, episódios alternados de constipação e diarreia, assim como sentir-se saciado rapidamente após comer. A síndrome do túnel do Carpo pode frequentemente ser vista em pacientes com amiloidose AL e ATTR, e a estenose espinhal lombar também pode ser frequente em pacientes com ATTR. Além disso, se hematomas se formam facilmente em um paciente, especialmente ao redor dos olhos (púrpura periorbital), ou se ocorre o aumento da língua (macroglossia), a amiloidose AL muito provavelmente é a causa subjacente.



Os sintomas são frequentemente vagos, mimetizando os de outros quadros clínicos comuns. Assim, uma abordagem multidisciplinar entre especialistas médicos é essencial para o diagnóstico. Em alguns casos, os sinais indicadores de amiloidose são língua aumentada (macroglossia) ou formação de hematomas ao redor dos olhos (púrpura periorbital).

Mesmo que um grupo de sintomas indicativos persista e piore, muitos médicos não consideram (ou nem se lembram de) uma doença incomum e sorrateira, como a amiloidose. Não é incomum que um indivíduo afetado consulte vários médicos por meses ou até mesmo anos antes de considerar o diagnóstico de amiloidose. Alguns pacientes desenvolvem insuficiência de órgãos antes que um diagnóstico adequado seja feito. Com exceção da amiloidose ATTR envolvendo o coração, que pode ser diagnosticada por meio de um exame de imagem especial discutido em detalhes mais adiante neste folheto, a amiloide é sempre confirmada por biópsia. Quando uma biópsia é realizada, é extremamente importante que o patologista seja informado sobre o diagnóstico suspeito para garantir que a amostra seja testada de maneira apropriada (consulte a próxima seção). Sem as informações clínicas, o patologista pode considerar apenas diagnósticos mais comuns e esquecer a amiloidose.

Embora a amiloidose possa afetar apenas um único órgão, ela frequentemente causa problemas sistêmicos (ou seja, ela afeta mais de um sistema de órgãos). Os órgãos mais frequentemente envolvidos na amiloidose AL são os rins (aproximadamente 70% dos pacientes), coração (60%), sistema nervoso (30%) e trato gastrointestinal (10%). Portanto, a combinação de doença renal, cardíaca, nervosa, gastrointestinal e/ou hepática – sem nenhuma causa óbvia – deve levar os médicos a testar para amiloidose.

Os quatro contextos clínicos mais comuns em que a amiloidose deve ser considerada são:

1. *Perda de quantidades grandes de proteína na urina (proteinúria; também chamada de síndrome nefrótica). Isso sugere envolvimento renal.*
2. *Coração enrijecido ou espessado (cardiomiopatia restritiva), como observado no ecocardiograma; baixa voltagem observada no eletrocardiograma (EKG ou ECG); batimento cardíaco irregular*

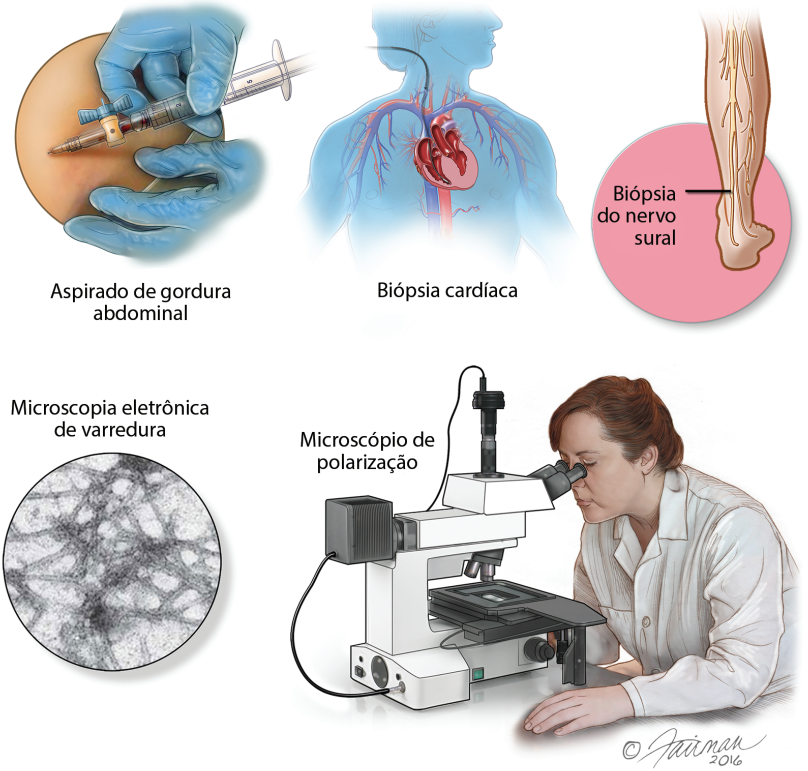
(arritmia) que seja resistente ao tratamento convencional, frequentemente associado à pressão sanguínea normal ou baixa; ou insuficiência cardíaca inexplicável. Esses achados sugerem envolvimento do coração.

3. *Fígado aumentado (hepatomegalia) sem consumo de álcool ou outra explicação, frequentemente com testes sanguíneos hepáticos anormais, incluindo níveis elevados de fosfatase alcalina. Isso sugere envolvimento do fígado.*
4. *Dormência, formigamento ou dor nos dedos das mãos ou pés (neuropatia periférica), tal como a síndrome do túnel do Carpo (especialmente quando afeta as duas mãos) ou episódios alternados de constipação e diarreia com ou sem sensação de tontura devido a uma queda da pressão arterial ao estar em pé (neuropatia autonômica). Esses sintomas podem sugerir envolvimento dos nervos.*

Testes para amiloidose

Uma vez que haja suspeita de amiloidose, a detecção precoce e avaliação precisa são essenciais para que os pacientes se beneficiem das muitas terapias já disponíveis (discutidas na próxima seção). Exames de sangue e de urina podem fornecer pistas sobre o diagnóstico, mas este deve ser confirmado por meio de uma biópsia de tecido ou de um tipo específico de exame de imagem (cintilografia nuclear) do coração em pacientes com suspeita de amiloidose cardíaca por ATTR. Quando há comprometimento cardíaco, a amiloidose AL deve ser descartada por meio da realização de determinados exames de sangue e urina.

Quando há suspeita de amiloidose AL, ou quando esta não foi descartada por meio de exames de sangue e urina, o padrão-ouro para a detecção de depósitos amiloides consiste na realização da coloração pelo vermelho Congo em uma amostra de tecido obtida por punção de gordura subcutânea ou biópsia de medula óssea.



O padrão ouro para detectar amiloidose utiliza o corante vermelho congo em uma amostra de tecido, a qual aparece verde-maçã quando visualizada com um microscópio polarizador. A microdissecção a laser seguida por espectrometria de massa pode determinar o tipo de amiloide em praticamente 100% dos casos.

Embora as biópsias possam ser obtidas das gengivas, nervos, rins, fígado, língua, coração, reto ou outros órgãos, a maneira mais fácil de obter uma amostra de tecido é aspirando gordura do abdômen. Nesse procedimento minimamente invasivo, a pele da barriga é anestesiada com um anestésico local, e uma agulha é utilizada para realizar uma minilipoaspiração da gordura abaixo da pele. A amostra obtida geralmente tem o tamanho de um grão-de-bico ou de uma borracha de lápis. Devido à estrutura incorretamente dobrada comum a todos os amiloides, eles apresentam uma cor rosa quando marcados com o corante vermelho congo e visualizados com um microscópio padrão e um aspecto verde-maçã característico quando visualizados com um microscópio polarizador. No caso da amiloidose AL, o aspirado de gordura e a biópsia de medula óssea são dois dos testes iniciais realizados. Caso o aspirado de tecido adiposo e a biópsia de medula óssea sejam negativos para amiloidose, mas a suspeita para a doença permanecer alta, uma biópsia direta do órgão envolvido (por exemplo, coração, rim ou fígado) deve ser realizada. Caso o amiloide esteja presente no tecido submetido a biópsia, a utilização do corante vermelho congo proporcionará um diagnóstico definitivo em quase 100% dos casos. É importante que o patologista que trabalha na biópsia tenha experiência com o corante vermelho congo, pois a coloração excessiva da amostra de tecido pode produzir resultados falsos. A visualização do tecido com um microscópio eletrônico mostrará a estrutura clássica das fibrilas amiloides e é útil para confirmar a sua presença.

Tipagem da amiloidose

Provar que o amiloide está presente em um órgão é apenas o início do processo. Depois, deve-se determinar que tipo de amiloide está causando a doença a fim de planejar um tratamento apropriado e individualizado. Em todos os casos,

a identificação do tipo de amiloide deve se basear na avaliação dos depósitos de proteínas anormais nos tecidos afetados. Recomenda-se que esses testes adicionais na amostra de tecido sejam realizados em um centro especializado de amiloidose (consulte a seção 6), com ferramentas diagnósticas sofisticadas à disposição. A consulta com especialistas nesse centro também deve ser considerada se, após extensos testes locais, ainda houver suspeita de diagnóstico de amiloidose, mas ele não tiver sido estabelecido.

Em 98% dos pacientes com amiloidose AL, um exame de sangue simples para medir os níveis de cadeias leves livres séricas (kappa e lambda) — quando combinado com a avaliação de proteínas monoclonais no soro e na urina (eletroforese com imunofixação) — revela níveis desproporcionalmente elevados de um ou outro tipo em aproximadamente 98% dos pacientes com amiloidose AL. Esse teste é frequentemente um dos primeiros a ser realizado. Uma biópsia de medula óssea, conforme mencionado acima, muitas vezes revela depósitos de amiloides e, em quase todos os casos, as células plasmáticas anormais (clonais) que produzem as cadeias leves defeituosas formadoras de amiloides. Essas células são identificadas usando uma coloração especial (imuno-histoquímica) ou técnicas de separação de células (citometria de fluxo).

Caso esses testes sejam negativos, outras formas da doença devem ser investigadas, incluindo os tipos ATTR. Testes moleculares e genéticos podem ser realizados em amostras de sangue para observar se o paciente tem algum dos tipos de amiloide hereditária (por exemplo, TTR, fibrinogênio, lisozima, apolipoproteínas AI e AII e gelsolina). Caso alguém tenha essa mutação, os filhos todos terão uma chance de 50% de herdá-la. Deve-se enfatizar que a presença de uma mutação genética não garante que uma pessoa desenvolverá amiloidose. Além disso, é possível, embora raro, desenvolver tipos não hereditários de amiloidose (como AL ou AA),

mesmo quando você é portador de uma mutação ou variante genética associada à amiloidose hereditária, ou até desenvolver dois tipos de amiloidose ao mesmo tempo. O complicado trabalho de detecção necessário para classificar esses tipos de casos muitas vezes requer a experiência clínica e testes diagnósticos avançados disponíveis apenas nos principais centros de amiloidose.

É compreensível que algumas pessoas relutem em ser testadas quanto a uma doença genética. Nos Estados Unidos, a Lei de não discriminação por informação genética (GINA) define que os pacientes que têm uma predisposição genética para doenças, tal como a amiloidose, não podem ser discriminados com respeito ao emprego ou seguro de saúde. Os pacientes são incentivados a se reunir com um consultor genético licenciado antes do teste.

É importante ressaltar que, às vezes, algum outro histórico médico do paciente dá pistas sobre o tipo mais provável de amiloidose. Para pacientes com condições inflamatórias crônicas ou infecciosas, ou submetidos a diálise renal de longo prazo, a consideração principal seria a amiloidose AA ou $A\beta_2M$, respectivamente. Acidentes vasculares cerebrais (AVCs) recorrentes ou demência progressiva com evidência de pequenos sangramentos cerebrais recorrentes em uma ressonância magnética (RM) sugerem angiopatia amiloide cerebral (AAC). Em uma pessoa com mais de 50 anos de idade que apresenta insuficiência cardíaca congestiva com aumento da espessura da parede no ecocardiograma na ausência de hipertensão, uma consideração importante seria a amiloidose ATTR do tipo selvagem (ATTRwt).

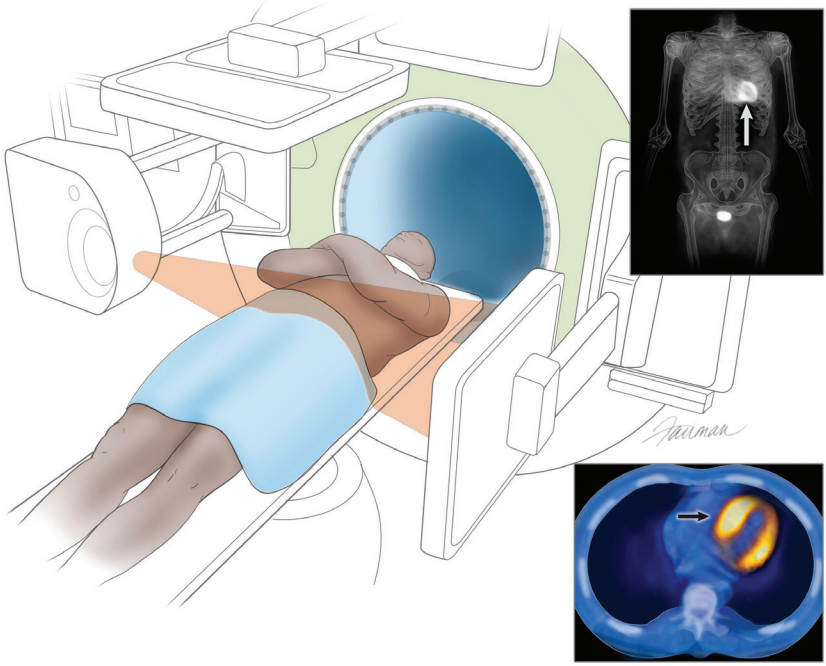
Entretanto, avanços recentes no domínio de proteômica prometem revolucionar o diagnóstico preciso de amiloidose. A proteômica envolve o estudo de todo o conjunto de proteínas em um organismo ou ambiente. Ao contrário das técnicas padrão de imunoquímica,

que em muitos casos não conseguem diagnosticar com precisão qual proteína precursora é responsável pelos depósitos de amiloides, a proteômica pode identificar a proteína específica nos depósitos de amiloides, com ou sem mutações genéticas. A microdissecção a laser seguida por espectrometria de massa (LMD-MS) é a técnica principal para tipagem de amiloidose. Para realizar o teste, amostras positivas para vermelho congo são dissecadas e decompostas em componentes menores de moléculas de proteínas (chamadas peptídeos). Os peptídeos são então analisados utilizando um processo conhecido como "cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem com ionização por electrospray", também chamada de maneira abreviada de espectometria de massas ou LMD-MS. Estudos mostraram que a LMD-MS tem a capacidade de identificar a maioria das proteínas amiloides conhecidas com praticamente 100% de precisão, assim como a capacidade de caracterizar as novas. Certas formas de amiloidose que anteriormente eram subdiagnosticadas, como a Val122Ile, a variante de TTR que causa doença cardíaca em afro-americanos, e a proteína do tipo selvagem ALECT2, que causa doença renal em pacientes de origem mexicana, são facilmente identificadas com a LMD-MS.

Como mencionado anteriormente, existe uma circunstância em que a amiloidose cardíaca pode ser diagnosticada sem a realização de uma biópsia. Se houver suspeita de amiloidose cardíaca ATTR, um diagnóstico pode ser feito usando um exame de medicina nuclear, o Tc-99m PYP (exame de pirofosfato), nos Estados Unidos, DPD/HMDP na Europa. Se houver captação anormal do marcador do coração, juntamente com achados típicos da RM ecocardiográfica ou cardíaca, e se os exames de sangue e urina para AL forem negativos, o diagnóstico de ATTR pode ser confirmado. Deve-se observar que outros tipos de amiloidose, como AL ou apolipoproteína, podem ocasionalmente resultar em

um exame de imagem de medicina nuclear com resultado positivo, assim como outros problemas técnicos, como agrupamento de sangue. O diagnóstico de amiloidose com base apenas em exames cardíacos de imagem requer considerável experiência e deve envolver cardiologistas e/ou especialistas em medicina nuclear com experiência na avaliação de amiloidose.

Em resumo, o diagnóstico de um tipo específico de amiloidose requer a avaliação de fatores clínicos, como idade, etnia, histórico familiar, histórico médico pessoal, juntamente com testes diagnósticos sofisticados.



Após descartar a amiloidose AL com teste de cadeia leve livre sérica e eletroforese e imunofixação de proteínas séricas/urinárias, uma cintilografia óssea com pirofosfato de tecnécio (Tc 99m) (exame de PYP) pode ser usada como uma ferramenta não invasiva para diagnosticar a amiloidose ATTR.

5. TRATAMENTOS

Alguns médicos costumavam presumir que nada poderia ser feito para um paciente com amiloidose. Isso simplesmente não é verdade, especialmente porque tratamentos eficazes foram aprovados por agências regulatórias em muitos países.

Trabalhar com uma equipe de médicos – incluindo hematologistas, cardiologistas, nefrologistas e neurologistas, entre outros – é importante para conseguir um diagnóstico conclusivo e preciso da doença o mais rápido possível. A seleção da terapia ideal depende do conhecimento do tipo de amiloidose e dos órgãos afetados e também deve levar em consideração fatores como a situação do paciente, idade e preferências pessoais. Se não tratados em tempo hábil, os depósitos de amiloide continuarão a danificar os tecidos até a insuficiência do órgão e, possivelmente, até chegar à morte.

Deve-se considerar que o tratamento da amiloidose é um processo de duas partes:

(1) Controlar os sintomas para promover o bem-estar do paciente, melhorar a qualidade de vida e o funcionamento, e prolongar a sobrevida.

(2) Reduzir ou estabilizar a proteína amiloide para prevenir a formação contínua de depósitos amiloides.

Em alguns casos, se a produção de proteína anormal for removida, os depósitos de amiloides existentes podem ser reabsorvidos e, lentamente, ao longo do tempo, a função do órgão pode ser restaurada.

Existem três abordagens gerais para parar a formação e deposição de proteína amiloide, as quais variam de acordo com o tipo de amiloidose. A estratégia mais comum é parar a produção da proteína precursora que ocasionou a doença. Um segundo método utiliza a terapia com

medicamento para estabilizar a estrutura normal da proteína precursora, evitando assim o seu dobramento incorreto em amiloide. Uma terceira estratégia, em estudos clínicos até a data desta publicação, é direcionar depósitos de amiloides diretamente, seja por meio de estratégias imunitárias em investigação ou desestabilizando as fibrilas amiloides para que elas sejam mais facilmente dissolvidas pelo corpo. Especialistas em amiloidose podem ajudar a analisar os melhores tratamentos para cada caso e analisar quaisquer possíveis efeitos adversos.

Amiloidose AL

Para amiloidose AL (ou primária), uma forma frequentemente diagnosticada da doença, o envolvimento extensivo de órgãos é comum. Sem tratamento, o tempo de sobrevida média é de cerca de 12 a 18 meses e apenas cerca de 6 meses para pacientes com função cardíaca gravemente comprometida. Quando diagnosticados precocemente e tratados adequadamente, muitos pacientes podem viver com boa qualidade de vida por décadas. O objetivo do tratamento é reduzir a quantidade de proteínas de anticorpos de cadeia leve anormais produzidas pelas células plasmáticas.

No passado, os medicamentos quimioterápicos melfalano (também conhecido como Alkeran) ou ciclofosfamida (Cytoxan) eram a primeira escolha, geralmente em combinação com a dexametasona, um esteroide que atua em sinergia com eles para eliminar as células plasmáticas. Esses e outros medicamentos foram usados no tratamento do mieloma múltiplo (um câncer de células plasmáticas). Como a quimioterapia pode ter efeitos adversos, incluindo náusea, vômito, perda de cabelo, infecção e fadiga extrema, a dose(s) e/ou o(s) esquema(s) de administração desse(s) medicamento(s) foram frequentemente modificados ou descontinuados em favor de medicamentos e tratamentos mais recentes.
A terapia de primeira linha preferida atual, recentemente aprovada pela FDA, é uma combinação de daratumumabe (Darzalex-Faspro), bortezomibe (Velcade), ciclofosfamida (Cytoxan) e dexametasona (Decadron). O daratumumabe tem como alvo a molécula CD38 das células plasmáticas. Anticorpos mais recentes, que têm como alvo as

células plasmáticas de diferentes maneiras, estão sendo desenvolvidos como terapia para o mieloma múltiplo e outros tipos de câncer no sangue; é provável que, futuramente, eles também sejam testados no tratamento da amiloidose AL. Incluímos um código QR no final desta seção para escanear, que mostra algumas das terapias em uso na AL até a elaboração deste texto. Muitas estão em ensaios clínicos e estudos para pacientes com amiloidose AL.

Uma forma diferente de usar os anticorpos para tratar a amiloidose AL é usá-los diretamente para direcionar os depósitos de amiloides de cadeia leve que se acumularam no corpo (em vez das células que produzem as cadeias leves anormais, como o daratumumabe faz). Esses "agentes depletores" constituem uma abordagem experimental que está sendo estudada atualmente em estudos clínicos. Ao ter como alvo os depósitos de amiloide dessa maneira, o sistema imunitário da pessoa se torna potencialmente capaz de identificá-los, desestabilizá-los e removê-los mais eficientemente.

As imunoterapias mais recentes incluem anticorpos biespecíficos e terapia com células T quiméricas receptoras de antígeno (CAR-T). Anticorpos biespecíficos são uma classe de anticorpos que podem ter como alvo duas moléculas diferentes, uma das quais é CD3, uma proteína expressa em células T. O outro alvo é frequentemente a proteína expressa em células plasmáticas, como BCMA, GPRC5D ou FCRH5. Atualmente, existem múltiplos anticorpos biespecíficos aprovados para mieloma múltiplo que também podem ser usados na amiloidose AL, incluindo teclistamabe (BCMA x CD3), elranatamabe (BCMA x CD3), linvoseltamabe (BCMA x CD3), talquetamabe (GPRC5D x CD3). A terapia CAR-T é um tipo de tratamento mais recente no qual células T são coletadas de pacientes e, em seguida, modificadas para expressar um novo receptor capaz de identificar moléculas como o BCMA em células plasmáticas. Duas terapias com células CAR-T direcionadas ao BCMA, ide-cel e cilta-cel, estão atualmente aprovadas para o mieloma múltiplo e têm sido utilizadas no tratamento da amiloidose AL. Há estudos clínicos em andamento testando anticorpos biespecíficos e terapias CAR-T na amiloidose AL. Em pacientes

cuidadosamente selecionados, uma dose muito elevada de quimioterapia (melfalana intravenosa), em combinação com o transplante de células-tronco, demonstrou ser eficaz. As células-tronco são encontradas na medula óssea e são as células que se desenvolvem em diversos tipos de células sanguíneas normais, incluindo glóbulos vermelhos e glóbulos brancos do sangue. Uma vez que as células plasmáticas anormais são destruídas usando altas doses de quimioterapia, a medula óssea é reabastecida com células-tronco frescas coletadas anteriormente do próprio corpo do paciente (isso é chamado de "transplante autólogo"; o outro tipo de transplante de células-tronco, um "transplante alogênico" que usa as células de um doador, não é usado para tratar a amiloidose AL). A quimioterapia seguida por transplante de células-tronco frequentemente obtém uma resposta excelente, com melhora significativa ou estabilização da função do órgão. No entanto, nem todos os pacientes conseguem tolerar esse regime agressivo, particularmente os que têm problemas cardíacos avançados ou disfunção autonômica significativa.

Um gráfico de terapias (aprovadas e experimentais) usadas atualmente e/ou em estudos clínicos pode ser baixado pela digitalização do seguinte código QR:

Amiloidose AA

A amiloidose AA (ou secundária) é menos comum em países desenvolvidos agora que foram encontrados tratamentos para as muitas condições inflamatórias que podem desencadear essa doença (p. ex., artrite reumatoide, doença de Crohn e febre familiar do Mediterrâneo). Na amiloidose AA, a deposição de amiloides é normalmente muito gradual. A taxa de sobrevida é frequentemente maior do que 10 anos, particularmente com o tratamento para doença renal. Em alguns casos,

como em infecções não tratadas, por exemplo osteomielite ou tuberculose, depósitos de amiloides podem se acumular mais rapidamente. Em todos os casos, o alicerce da terapia é tratar o quadro clínico de infecção ou inflamatório subjacente. Isso retarda ou interrompe o acúmulo progressivo de amiloides, reduzindo a proteína precursora circulante, o amiloide A sérico. Para os pacientes com insuficiência renal, diálise e transplante renal são possíveis tratamentos. É importante ressaltar que, com o transplante renal, se a proteína anormal que causou a lesão original no rim não for tratada, o amiloide pode consequentemente aparecer no rim doado. Isso se aplica a todos os tipos de amiloidose, não apenas a amiloidose AA.

ATTRv (amiloidose hereditária)

Na amiloidose ATTRv, o coração e o sistema nervoso são os mais comumente afetados. Quando o coração é o principal órgão acometido, a condição pode ser denominada ATTR-CM; quando os nervos são os principais afetados, pode ser chamada de ATTR-PN. Sem intervenção, dependendo da mutação específica, a taxa de sobrevida varia entre 5-15 anos a partir do início dos sintomas da doença.

Por muitos anos, já que a maior parte da proteína transtirretina é produzida no fígado, o transplante de fígado com fígado de cadáver ou uma seção do fígado de um doador vivo saudável foi o tratamento definitivo. Os possíveis obstáculos ao transplante de fígado incluem o estado ruim de saúde de muitos pacientes com ATTRv e também a ausência de fígados de doadores disponíveis. Mais recentemente, com tratamentos terapêuticos aprovados disponíveis e novos medicamentos em desenvolvimento, o transplante de fígado não é mais um tratamento comum nos Estados Unidos e em muitos outros países.

Esses tratamentos mais recentes se concentram em dois métodos gerais para prevenir a formação de depósitos de amiloides a partir da proteína TTR dobrada de maneira incorreta. Uma classe de medicamentos funciona reduzindo a quantidade de TTR produzida pelo fígado (silenciadores do gene), e a outra funciona tornando a TTR incapaz de se dobrar incorretamente em fibrilas amiloides (estabilizadores).

Evidências mostram que ao reduzir a proteína anormal disponível para se tornar amiloide, a função do órgão pode melhorar. Dois silenciadores de genes atualmente aprovados pela FDA para tratamento são o vutrisirana (Amvuttra) e o eplontersen (Wainua). Quando esses medicamentos se ligam ao ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) da TTR alvo que é usado como um modelo para produzir a proteína TTR, o mRNA é degradado pela célula e reciclado, impedindo que ele seja usado para a produção da proteína TTR. Em outras palavras, "nenhum mRNA da TTR = nenhuma proteína TTR, e nenhuma proteína TTR = nenhuma formação de amiloide da TTR". Embora o objetivo seja parar a progressão da doença com esses medicamentos, alguns pacientes também relataram melhora nos sintomas.

O primeiro estabilizador aprovado pela FDA para pacientes com ATTR é tafamidis (Vyndamax). Esse medicamento impede que a TTR mutante se dobre de modo incorreto em amiloide. O segundo estabilizador, para obter aprovação da FDA, foi acoramidis (Attruby), enquanto outro estabilizador que possivelmente pode ser usado fora da indicação é o diflunisal (Dolobid). Esses medicamentos orais consistem em pequenas moléculas que se ligam às proteínas precursoras e estabilizam a sua estrutura, para que elas não formem fibrilas amiloides e se acumulem no corpo.

Como na amiloidose AL, vários tratamentos com anticorpos estão sendo estudados e podem ter como alvo direto os depósitos de amiloides que se acumularam no corpo. Frequentemente chamados de depletores, eles estão, no momento, em estudos clínicos. Ao ter como alvo os depósitos de amiloide dessa maneira, o sistema imunitário da pessoa se torna potencialmente capaz de identificá-los, desestabilizá-los e removê-los mais eficientemente.

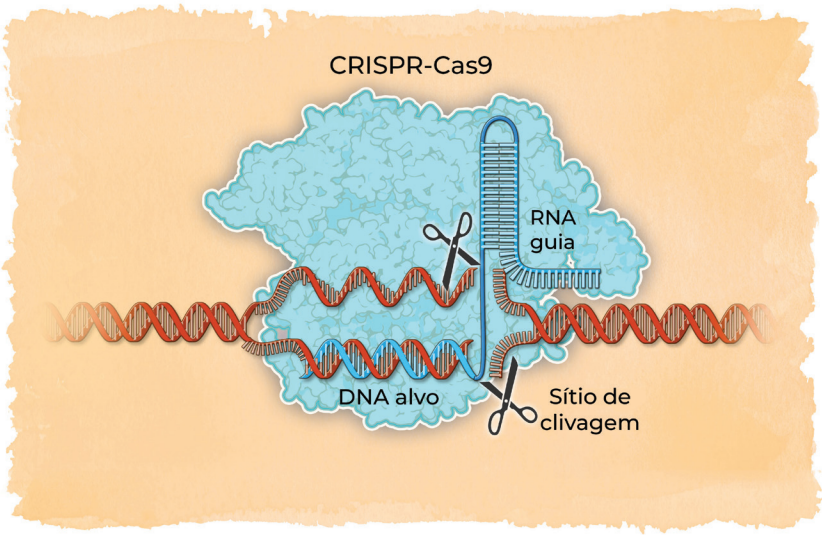
ATTRwt (amiloidose do tipo selvagem)

(anteriormente "amiloidose sistêmica senil ou relacionada à idade")

Na amiloidose por transtirretina do tipo selvagem (ATTRwt), frequentemente chamada de ATTR-CM, o coração é o mais afetado. O prognóstico geralmente depende da extensão do acometimento cardíaco no momento em que o paciente é diagnosticado.

Os tratamentos atuais aprovados pela FDA nos Estados Unidos são os dois estabilizadores tafamidis (Vyndamax) e acoramidis (Attruby) e o silenciador vutrisirana (Amvuttra). Esses tratamentos foram discutidos mais detalhadamente na seção anterior sobre ATTRv. Em alguns dos casos mais graves, quando o paciente atende a critérios rigorosos, um transplante de coração pode ser considerado.

Outro estudo clínico para ATTRv e ATTRwt é o CRISPR. Como algumas formas de amiloidose resultam de uma mutação em um gene contido no DNA de uma pessoa, pode-se indagar se existe uma maneira de atuar diretamente sobre o gene — ou até mesmo editá-lo — para corrigir o problema. Teoricamente, isso poderia apresentar vantagens sobre algumas das abordagens de tratamento discutidas anteriormente. Embora os "silenciadores gênicos" interrompam, em grande medida, a produção da proteína TTR ao degradar o mRNA da TTR, eles não exercem qualquer efeito na redução da taxa com que o mRNA da TTR é produzido, a partir do modelo de DNA do gene da TTR. É por isso que esses medicamentos (e outros, como os estabilizadores, que atuam sobre a própria proteína) precisam ser utilizados continuamente para serem eficazes.



Edição de genes para amiloidose ATTR atualmente pesquisada em estudos clínicos

No entanto, se o DNA em si fosse editado permanentemente de modo que o mRNA de um gene específico não pudesse mais ser produzido, não haveria necessidade de atingir continuamente o mRNA ou proteína da TTR descendente. Graças a um avanço científico recente chamado CRISPR, isso poderá ser possível em breve. O CRISPR pode ser usado para editar genes com precisão e é um avanço tão grande em relação a técnicas mais antigas de edição de genes que os inventores do CRISPR ganharam o Prêmio Nobel de Química de 2020. Atualmente, há pesquisas em andamento sobre o uso de CRISPR como terapia para a amiloidose. Embora as vantagens pareçam óbvias, são necessários mais estudos para investigar eventuais efeitos a longo prazo que possam causar eventos adversos graves.

Um gráfico das terapias (aprovadas e em investigação) usadas atualmente pode ser baixado digitalizando o seguinte código QR:

Amiloidose $A\beta_2M$

Na amiloidose $A\beta_2M$ (ou relacionada à diálise), o transplante renal é considerado a melhor opção terapêutica para controlar os sintomas. Membranas de diálise com baixo teor de cobre podem prevenir ou retardar o surgimento da doença.

Amiloidose localizada

Para depósitos de amiloide que ocorrem em áreas isoladas, tais como bexiga ou vias respiratórias, existem diversas abordagens para retardar a progressão da doença. Uma vez que uma doença sistêmica tenha sido descartada, remoção cirúrgica, radioterapia e tratamentos a laser podem ser considerados. Em muitos dos casos mais benignos, em que a qualidade de vida não é um problema, tratar os sintomas ou nem usar um tratamento pode ser recomendado, juntamente com exames médicos

frequentes. Assim como com todas as formas de amiloidose, os pacientes são encorajados a fazer exames médicos periódicos para monitorarem o seu quadro clínico. Felizmente, a maioria dos pacientes com amiloidose localizada não desenvolve amiloidose sistêmica que exige quimioterapia. No caso da angiopatia amiloide cerebral (AAC), que afeta o cérebro, a conduta habitual consiste em garantir que a pressão arterial elevada, também conhecida como hipertensão, esteja bem controlada e em avaliar criteriosamente se os benefícios de eventuais medicamentos que reduzem a coagulação sanguínea (como anticoagulantes ou aspirina) superam os riscos de sangramento. Existem também tratamentos que podem ajudar a reduzir os sintomas da AAC, como medicamentos que ajudam a melhorar a memória ou que tratam os episódios neurológicos temporários que ocorrem em alguns pacientes com AAC. Ainda não existem medicamentos que tenham demonstrado retardar a progressão da CAA.

Tratando os sintomas da amiloidose

É muito importante tratar não somente as causas subjacentes da amiloidose, mas também os sintomas da doença. Isso assegurará a qualidade de vida e a longevidade ao paciente.

Atividades normais e cotidianas podem ser realizadas conforme tolerado. No entanto, caso ocorra fadiga ou falta de ar, poderá ser necessário descansar. Não se deve fazer esforço além do que for recomendado pelo médico.

Para solucionar os sintomas relacionados aos amiloides que envolvam os rins e o coração, os pacientes podem precisar tomar um medicamento diurético para aumentar a produção de urina, conforme prescrito por seus médicos; limitar a quantidade de sal em sua dieta; ou vestir meias elásticas e elevar as pernas para diminuir o inchaço. Às vezes, os pacientes que anteriormente apresentavam pressão arterial elevada não precisam mais de anti-hipertensivos, pois a pressão arterial pode se tornar baixa por vários motivos. Pacientes com pressões arteriais muito baixas podem precisar de medicamentos para elevar a pressão arterial, a fim de evitar tonturas ou sensação de desfalecimento. Para o trato gastrointestinal, alguns alimentos ou medicamentos podem ajudar na diarreia e na

constipação. Algumas vezes, as alterações dietéticas podem ajudar a aliviar os sintomas ou manter o peso corporal.

Embora os sintomas decorrentes de danos aos nervos (neuropatia) possam melhorar com uma terapia antiamiloidose eficaz, pode levar 12 a 24 meses ou mais para que os nervos se recuperem. Enquanto se espera para determinar se a melhora ocorrerá, medicamentos podem ser usados para aliviar a dor. Eles podem ser tomados por via oral ou aplicados na pele. Para o desconforto, formigamento ou sensação de ardor, o uso de um massageador para os pés com água-quente, durante 15 minutos antes de deitar-se, pode ajudar a dormir. A água quente e as vibrações estimulam nervos que não transmitem a dor e bloqueiam os nervos que transmitem a dor. Frequentemente, é útil contar com especialistas (médicos cardiologistas ou nefrologistas) que estejam familiarizados com a amiloidose para auxiliar no controle dos sintomas. Outros serviços úteis incluem fisioterapia ou terapia ocupacional para manter ou recuperar a força e a função durante o tratamento. Terapeutas especializados em linfedema — que tratam o acúmulo de líquido nas pernas ou em outros tecidos — também podem ser de grande valia. O transplante de órgãos também é considerado uma opção em casos mais graves.

Participação em uma pesquisa clínica

Estudos clínicos são estudos de pesquisa que testam novas maneiras de diagnosticar e tratar doenças. Tal pesquisa é essencial para melhorar nosso entendimento da amiloidose e desenvolver terapias mais eficazes. Os tratamentos que estão disponíveis hoje foram todos desenvolvidos e refinados por meio desta pesquisa clínica em andamento. Agora os pacientes podem alcançar remissão durável, de longo prazo de sua doença, juntamente com melhora do sistema de órgãos principal.

Para pacientes que se qualifiquem, existe uma oportunidade de participar de estudos clínicos. Novos tratamentos são testados em estudos clínicos para determinar se são tão bons quanto os tratamentos padrão existentes ou melhores. Todos os estudos clínicos propostos devem ser aprovados e supervisionados por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). O CEP é composto por médicos, cientistas e membros não científicos (que podem

incluir clérigos ou outras pessoas leigas). O papel dessas pessoas é garantir a segurança dos participantes em estudos clínicos.

A participação em estudos clínicos é completamente voluntária, e os participantes assinam um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Também é possível se retirar do estudo a qualquer momento. Em muitos casos, os custos do tratamento podem ser cobertos como parte do estudo.

Estar envolvido em pesquisa clínica permite aos pacientes beneficiar-se de tratamentos novos e experimentais antes de eles estarem amplamente disponíveis. Em longo prazo, isso leva a medicamentos e terapias melhorados para todos. Para saber quais estudos clínicos estão recrutando atualmente, pode-se consultar os centros de amiloidose ou visitar www.ClinicalTrials.gov. Além disso, os pacientes podem pesquisar no PubMed.gov para encontrar artigos científicos revisados por pares sobre pesquisas que já foram concluídas.



O diagnóstico precoce e preciso, juntamente com um plano de tratamento individualizado, é a chave para alcançar resultados positivos para pacientes e famílias. Com uma ampla comunidade de apoio de profissionais da saúde e especialistas, vocês não estão sozinhos.

6. PRINCIPAIS CENTROS DE AMILOIDOSE

Sabemos que há várias razões pelas quais alguns pacientes não podem deixar o estado em que residem para tratamento ou segundas opiniões. Existem muitos médicos qualificados para ajudar no diagnóstico e tratamento de amiloidose. Como pacientes, vocês não estão sozinhos. Nos Estados Unidos, entre em contato com os grupos de apoio aos pacientes com amiloidose para obter ajuda e orientação. Envie um e-mail para Info@AmyloidosisSupport.org.

A Sociedade Internacional de Amiloidose disponibiliza um diretório de centros de amiloidose. O site é https://www.isaamyloidosis.org/. Se você for um centro de amiloidose, mas não estiver listado no Diretório ISA, ou tiver alguma dúvida, entre em contato em info@isaamyloidosis.org.

Se você for paciente ou cuidador e não conseguir encontrar um centro perto de você, envie um e-mail para info@AmyloidosisSupport.org para obter mais informações.

O Consórcio de Pesquisa em Amiloidose nos forneceu a seguinte ferramenta para encontrar centros de tratamento e estudos clínicos nos quais os pacientes podem ser elegíveis. Escaneie o código QR para obter mais detalhes. https://directory.isaamyloidosis.org/provider-directory-list/

7. RECURSOS ON-LINE

Para mais informações, incluindo reuniões de apoio locais e virtuais, visite:

Amyloidosis Support Groups

AmyloidosisSupport.org

Outros recursos úteis incluem:

- Amyloidosis Alliance
  amyloidosisalliance.org
- Amyloidosis Army
  amyloidosisarmy.org
- Amyloidosis Foundation
  amyloidosis.org
- Amyloidosis Research Consortium
  arci.org
- Amyloidosis Speakers Bureau
  mm713.org//asb/
- Amyloidoisis Support Groups
  amyloidosissupport.org
- Amyloid Support Group UK
  amyloidosisuk.org
- Canadian Amyloidosis Support Network Facebook Group
  facebook.com/groups/194563300561853
- National Organization for Rare Disorders
  rarediseases.org

Esse recurso se tornou possível por meio de uma generosa concessão da

The Chip Miller Amyloidosis Foundation



chipmiller.org

e dessas empresas terapêuticas e de diagnóstico:





















O conteúdo desta publicação não foi influenciado por nossos patrocinadores.

AMYLOIDOSIS SUPPORT GROUPS

amyloidosissupport.org

amyloidaware.com