

## **Amiloidose por Transtirretina (ATTR): uma revisão sistemática das evidências diagnósticas e terapêuticas – 2025**

## **Transthyretin Amyloidosis (ATTR): a systematic review of diagnostic and therapeutic evidence – 2025**

## **Amiloidosis por transtiretina (ATTR): una revisión sistemática de la evidencia diagnóstica y terapéutica – 2025**

DOI: 10.5281/zenodo.17794903

Recebido: 28 nov 2025

Aprovado: 02 dez 2025

### **Matheus Pinho Nakashima de Melo**

Médico, residente de Clínica Médica no Hospital Santa Marcelina - SP

Formado pela Universidade Federal de Roraima (UFRR)

Natural de Boa Vista – RR, Brasil

Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0003-0738-8618>E-mail: [matheuspinho15@gmail.com](mailto:matheuspinho15@gmail.com)

### **RESUMO**

**Introdução:** A amiloidose por transtirretina (ATTR), em suas formas hereditária (ATTRv) e selvagem (ATTRwt), emergiu como causa prevalente de cardiomiopatia e neuropatia progressiva em adultos, especialmente idosos. Os avanços diagnósticos e o desenvolvimento de terapias modificadoras de doença transformaram o manejo clínico. **Objetivo:** Avaliar sistematicamente as evidências contemporâneas sobre epidemiologia, diagnóstico e tratamento da ATTR, com foco em estudos randomizados e diretrizes internacionais. **Métodos:** Realizou-se revisão sistemática de estudos publicados nas bases PubMed/MEDLINE e ClinicalTrials.gov até novembro de 2025, utilizando os descritores transthyretin amyloidosis, ATTR cardiomyopathy, hereditary transthyretin amyloidosis, tafamidis, patisiran, vutrisiran, inotersen, eplontersen, acoramidis. Incluíram-se ensaios clínicos randomizados, coortes com  $n \geq 20$  e guidelines; excluíram-se relatos de caso e estudos narrativos. **Resultados:** Foram incluídos 112 estudos relevantes. O diagnóstico baseou-se em algoritmo integrado envolvendo exclusão de amiloidose AL, cintilografia óssea com  $^{99m}\text{Tc}$ -PYP/DPD/HMDP e genotipagem do gene TTR. Tafamidis permanece como estabilizador de TTR com maior robustez de evidência para ATTR-CM. Silenciadores de RNA (patisiran, vutrisiran, inotersen, eplontersen) demonstraram benefício robusto em ATTRv-PN, e dados recentes de vutrisiran sugerem redução de mortalidade e eventos cardiovasculares em ATTR-CM. Acoramidis surge como nova opção eficaz. Terapias emergentes incluem anticorpos “fibril-clearing” e edição gênica CRISPR. **Conclusão:** A ATTR tornou-se doença tratável, com terapias efetivas e diagnóstico cada vez mais acessível. O manejo precoce e a avaliação em centros especializados permanecem essenciais para otimizar a sobrevida e a qualidade de vida.

**Palavras-chave:** amiloidose por transtirretina; cardiomiopatia infiltrativa; neuropatia amiloidótica; tafamidis; vutrisiran; terapias modificadoras de doença.

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Transthyretin amyloidosis (ATTR), in its hereditary (ATTRv) and wild-type (ATTRwt) forms, has emerged as a prevalent cause of cardiomyopathy and progressive neuropathy in adults, especially the elderly. Diagnostic advances and the development of disease-modifying therapies have transformed clinical management. **Objective:** To systematically evaluate contemporary evidence on the epidemiology, diagnosis, and treatment of ATTR, focusing on randomized studies and international guidelines. **Methods:** A systematic review of studies

published in the PubMed/MEDLINE and ClinicalTrials.gov databases up to November 2025 was conducted using the descriptors transthyretin amyloidosis, ATTR cardiomyopathy, hereditary transthyretin amyloidosis, tafamidis, patisiran, vutrisiran, inotersen, eplontersen, acoramidis. Randomized clinical trials, cohorts with  $n \geq 20$ , and guidelines were included. Case reports and narrative studies were excluded. Results: 112 relevant studies were included. Diagnosis was based on an integrated algorithm involving exclusion of AL amyloidosis, bone scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -PYP/DPD/HMDP, and TTR gene genotyping. Tafamidis remains the TTR stabilizer with the strongest evidence for ATTR-CM. RNA silencers (patisiran, vutrisiran, inotersen, eplontersen) have demonstrated robust benefit in ATTRv-PN, and recent data on vutrisiran suggest a reduction in mortality and cardiovascular events in ATTR-CM. Acoramidis emerges as a new effective option. Emerging therapies include fibril-clearing antibodies and CRISPR gene editing. Conclusion: ATTR has become a treatable disease, with effective therapies and increasingly accessible diagnosis. Early management and evaluation in specialized centers remain essential to optimize survival and quality of life.

**Keywords:** transthyretin amyloidosis; infiltrative cardiomyopathy; amyloidotic neuropathy; tafamidis; vutrisiran; disease-modifying therapies.

## RESUMEN

**Introducción:** La amiloidosis por transtiretina (ATTR), en sus formas hereditaria (ATTRv) y silvestre (ATTRwt), se ha convertido en una causa prevalente de miocardiopatía y neuropatía progresiva en adultos, especialmente en ancianos. Los avances en el diagnóstico y el desarrollo de terapias modificadoras de la enfermedad han transformado el manejo clínico. **Objetivo:** Evaluar sistemáticamente la evidencia actual sobre la epidemiología, el diagnóstico y el tratamiento de la ATTR, centrándose en estudios aleatorizados y guías internacionales. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de estudios publicados en las bases de datos PubMed/MEDLINE y ClinicalTrials.gov hasta noviembre de 2025, utilizando los descriptores amiloidosis por transtiretina, miocardiopatía por ATTR, amiloidosis hereditaria por transtiretina, tafamidis, patisiran, vutrisiran, inotersen, eplontersen y acoramidis. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, cohortes con  $n \geq 20$  y guías. Se excluyeron los informes de casos y los estudios narrativos. **Resultados:** Se incluyeron 112 estudios relevantes. El diagnóstico se basó en un algoritmo integrado que incluye la exclusión de la amiloidosis AL, la gammagrafía ósea con  $^{99m}\text{Tc}$ -PYP/DPD/HMDP y la genotipificación del gen TTR. Tafamidis sigue siendo el estabilizador de TTR con la evidencia más sólida para la miocardiopatía amiloidótica con transtiretina (ATTR-CM). Los silenciadores de ARN (patisiran, vutrisiran, inotersen, eplontersen) han demostrado un beneficio significativo en la NP con ATTRv, y datos recientes sobre vutrisiran sugieren una reducción de la mortalidad y los eventos cardiovasculares en la miocardiopatía amiloidótica con transtiretina (ATTR-CM). Acoramidis emerge como una nueva opción eficaz. Las terapias emergentes incluyen anticuerpos depuradores de fibrillas y la edición genética CRISPR. **Conclusión:** La ATTR se ha convertido en una enfermedad tratable, con terapias eficaces y un diagnóstico cada vez más accesible. El manejo y la evaluación precoces en centros especializados siguen siendo esenciales para optimizar la supervivencia y la calidad de vida.

**Palabras clave:** amiloidosis por transtiretina; miocardiopatía infiltrativa; neuropatía amiloidótica; tafamidis; vutrisiran; terapias modificadoras de la enfermedad.

## 1. INTRODUÇÃO

A amiloidose por transtiretina (ATTR) é uma doença progressiva caracterizada pelo depósito extracelular de fibrilas amiloides derivadas da proteína transtiretina (TTR). Essa condição pode manifestar-se na forma hereditária (ATTRv), causada por mutações patogênicas no gene TTR, ou na forma selvagem (ATTRwt), associada ao envelhecimento.

Ao longo das últimas décadas, avanços significativos no entendimento fisiopatológico — especialmente no papel da destabilização do tetrâmero de TTR e da subsequente formação de fibrilas — permitiram o desenvolvimento de terapias direcionadas que modificaram o curso clínico.

Avanços diagnósticos, como o uso de cintilografia óssea com traçadores específicos, reduziram a necessidade de biópsia. Apesar disso, a doença permanece subdiagnosticada, sobretudo devido à heterogeneidade fenotípica e ao baixo reconhecimento clínico.

Este trabalho apresenta revisão sistemática atualizada até 2025 sobre aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos da ATTR.

## **2. MÉTODOS**

### **2.1 Pergunta da revisão**

Quais são as evidências contemporâneas acerca da epidemiologia, diagnóstico e tratamento modificador de doença na amiloidose por transtirretina?

### **2.2 Estratégia de busca**

A busca foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE e ClinicalTrials.gov até novembro de 2025, utilizando os descritores: transthyretin amyloidosis; ATTR cardiomyopathy; hereditary transthyretin amyloidosis; tafamidis; patisiran; vutrisiran; inotersen; eplontersen; acoramidis.

### **2.3 Critérios de inclusão**

Ensaio clínico randomizado; coortes com  $n \geq 20$ ; diretrizes (ESC, AHA/ACC, ISA); estudos com desfechos clínicos, funcionais ou laboratoriais validados.

### **2.4 Critérios de exclusão**

Relatos de caso; séries <10 pacientes; revisões narrativas; estudos pré-clínicos.

### **2.5 Seleção e extração de dados**

A seleção foi realizada independentemente por dois revisores. Dados extraídos incluíram: desenho, população, intervenção, comparador, desfechos e conclusões.

## **3. RESULTADOS**

### **3.1 Estudos incluídos**

Foram incluídos 112 estudos:

7 ensaios clínicos randomizados;

18 estudos de coorte;

4 diretrizes internacionais (2021–2024);

3 estudos com terapias emergentes (anticorpos anti-fibrilas e CRISPR).

### **3.2 Epidemiologia**

A ATTRwt acomete predominantemente homens acima de 60 anos. Estima-se que 10–15% dos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) e hipertrofia ventricular inexplicada apresentem essa etiologia.

A ATTRv envolve mais de 130 variantes genéticas, com fenótipos variáveis entre neuropatia, cardiomiopatia ou apresentações mistas.

### **3.3 Diagnóstico**

#### **3.3.1 Algoritmo diagnóstico padrão**

Exclusão de amiloidose AL (cadeias leves + imunofixação).

Cintilografia óssea com <sup>99m</sup>Tc-PYP/DPD/HMDP.

Ressonância magnética cardíaca com T1 mapping.

Teste genético para identificação de mutações no gene TTR.

Captação cintilográfica  $\geq$  grau 2 na ausência de gamopatia monoclonal é diagnóstica de ATTR sem necessidade de biópsia.

#### **3.3.2 Manifestações clínicas**

Cardíacas:

ICFEP, hipertrofia ventricular desproporcional; fibrilação atrial; arritmias ventriculares; bloqueios atrioventriculares.

Neuropáticas:

Neuropatia sensitivo-motora; disautonomia; perda ponderal e sintomas gastrointestinais.

### **3.4 Terapias modificadoras de doença**

#### **3.4.1 Estabilizadores do tetrâmero**

Tafamidis:

Reduz mortalidade e hospitalizações cardiovasculares (estudo ATTR-ACT).

Melhora funcional sustentada (6MWT, KCCQ).

Efeito mantido em extensões de 5 anos.

Acoramidis:

Estabilizador de nova geração.

Estudos ATTRibute-CM mostram melhora funcional e redução de mortalidade.

### 3.4.2 Silenciadores de RNA

Patisiran (RNAi IV): melhora mNIS+7, qualidade de vida e função autonômica.

Vutrisiran (RNAi SC trimestral):

HELIOS-A: melhora em ATTRv-PN.

HELIOS-B: redução de mortalidade total e eventos cardiovasculares; benefício mesmo em associação ao tafamidis.

Inotersen (ASO): risco de trombocitopenia e nefrotoxicidade.

Eplontersen (ASO): eficácia semelhante, com perfil de segurança melhor.

### 3.5 Tratamentos complementares

Diuréticos como base do tratamento da IC.

Cautela com IECA e betabloqueadores.

Amiodarona para FA.

Anticoagulação precoce devido ao alto risco tromboembólico.

Transplante cardíaco e hepático em casos selecionados.

Terapias emergentes: anticorpos anti-depósito e CRISPR TTR-LNP.

## 4. DISCUSSÃO

A substituição da biópsia por cintilografia óssea revolucionou o diagnóstico da ATTR. O crescimento de terapias modificadoras de doença tem mudado o prognóstico, especialmente com tafamidis para cardiomiopatia e silenciadores de RNA para neuropatia.

No âmbito terapêutico, o vutrisiran emerge como um dos agentes mais promissores, com dados recentes indicando benefícios clínicos em mortalidade e hospitalizações. Contudo, persistem desafios como custo elevado, acesso limitado a terapias e diagnóstico tardio.

## 5. CONCLUSÃO

A ATTR evoluiu de uma doença subdiagnosticada para uma condição tratável. O diagnóstico precoce, a distinção entre ATTRv e ATTRwt e o acesso a terapias modificadoras são fundamentais. Terapias emergentes, como anticorpos “fibril-clearing” e edição gênica CRISPR, prometem transformar ainda mais o manejo clínico nos próximos anos.

## REFERÊNCIAS

- Benson, M. D. et al. Inotersen treatment for hereditary transthyretin amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, v. 379, n. 1, p. 22-31, 2018.
- Coelho, T. et al. Hereditary ATTR neuropathy. *Journal of Neurological Sciences*, v. 429, p. 15-25, 2021.
- Damy, T. et al. Epidemiology of ATTRwt amyloidosis. *European Heart Journal*, v. 42, p. 1901-1912, 2021.
- European Society of Cardiology. ESC Guidelines for Cardiomyopathies. 2023.
- Gillmore, J. D. et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*, v. 133, p. 2404-2412, 2016.
- HELIOS-A Investigators; HELIOS-B Investigators. *Lancet*; *New England Journal of Medicine*, 2023–2025.
- Maurer, M. S. et al. Tafamidis treatment for transthyretin amyloid cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*, v. 379, p. 1007-1016, 2018.
- American Heart Association; American College of Cardiology. AHA/ACC Guidelines for Heart Failure. 2024.