



ISSN 2674-8169



Latindex



DOI



ESTABILIZADORES E SILENCIADORES DE TRANSTIRRETINA NA CARDIOMIOPATIA AMILOIDÓTICA POR TRANSTIRRETINA: REVISÃO DE ESCOPO SOBRE SELEÇÃO TERAPÊUTICA E MARCADORES DE PROGRESSÃO CLÍNICA

Kessia Castro de Sousa ¹, Kassio André Rodrigues ¹, Rodrigo Alex de Souza Galdino ¹, Tânia de Cássia de Almeida Sousa ², Reilane Cristina Barroso Barra ³, Marina Martins Eguchi ³, Renan Jorge Amorim ³, Eliza Matos de Melo ³, Maria Clara Hollanda Cecim ³, Jasmin Brito Vieira ⁴, Yasmin Goés Borralho ⁴, Maria Luiza Pimentel Barbosa ⁴, Adriane Ribeiro Jorge Amorim ⁴, Jhessica Mousinho Jorge de Carvalho ⁴, Elivanira Bento da Silva Rabêlo Guajajara ⁵, Letícia Mirella Dietrich ⁶, Leonardo Copelli ⁷



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n9p492-507>

Artigo recebido em 9 de Agosto e publicado em 9 de Setembro de 2026

REVISÃO DE ESCOPO

RESUMO

Introdução: A cardiomiopatia amiloidótica por transtirretina (ATTR-CM) deixou de ser uma condição manejada apenas por suporte hemodinâmico após a consolidação de terapias modificadoras da doença. Entretanto, a expansão de estabilizadores de TTR e silenciadores gênicos deslocou a decisão clínica de uma pergunta binária - tratar ou não tratar - para uma cadeia decisória mais complexa: selecionar o mecanismo terapêutico, iniciar precocemente, monitorar resposta e reconhecer progressão apesar do tratamento. **Objetivo:** Mapear a evidência recente sobre seleção terapêutica e monitoramento da progressão clínica em pacientes com ATTR-CM tratados com estabilizadores ou silenciadores de transtirretina. **Método:** Revisão de escopo com síntese narrativa-descritiva, orientada pelo PRISMA-ScR e pela metodologia JBI. A pergunta foi estruturada pelo acrônimo PCC: população, pacientes adultos com ATTR-CM; conceito, terapias modificadoras da doença baseadas em estabilização ou silenciamento de TTR; contexto, seleção terapêutica, monitoramento e progressão clínica. Foram priorizadas fontes clínicas dos últimos cinco anos, preservando referências metodológicas essenciais quando indispensáveis. **Resultados:** Foram mapeadas quatro camadas de evidência: ensaios e extensões de tafamidis, estudos de acoramidis, ensaio HELIOS-B de vutrisiran e coortes/análises de progressão por NT-proBNP, intensificação ambulatorial de diuréticos, classe funcional, eGFR e estadiamento NAC/Mondor. A verificação de ineditismo identificou revisão de escopo prévia sobre manejo

farmacológico amplo da ATTR-CM, mas não um recorte equivalente centrado simultaneamente em seleção terapêutica e marcadores de progressão. Conclusão: A decisão terapêutica na ATTR-CM deve ser interpretada como um processo longitudinal. Estabilizadores são sustentados por evidência de benefício clínico quando usados precocemente, enquanto o silenciamento de TTR amplia o campo para pacientes com progressão ou perfis de maior risco. A progressão não deve ser inferida por um único marcador, mas por convergência temporal entre sintomas, biomarcadores, função renal, carga diurética, teste de caminhada e qualidade de vida.

Palavras-chave: Cardiomiopatia amiloidótica por transtirretina. Tafamidis. Acoramidis.

TRANSTHYRETIN STABILIZERS AND SILENCERS IN TRANSTHYRETIN AMYLOID CARDIOMYOPATHY: A SCOPING REVIEW ON THERAPEUTIC SELECTION AND MARKERS OF CLINICAL PROGRESSION

ABSTRACT

Background: Transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM) has shifted from supportive care to disease-modifying therapy. The therapeutic question is now longitudinal: which mechanism to select, when to initiate treatment, how to monitor response, and how to identify progression despite treatment. Objective: To map recent evidence on therapeutic selection and clinical progression monitoring in patients with ATTR-CM treated with transthyretin stabilizers or silencers. Methods: A scoping review with narrative-descriptive synthesis was conducted according to PRISMA-ScR and JBI principles. The PCC framework included adult ATTR-CM patients, disease-modifying therapy targeting TTR stabilization or silencing, and the context of treatment selection, monitoring and disease progression. Results: The evidence was organized into tafamidis trials and extensions, acoramidis trials and open-label extensions, HELIOS-B vutrisiran evidence, and progression studies using NT-proBNP, outpatient diuretic intensification, NYHA class, eGFR, NAC/Mondor stage, 6-minute walk distance and patient-reported quality of life. Conclusion: ATTR-CM therapy should be treated as a longitudinal decision process. Stabilizers are supported by outcome evidence, especially in earlier disease, whereas silencers expand the therapeutic landscape for patients with progressive or higher-risk phenotypes. Progression should be defined through convergent clinical, biomarker and functional trajectories rather than a single isolated variable.

Keywords: Transthyretin amyloid cardiomyopathy. Tafamidis. Acoramidis. Vutrisiran. Scoping review. Disease progression.



***Estabilizadores e silenciadores de transtirretina na cardiomiopatia amiloidótica por transtirretina:
região de escopo sobre seleção terapêutica e marcadores de progressão clínica***

Sousa et. al.

Instituições afiliadas:

1. UEPA
2. FACIMPA
3. CESUPA
4. UNIFAMAZ
5. UFPA
6. FURB
7. UNIVALI

Autor correspondente: Kessia Castro de Sousa | Kessianic1@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia amiloidótica por transtirretina resulta da dissociação do tetrâmero de TTR, do dobramento inadequado de monômeros e da deposição progressiva de fibrilas amiloides no miocárdio. Como consequência, o fenótipo clínico combina rigidez ventricular, insuficiência cardíaca frequentemente com fração de ejeção preservada, distúrbios de condução, fibrilação atrial, intolerância à pré-carga e declínio funcional progressivo. Essa sequência fisiopatológica importa porque define por que terapias distintas atuam em pontos diferentes da cascata: estabilizadores impedem a dissociação do tetrâmero, enquanto silenciadores reduzem a produção hepática da proteína precursora (KITTLESON *et al.*, 2023; RUBERG; MAURER, 2024).

A entrada do tafamidis estabeleceu a primeira prova robusta de modificação de desfechos em ATTR-CM. Posteriormente, acoramidis e vutrisiran ampliaram o campo para novas estratégias baseadas, respectivamente, em estabilização quase completa da TTR e silenciamento gênico por interferência de RNA. Portanto, a pergunta clínica deixou de ser apenas se uma droga reduz mortalidade ou hospitalização; passou a envolver qual paciente tem maior probabilidade de benefício, quando o tratamento deve começar, quais sinais indicam resposta insuficiente e quais lacunas impedem troca ou combinação terapêutica segura (GILLMORE *et al.*, 2024; FONTANA *et al.*, 2025; KITTLESON *et al.*, 2025).

A literatura recente também mudou a interpretação do seguimento. Em uma doença progressiva, ausência de melhora absoluta não significa falha terapêutica, pois o desfecho esperado de um modificador de doença pode ser desaceleração do declínio. Assim, monitorar ATTR-CM exige separar progressão real de variação biológica, congestão reversível, arritmia, infecção, anemia, piora renal ou baixa adesão. Essa distinção é central para não superestimar falha terapêutica nem atrasar mudança de estratégia em paciente que acumula sinais convergentes de progressão (IOANNOU *et al.*, 2024; SHAH *et al.*, 2024; SINIGIANI *et al.*, 2025).

Diante desse cenário, uma revisão de escopo é mais adequada para mapear o campo: mecanismos, perfis de pacientes, desfechos, marcadores de progressão e lacunas decisórias.

METODOLOGIA

Foi elaborada revisão de escopo com síntese narrativa-descritiva, orientada pelos itens do PRISMA-ScR e pela metodologia JBI para revisões de escopo. A escolha do desenho decorreu da heterogeneidade esperada quanto a mecanismos terapêuticos, populações, desfechos, estágios de doença, biomarcadores e tipos de estudo. Não foi planejada metanálise, pois não havia comparabilidade suficiente para inferência quantitativa direta entre tafamidis, acoramidis e vutrisiran sem risco de comparação indireta indevida (TRICCO *et al.*, 2018; PETERS *et al.*, 2020).

A pergunta orientadora foi: como a literatura recente descreve a seleção terapêutica e o monitoramento da progressão clínica em pacientes com ATTR-CM tratados com terapias modificadoras da doença baseadas em estabilização ou silenciamento de TTR? Pela estrutura PCC, a população correspondeu a adultos com ATTR-CM selvagem ou variante; o conceito correspondeu a estabilizadores e silenciadores de TTR; e o contexto correspondeu a seleção terapêutica, resposta, progressão, troca terapêutica, combinação e monitoramento longitudinal.

Quadro 1 - Estrutura PCC da revisão

Elemento	Definição operacional
População	Adultos com cardiomiopatia amiloidótica por transtirretina, incluindo ATTRwt e ATTRv, sintomáticos ou em seguimento especializado.
Conceito	Terapias modificadoras da doença que atuam por estabilização do tetrâmero de TTR ou por redução da produção de TTR.
Contexto	Seleção terapêutica, critérios de início, critérios de não início, monitoramento de resposta e marcadores de progressão clínica.

Foi utilizada como fonte de evidência uma busca dirigida em PubMed, BVS/LILACS e BDTD, realizada em jul. 2026. A finalidade da busca foi dupla: atualizar a base recente e verificar sobreposição temática. Foram usados termos em inglês e português: “transthyretin amyloid cardiomyopathy”, “ATTR-CM”, “tafamidis”, “acoramidis”, “vutrisiran”, “TTR stabilizers”, “TTR silencers”, “monitoring”, “disease progression”, “NT-proBNP”, “outpatient diuretic intensification”, “cardiomiopatia amiloidótica”, “transtirretina”, “revisão de escopo” e “seleção terapêutica”.

Quadro 2 - Busca de rastreabilidade e sobreposição temática

Base	Estratégia	Achado
PubMed	ATTR-CM AND tafamidis/acoramidis/vutrisiran AND scoping review OR monitoring OR progression.	Identificada revisão de escopo farmacológica ampla publicada em 2024; não foi localizado recorte equivalente centrado em seleção terapêutica e marcadores de progressão após acoramidis e HELIOS-B.
BVS/LILACS	cardiomiopatia amiloidótica OR amiloidose transtirretina AND tafamidis/acoramidis/vutrisiran.	Identificados registros latino-americanos sobre tafamidis, avaliações tecnológicas e revisão/metanálise de terapias modificadoras; não foi identificado estudo com o mesmo eixo decisório longitudinal.
BDTD	amiloidose transtirretina; cardiomiopatia amiloidótica; tafamidis; vutrisiran.	Identificadas teses sobre ATTR hereditária, epidemiologia mutacional e microbioma; não foi identificada tese com escopo equivalente ao título proposto.

A verificação de ineditismo foi, portanto, interpretada de forma restrita. Não se afirma ineditismo absoluto sobre terapias farmacológicas em ATTR-CM, pois há revisão de escopo prévia sobre manejo farmacológico. O diferencial deste manuscrito é o recorte operacional: organizar estabilizadores e silenciadores por critérios de seleção, resposta e progressão clínica, incorporando dados publicados após a busca da revisão de Rehman *et al.*, que se encerrou em janeiro de 2024 e, por isso, não captou integralmente ATTRibute-CM, HELIOS-B, extensões de acoramidis e estudos recentes de progressão (REHMAN *et al.*, 2024; GILLMORE *et al.*, 2024; FONTANA *et al.*, 2025; JUDGE *et al.*, 2025).

Foram incluídos ensaios clínicos, extensões abertas, análises post hoc, estudos observacionais, estudos mecanísticos, consensos clínicos e revisões recentes que tratassem de terapias modificadoras da doença em ATTR-CM. Foram priorizadas publicações de 2021 a 2026. Referências metodológicas anteriores foram mantidas apenas quando indispensáveis ao relato PRISMA-ScR/JSI. Foram excluídos textos centrados exclusivamente em amiloidose AL, polineuropatia sem cardiomiopatia, diagnóstico sem implicação terapêutica, relatos isolados sem contribuição para seleção ou monitoramento e intervenções experimentais sem dados clínicos interpretáveis para ATTR-CM.

Os dados foram extraídos por matriz narrativa contendo: classe terapêutica, fármaco, mecanismo, população, desfechos avaliados, marcadores de resposta, marcadores de progressão, limitações e implicação clínica. A síntese foi organizada por mecanismo e por decisão clínica. Como previsto em revisões de escopo, não foi realizada avaliação formal de risco de viés; em seu lugar, foi descrita a natureza da fonte: ensaio

randomizado, extensão aberta, análise post hoc, coorte observacional, estudo mecanístico, diretriz/consenso ou revisão. Essa decisão evita transformar uma revisão de escopo em revisão sistemática de eficácia sem homogeneidade estatística suficiente (PETERS *et al.*, 2020).

RESULTADOS

A evidência foi agrupada em quatro blocos. O primeiro bloco reuniu estudos de tafamidis, incluindo análises por dose, genótipo, classe funcional, sobrevida de longo prazo e função cardíaca. O segundo reuniu estudos de acoramidis, incluindo ATTRibute-CM, análises de mortalidade/hospitalização, extensão aberta e durabilidade funcional. O terceiro reuniu dados de silenciamento de TTR, com ênfase no vutrisiran em ATTR-CM. O quarto agrupou estudos e consensos sobre monitoramento de progressão, especialmente NT-proBNP, intensificação ambulatorial de diuréticos, eGFR, classe NYHA, teste de caminhada de seis minutos e qualidade de vida (RAPEZZI *et al.*, 2021; ELLIOTT *et al.*, 2022; SHAH *et al.*, 2024; GILLMORE *et al.*, 2024; FONTANA *et al.*, 2025; IOANNOU *et al.*, 2024).

Quadro 3 - Fontes primárias e secundárias mapeadas

Tipo	Nº	Função
Fontes primárias clínicas ou mecanísticas	14	Sustentar efeitos, biomarcadores, eventos, subgrupos, extensão de seguimento e marcadores de progressão.
Fontes secundárias ou consensuais	6	Contextualizar diagnóstico, manejo, critérios de elegibilidade, lacunas e cautelas na interpretação comparativa.
Fontes metodológicas	2	Orientar relato e estrutura de revisão de escopo conforme PRISMA-ScR/JBI.
Fontes regulatórias/avaliação tecnológica	1-2	Situar acesso, incorporação e relevância brasileira quando aplicável.

Mecanismo terapêutico como primeiro divisor decisorio

A distinção mecanística é a causa-raiz da diferença interpretativa entre classes. Estabilizadores, como tafamidis e acoramidis, ligam-se à TTR circulante e reduzem a dissociação tetramérica; por isso, não eliminam a produção de TTR, mas diminuem a formação de espécies amiloidogênicas. Silenciadores, como vutrisiran, reduzem a síntese hepática de TTR por interferência de RNA; por isso, atuam antes da etapa de estabilização plasmática. Essa diferença justifica a hipótese de maior potência biológica do silenciamento, mas não autoriza concluir superioridade clínica direta sem ensaios

head-to-head (JI; BETZ; SINHA, 2025; KITTLESON *et al.*, 2025).

Essa separação também explica por que troca terapêutica e combinação ainda não são decisões automaticamente justificadas. Se o paciente progride em uso de tafamidis, a primeira inferência não deve ser falha da estabilização isoladamente; antes, deve-se confirmar progressão real, excluir causas reversíveis e avaliar estágio da doença. Apenas depois disso se torna racional discutir mudança para silenciador, combinação em cenários selecionados ou inclusão em estudo clínico. A evidência atual não sustenta troca rotineira entre estabilizadores como estratégia de resgate, pois tafamidis e acoramidis compartilham o mesmo alvo geral, embora difiram em potência de estabilização (KITTLESON *et al.*, 2025; MARGOLIN *et al.*, 2025).

Tafamidis

O tafamidis permanece como referência histórica e clínica entre os estabilizadores de TTR. O benefício foi consistente em mortalidade, hospitalização cardiovascular, função e qualidade de vida, mas a interpretação moderna depende das análises recentes: maior benefício em estágios iniciais, vantagem de sobrevida em seguimento estendido e preservação de parâmetros ecocardiográficos quando comparado ao placebo. Portanto, o tafamidis deve ser compreendido como terapia de desaceleração de declínio, não de regressão dos depósitos amiloides estabelecidos (RAPEZZI *et al.*, 2021; DAMY *et al.*, 2021; ELLIOTT *et al.*, 2022; SHAH *et al.*, 2024).

A classe funcional modifica a leitura dos desfechos. Em pacientes NYHA I-II, o benefício tende a ser mais limpo porque há menor dano orgânico acumulado e menor competição por causas de morte. Em NYHA III, a sobrevivência prolongada pode aumentar o tempo em risco de hospitalização, criando aparente paradoxo entre melhor sobrevida e maior carga de eventos cardiovasculares. Assim, hospitalização isolada não deve ser lida sem mortalidade, qualidade de vida, trajetória de NT-proBNP, função renal e necessidade diurética (ELLIOTT *et al.*, 2023; RUBERG; MAURER, 2024).

A segurança do tafamidis é favorável, mas não irrelevante. A interação potencial com estatinas em doses elevadas, especialmente rosuvastatina e atorvastatina, deve ser tratada como problema de conciliação medicamentosa em pacientes idosos, polimedicados e frequentemente portadores de doença aterosclerótica concomitante. Logo, a decisão não é suspender prevenção

cardiovascular, mas ajustar intensidade, escolher estatina alternativa ou associar terapia não-estatina quando o risco vascular exigir controle lipídico mais rigoroso (TALASAZ; CUOMO; MAURER, 2025).

Acoramidis

O acoramidis acrescenta ao campo dos estabilizadores uma proposta farmacodinâmica distinta: estabilização mais intensa da TTR, desenhada para mimetizar efeito protetor da variante T119M. No ATTRibute-CM, a intervenção melhorou desfecho hierárquico composto por mortalidade, eventos cardiovasculares, função e qualidade de vida. Análises posteriores descreveram redução precoce de morte por qualquer causa ou primeira hospitalização cardiovascular, redução de eventos recorrentes e manutenção de benefício em extensão aberta (GILLMORE *et al.*, 2024; JUDGE *et al.*, 2025; SOMAN *et al.*, 2026).

A leitura do acoramidis exige cautela comparativa. A população contemporânea do ATTRibute-CM parece ter sido diagnosticada e tratada em contexto diferente do ATTR-ACT, com melhor sobrevida basal e maior proporção de pacientes em estágios iniciais. Logo, a separação mais precoce de curvas e a magnitude dos marcadores funcionais não devem ser convertidas em superioridade direta sobre tafamidis sem comparação randomizada. O valor prático do acoramidis, no estado atual, é ampliar alternativas de estabilização e reforçar que maior estabilização biológica pode se traduzir em preservação funcional, mas ainda sem regra definitiva para troca entre estabilizadores em progressão estabelecida (GILLMORE *et al.*, 2024; JI; BETZ; SINHA, 2025; KITTLESON *et al.*, 2025).

Vutrisiran

O vutrisiran desloca a terapêutica de estabilização do tetrâmero para redução da produção de TTR. No HELIOS-B, o tratamento reduziu risco de morte por qualquer causa e eventos cardiovasculares, preservando capacidade funcional e qualidade de vida. O desenho incluiu pacientes em uso basal de tafamidis, o que tornou o estudo particularmente relevante para a pergunta contemporânea: se o silenciamento pode acrescentar benefício em um cenário no qual estabilização já está disponível (FONTANA *et al.*, 2025).

Contudo, a inferência sobre combinação terapêutica é limitada. O subgrupo em

tafamidis basal sugere plausibilidade de benefício, mas não foi desenhado com poder estatístico para estabelecer combinação como padrão. Portanto, o uso combinado deve ser lido como hipótese de alta plausibilidade biológica, não como conduta rotineira consolidada. Em pacientes com progressão documentada, o raciocínio mais seguro é primeiro confirmar progressão e otimizar suporte; depois, considerar troca para silenciador ou combinação apenas quando o risco clínico, a velocidade de progressão, o acesso e a incerteza incremental forem explicitamente ponderados (FONTANA *et al.*, 2025; KITTLESON *et al.*, 2025).

Marcadores de progressão clínica

A progressão em ATTR-CM não deve ser definida por uma medida isolada porque cada marcador tem ruído próprio. NT-proBNP sofre influência de congestão, função renal e arritmias; eGFR pode refletir doença renal intercorrente ou efeito hemodinâmico; teste de caminhada é influenciado por neuropatia, sarcopenia e doença pulmonar; qualidade de vida oscila por comorbidades; hospitalização depende de acesso e limiares institucionais. Por isso, a progressão clinicamente relevante emerge quando variáveis independentes se movem na mesma direção temporal (IOANNOU *et al.*, 2024; SINIGIANI *et al.*, 2025; BAMPATSIAS *et al.*, 2025).

A literatura recente dá especial peso à progressão de NT-proBNP e à intensificação ambulatorial de diuréticos. A primeira reflete aumento de estresse miocárdico; a segunda traduz necessidade prática de maior controle de congestão, mesmo sem hospitalização. Quando ambas ocorrem juntas, a probabilidade de progressão clinicamente relevante aumenta, pois há convergência entre biomarcador e decisão terapêutica de suporte. Esse ponto é metodologicamente forte porque transforma progressão em fenômeno longitudinal, não em fotografia laboratorial isolada (IOANNOU *et al.*, 2024).

Quadro 4 - Marcadores de progressão e interpretação clínica

Marcador	Sinal de alerta	Interpretação
NT-proBNP	Aumento sustentado, especialmente >30%-50% em 6-12 meses.	Sugere maior estresse cardíaco; confirmar volemia, ritmo, função renal e causas reversíveis antes de classificar falha terapêutica.
Intensificação ambulatorial de diuréticos	Aumento de dose ou adição de segundo diurético.	Traduz pior controle de congestão; ganha valor quando acompanha NT-proBNP e piora funcional.
Classe NYHA	Progressão para NYHA III ou IV.	Importante, mas subjetiva; deve ser correlacionada com 6MWD, KCCQ-OS e biomarcadores.

Teste de caminhada de 6 minutos	Queda clinicamente relevante, frequentemente >30 m.	Indica perda funcional; excluir causas extracardíacas, sobretudo neuropatia, anemia e descondicionamento.
eGFR	Queda sustentada ou progressão de estágio NAC/Mondor.	Pode indicar pior prognóstico; interpretar com diuréticos, congestão venosa e doença renal basal.
Ecocardiografia/strain	Piora de GLS, volume sistólico ou função diastólica.	Útil para trajetória estrutural, mas dependente de técnica e reprodutibilidade entre laboratórios.
KCCQ-OS/qualidade de vida	Piora persistente de escore.	Captura impacto percebido; deve ser lido como desfecho centrado no paciente, não apenas como sintoma inespecífico.

Critérios práticos de seleção terapêutica

A seleção terapêutica deve começar pela confirmação diagnóstica, exclusão de amiloidose AL e definição do subtipo ATTRwt ou ATTRv. Depois, o eixo decisório passa por estágio clínico, expectativa de benefício, comorbidades competitivas, classe funcional, biomarcadores, função renal, presença de polineuropatia, risco de interações, acesso e preferência do paciente. Em doença sintomática inicial, estabilizadores continuam logicamente adequados porque impedem formação adicional de espécies amiloidogênicas em fase na qual ainda há tecido funcional preservável. Em doença avançada ou progressiva, o raciocínio se desloca para maior necessidade de reduzir a produção de TTR e para discussão de silenciamento (KITTLESON *et al.*, 2023; RUBERG; MAURER, 2024; KITTLESON *et al.*, 2025).

Quadro 5 - Síntese decisória por cenário clínico

Cenário	Terapia coerente com a evidência atual	Justificativa
ATTR-CM sintomática, NYHA I-II, sem progressão rápida	Estabilizador de TTR, conforme disponibilidade e acesso.	Maior probabilidade de preservar função antes de dano orgânico avançado.
ATTR-CM NYHA III, ainda com expectativa funcional e sem comorbidade terminal competitiva	Estabilizador ou silenciador; decisão individualizada.	Benefício de sobrevida pode persistir, mas hospitalizações e fragilidade modificam o balanço.
Progressão documentada apesar de estabilizador	Confirmar progressão; otimizar IC; considerar silenciador ou estudo clínico.	Troca entre estabilizadores não tem evidência robusta como resgate; mecanismo alternativo pode ser racional.
ATTRv com polineuropatia relevante	Silenciador ganha peso decisório.	Redução de TTR atua em manifestações sistêmicas e pode alinhar alvo cardíaco e neurológico.
Portador assintomático de variante TTR, sem cardiomiopatia demonstrada	Não iniciar terapia modificadora fora de estudo.	Ausência de evidência para prevenção farmacológica em portadores sem doença cardíaca estabelecida.
NYHA IV, fragilidade extrema ou comorbidade limitante de vida	Individualizar; priorizar cuidado avançado, paliativo ou transplante se elegível.	Baixa probabilidade de benefício clínico mensurável e maior competição por desfechos.

DISCUSSÃO

Os resultados convergem para uma conclusão: terapias modificadoras da ATTR-CM não podem ser comparadas apenas pela magnitude isolada de hazard ratios, win ratios ou curvas de hospitalização. O mecanismo, o estágio da doença, a época do diagnóstico, o uso basal de terapias, a definição de hospitalização e a composição dos desfechos interferem diretamente na interpretação. Portanto, visa-se compreender qual mecanismo faz mais sentido para qual trajetória clínica (GILLMORE *et al.*, 2024; FONTANA *et al.*, 2025; KITTLESON *et al.*, 2025).

O tafamidis sustenta a prova de conceito de que estabilização reduz eventos e preserva função; o acoramidis reforça a plausibilidade de estabilização mais intensa com benefício funcional e clínico; o vutrisiran introduz uma intervenção a montante, com redução da produção de TTR e benefício demonstrado em ATTR-CM. Todavia, os estudos não compõem uma sequência hierárquica simples porque não foram desenhados como comparações diretas entre si (RAPEZZI *et al.*, 2021; SHAH *et al.*, 2024; GILLMORE *et al.*, 2024; FONTANA *et al.*, 2025).

A principal contribuição prática desta revisão está no monitoramento. Em ATTR-CM, a consequência de um erro de interpretação é assimétrica. Se a progressão for superdiagnosticada, o paciente pode ser exposto a troca ou combinação cara, incerta e potencialmente inacessível. Se a progressão for subdiagnosticada, perde-se a janela de intervenção antes de dano funcional irreversível. Por isso, uma definição composta por NT-proBNP, ODI, NYHA, eGFR, 6MWD, KCCQ-OS e ecocardiografia é mais robusta que um limiar isolado (IOANNOU *et al.*, 2024; SINIGIANI *et al.*, 2025).

A revisão de escopo prévia de Rehman *et al.* mapeou tratamentos farmacológicos de forma ampla, com busca encerrada antes de parte das evidências decisivas mais recentes. Esse antecedente reduz o ineditismo temático amplo, mas aumenta a necessidade de um recorte mais fino. A lacuna atual é organizar a decisão clínica após a expansão das opções. Em termos de pesquisa, o campo precisa de estudos comparativos diretos, definições padronizadas de progressão, avaliação de custo-efetividade em sistemas públicos e dados sobre combinação ou troca terapêutica (REHMAN *et al.*, 2024; GRIFFIN *et al.*, 2025; MARGOLIN *et al.*, 2025).

No Brasil, a relevância do tema é ampliada pela distância entre aprovação regulatória, incorporação, judicialização e acesso real. Terapias de alto custo em doença

rara exigem critérios clínicos transparentes para evitar tanto subtratamento quanto uso sem benefício provável. Portanto, marcadores de progressão não são apenas ferramentas clínicas; eles também funcionam como linguagem objetiva para priorização, auditoria e reavaliação terapêutica em sistemas com recursos limitados (CONITEC, 2025).

Proposta de algoritmo narrativo para seguimento

A sequência mais segura começa com confirmação de ATTR-CM e exclusão de AL. Em seguida, define-se estágio clínico por NYHA, NT-proBNP, eGFR/NAC-Mondor, 6MWD, KCCQ-OS, ecocardiografia e carga diurética. Se o paciente é sintomático e tem expectativa de benefício, inicia-se terapia modificadora conforme acesso e perfil. Após início, o seguimento deve comparar o paciente contra sua própria linha de base, preferencialmente em janelas de 3 a 6 meses para biomarcadores e 6 a 12 meses para função e imagem. Progressão só deve ser declarada quando a trajetória for sustentada e clinicamente convergente.

Quando há suspeita de progressão, deve-se procurar causas reversíveis: congestão, adesão inadequada, arritmia, infecção, anemia, deterioração renal, hipotensão por excesso de vasodilatação ou descondicionamento. Depois, otimiza-se tratamento de insuficiência cardíaca e comorbidades. Apenas se a progressão persistir após essa depuração causal, a discussão sobre silenciador, combinação, transplante, cuidados avançados ou estudo clínico se torna metodologicamente limpa.

Limitações

Esta revisão tem limitações inerentes ao formato. A síntese foi elaborada a partir de busca dirigida, sem avaliação formal de risco de viés. Além disso, parte das evidências mais recentes é composta por análises post hoc, extensões abertas e subgrupos, o que reduz força causal para decisões como troca ou combinação terapêutica. Por fim, a ausência de ensaios *head-to-head* impede declarar superioridade entre estabilizadores e silenciadores.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência recente sustenta que o tratamento da ATTR-CM deve ser

organizado como processo longitudinal de seleção, monitoramento e reavaliação. Estabilizadores de TTR têm papel consolidado, sobretudo quando iniciados em doença sintomática não terminal. O acoramidis amplia a classe dos estabilizadores com proposta de maior estabilização e dados contemporâneos favoráveis. O vutrisiran desloca o alvo terapêutico para a produção hepática de TTR e inaugura uma alternativa mecanisticamente distinta para cenários de maior risco ou progressão.

Conclui-se que progressão clínica não deve ser definida por marcador único. A forma mais segura de reconhecer falha ou resposta insuficiente é a convergência temporal entre NT-proBNP, intensificação de diuréticos, classe funcional, eGFR/NAC-Mondor, teste de caminhada, qualidade de vida e imagem cardíaca. Se esses eixos pioram de forma sustentada, a probabilidade de progressão real aumenta; se divergem, a decisão deve ser suspensa até depuração de causas reversíveis.

REFERÊNCIAS

- BAMPATSIAS, D. *et al.* Cardiac disease monitoring measures in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. ***Journal of Cardiac Failure***, 2025. DOI: 10.1016/j.cardfail.2025.03.007.
- CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Relatório de recomendação nº 1007: amiloidoses hereditárias. Brasília: Ministério da Saúde, 2025.
- DAMY, T. *et al.* Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. ***European Journal of Heart Failure***, v. 23, n. 2, p. 277-285, 2021. DOI: 10.1002/ejhf.2027.
- ELLIOTT, P. *et al.* Long-term survival with tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. ***Circulation: Heart Failure***, v. 15, n. 1, e008193, 2022. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008193.
- ELLIOTT, P. *et al.* Improved long-term survival with tafamidis treatment in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy and severe heart failure symptoms. ***European Journal of Heart Failure***, v. 25, n. 11, p. 2060-2067, 2023. DOI: 10.1002/ejhf.2974.
- FONTANA, M. *et al.* Vutrisiran in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy. ***The New England Journal of Medicine***, v. 392, n. 1, p. 33-44, 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2409134.
- GILLMORE, J. D. *et al.* Efficacy and safety of acoramidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy. ***The New England Journal of Medicine***, v. 390, n. 2, p. 132-142, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2305434.

- GRIFFIN, J. M. *et al.* Current landscape of therapies for transthyretin amyloid cardiomyopathy. **JACC: Heart Failure**, 2025. DOI: 10.1016/j.jchf.2025.03.017.
- IOANNOU, A. *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide progression and outpatient diuretic intensification detect disease progression in transthyretin cardiac amyloidosis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 83, n. 14, p. 1276-1291, 2024.
- JI, A. X.; BETZ, A.; SINHA, U. Differential binding affinities and kinetics of transthyretin stabilizers. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 86, n. 2, p. 204-209, 2025. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001726.
- JUDGE, D. P. *et al.* Efficacy of acoramidis on all-cause mortality and cardiovascular hospitalization in transthyretin amyloid cardiomyopathy. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 85, n. 10, p. 1003-1014, 2025. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.11.042.
- JUDGE, D. P. *et al.* Long-term efficacy and safety of acoramidis in ATTR-CM: initial report from the open-label extension of the ATTRibute-CM trial. **Circulation**, v. 151, n. 9, p. 601-611, 2025. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072771.
- KITTLESON, M. M. *et al.* 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 81, n. 11, p. 1076-1126, 2023. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.11.022.
- KITTLESON, M. M. *et al.* Transthyretin cardiac amyloidosis evaluation and management: 2025 ACC concise clinical guidance. **Journal of the American College of Cardiology**, 2025. DOI: 10.1016/j.jacc.2025.09.004.
- MARGOLIN, E. *et al.* Current and future treatment landscape of transthyretin amyloid cardiomyopathy. **Current Cardiology Reports**, 2025.
- PETERS, M. D. J. *et al.* Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. **JBI Evidence Synthesis**, v. 18, n. 10, p. 2119-2126, 2020. DOI: 10.11124/JBIES-20-00167.
- RAPEZZI, C. *et al.* Efficacy of tafamidis in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy: further analyses from ATTR-ACT. **JACC: Heart Failure**, v. 9, n. 2, p. 115-123, 2021. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.09.011.
- REHMAN, S. *et al.* Pharmacological management of transthyretin amyloid cardiomyopathy: a scoping review. **European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy**, v. 10, n. 6, p. 547-556, 2024. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvae044.
- RUBERG, F. L.; MAURER, M. S. Cardiac amyloidosis due to transthyretin protein: a review. **JAMA**, v. 331, n. 9, p. 778-791, 2024. DOI: 10.1001/jama.2024.0442.
- SHAH, S. J. *et al.* Effect of tafamidis on cardiac function in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy: a post hoc analysis of the ATTR-ACT randomized clinical trial. **JAMA Cardiology**, v. 9, n. 1, p. 25-34, 2024. DOI: 10.1001/jamacardio.2023.4147.

SINIGIANI, G. *et al.* Outcome and disease progression in NYHA functional class I and II patients with wild-type transthyretin cardiomyopathy treated with tafamidis. ***JACC: Heart Failure***, v. 13, n. 8, 102549, 2025. DOI: 10.1016/j.jchf.2025.102549.

SOMAN, P. *et al.* Long-term durability of acoramidis efficacy in transthyretin amyloid cardiomyopathy: open-label extension of the ATTRIBUTE-CM randomized clinical trial. ***JAMA Cardiology***, 2026. DOI: 10.1001/jamacardio.2026.0819.

TALASAZ, A. H.; CUOMO, M. O.; MAURER, M. S. Statin use in transthyretin amyloid cardiomyopathy: assessing tolerability and drug interaction risks with tafamidis. ***Journal of Clinical Lipidology***, v. 19, n. 5, 2025. DOI: 10.1016/j.jacl.2025.08.015.

TRICCO, A. C. *et al.* PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. ***Annals of Internal Medicine***, v. 169, n. 7, p. 467-473, 2018. DOI: 10.7326/M18-0850.