

Tratamento com Tafamidis para Pacientes com Cardiomiopatia Amilóide do tipo Transtirretina

Caio Rebouças Fonseca Cafezeiro¹ e Gilson Soares Feitosa-Filho²

Instituto do Coração (InCor/HCFMUSP)¹

Hospital Santa Izabel – Santa Casa da Bahia²

Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; Sep 13;379(11):1007-1016.

doi: 10.1056/NEJMoa1805689. Epub 2018 Aug 27.

A cardiomiopatia amilóide do tipo transtirretina é uma doença caracterizada pelo acúmulo de fibrilas amiloides compostas de proteína de transtirretina no miocárdio. A condição pode ser herdada como um traço autossômico dominante causado por mutações patogênicas no gene da transtirretina (ATTRm) ou pela deposição da proteína transtirretina do tipo selvagem (ATTRwt).¹

O tratamento da amiloidose cardíaca tem sido limitado a cuidados de suporte devido à ausência de medicações que mudem o curso da doença. Atualmente, a expectativa de vida desses pacientes é de 2 a 6 anos.² Em setembro de 2018, foi publicado o “Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy” (ATTR-ACT), um estudo de fase 3 que tinha por objetivo determinar a eficácia, segurança e tolerabilidade do tafamidis nos pacientes com amiloidose cardíaca do tipo Transtirretina.³

O ATTR-ACT foi um estudo multicêntrico, internacional, placebo-controlado, randomizado, duplo-cego e desenvolvido em 48 centros. A avaliação estatística foi realizada por meio do princípio intenção de tratar. Foram selecionados pacientes entre 18 e 90 anos com diagnóstico de amiloidose cardíaca ATTRwt ou ATTRm confirmada por biópsia tecidual cardíaca ou em outros tecidos, ou a identificação da proteína precursora de transtirretina por análise imunohistoquímica, cintilografia ou espectrometria de massa. O envolvimento cardíaco foi confirmado pela presença de espessamento do septo > 12 mm; história de insuficiência cardíaca (IC) com pelo menos uma internação hospitalar por descompensação do quadro ou, ainda que sem internação, sinais e sintomas clínicos de hipervolemia com melhora após tratamento diurético; níveis de NT-proBNP ≥ 600pg/ml; e teste de caminhada de 6 minutos > 100 metros.

Os pacientes foram excluídos se qualquer um dos seguintes critérios estivessem presentes: outra causa provável de IC que não fosse amiloidose; IC classe funcional IV de acordo com New York Heart Association (NYHA); amiloidose do tipo AL; história de transplante hepático ou cardíaco prévio; tratamento prévio com tafamidis, presença de algum dispositivo cardíaco; taxa de filtração glomerular estimada em < 25ml/min/1,73m²; níveis de transaminases > 2x o limite superior de normalidade; índice de massa corpórea modificada (IMC x albumina) < 600; e tratamento com algumas medicações específicas (doxiciclina, anti-inflamatórios, bloqueador do canal de cálcio e digital).

Foram incluídos 441 pacientes, randomizados para receber tafamidis 80mg, tafamidis 20mg ou placebo, em uma razão 2:1:2 por 30 meses. O desfecho primário avaliado foi uma combinação entre mortalidade por todas as causas e hospitalização por causa cardiovascular. Os desfechos secundários foram os desfechos primários avaliados separadamente, a distância caminhada no teste de caminhada de 6 minutos e avaliação de qualidade de vida através do questionário KCCQ-OS. As comparações basearam-se nos grupos combinados de tratamento com tafamidis de 80 mg e 20 mg versus placebo.

Em comparação com o placebo, o tafamidis reduziu a incidência de mortalidade por todas as causas e hospitalizações por causas cardiovasculares quando analisado de forma combinável e hierárquica (P < 0,001 para o desfecho primário). Os desfechos secundários incluíram análises separadas de cada componente do desfecho primário: a mortalidade por todas as causas foi menor (29,5% vs. 42,9%; razão de risco, 0.70; 95% IC, 0,51 a 0,96) e as hospitalizações por causas cardiovasculares foram menos frequentes (0,48 por ano vs.

Correspondência: Gilson Soares Feitosa Filho •

Hospital Santa Izabel – Praça Conselheiro Almeida Couto, 500 – Nazaré. CEP: 40050-410, Salvador – BA.

Email: gilsonfilho@cardiol.br / gilsonfeitosafilho@yahoo.com.br

Recebido em 16/08/2019. Aprovado em 12/12/2019.

0,70 por ano, risco relativo 0,68; 95% IC, 0,56 a 0,81) em participantes que receberam tafamidis quando comparados com os que receberam placebo. O tafamidis também atenuou o declínio na capacidade funcional avaliada pelo teste de caminhada de 6 minutos e a qualidade de vida.

O perfil de segurança do tafamidis e placebo foram semelhantes. Também não houve diferença significativa na segurança das duas doses de tafamidis. Os eventos adversos que surgiram durante o tratamento foram geralmente de gravidade leve a moderada, e a descontinuação permanente de tafamidis ou placebo como resultado de eventos adversos foi menos comum nos grupos tafamidis do que no grupo placebo.

Comentários

O tafamidis é uma droga que se liga aos sítios da transtirretina tiroxina e inibe a dissociação de tetrâmeros em monômeros, etapa limitante da velocidade na formação de proteína amiloide transtirretina (TTR).³ Foi mostrado previamente que foi capaz de retardar o comprometimento neurológico em pacientes com polineuropatia amiloidótica familiar.⁴ Como os mecanismos básicos subjacentes ao desenvolvimento da forma cardíaca e da polineuropatia por amiloidose TTR são semelhantes, foi levantada a hipótese de que o tafamidis também seria eficaz para pacientes afetados pela forma cardíaca.

Um estudo intervencionista aberto de fase 2 demonstrou a estabilização da proteína TTR em indivíduos com ATTRwt e ATTRm com um perfil de segurança aceitável após 12 meses de tratamento com tafamidis 20 mg.⁵ Por sua vez, o ATTR-ACT mostrou que o tafamidis é superior ao placebo na redução da combinação de mortalidade por todas as causas e hospitalizações cardiovasculares. A evidência também suporta a afirmação de que o risco de cada componente, quando analisado independentemente do outro, é reduzido, afastando a preocupação de um benefício do desfecho composto impulsionado apenas pela redução de hospitalizações. O tafamidis também se associou a uma redução significativa no declínio da capacidade funcional (medida pelo teste de caminhada de 6 minutos) e no declínio na qualidade de vida (medida pelo KCCQ-OS). Sendo o tratamento bem-sucedido, era esperado melhora dos sintomas e na capacidade funcional do paciente tratado. Dessa forma, esses achados secundários corroboram com o resultado positivo do desfecho primário.

Foi observado que o efeito na sobrevida global surgiu apenas após aproximadamente 18 meses, enquanto que a redução no declínio da capacidade funcional ocorreu após 6 meses. Essa dissociação entre o efeito sobre os sintomas

e a sobrevida também tem sido observada com outras terapias para insuficiência cardíaca sistólica, nas quais o remodelamento ventricular leva meses para ser alcançado.⁶ Além disso, o tempo necessário para a medicação conferir benefício é perceptivelmente longo, provavelmente devido ao mecanismo de ação da droga, o que determina a sua utilização precoce em virtude da curta sobrevida associada à essa doença.

A classificação dos pacientes de acordo com o status funcional da NYHA na entrada do estudo mostrou que o efeito da droga foi limitado aos pacientes menos graves sintomáticos (classe I e II) com relação às hospitalizações por causas cardiovasculares. Essa subanálise levanta a possibilidade de que o tratamento possa ser melhor iniciado em um estágio inicial da doença, quando a patologia subjacente é mais facilmente revertida. Uma vez que a doença tenha causado danos irreversíveis aos órgãos, os tratamentos modificadores da doença podem ser menos prováveis de serem eficazes.⁷ Como o estudo avaliou duas formas de amiloidose ATTR, uma subanálise do resultado avaliou o desempenho em cada subtipo. O desempenho dos tafamidis foi similar na forma ATTRwt e ATTRm, sugerindo que poderia ser aprovado em ambos os subtipos e amenizando os temores de que o benefício possa ter ocorrido apenas nos pacientes do tipo ATTRwt.

Outro fator observado foi que o resultado foi igual para ambas as doses da droga (80 mg vs 20 mg). Esperava-se que o grupo que utilizou a maior dose do medicamento obtivesse melhores desfechos, o que não ocorreu. Ainda assim, uma análise adequada quanto ao poder do estudo para esta comparação precisa ser feita. O tafamidis mostrou ser seguro. Não houve efeitos adversos graves e indesejáveis que fossem responsáveis pela interrupção da administração da medicação quando se comparou com placebo. Da mesma forma, ambas as doses apresentaram um perfil de segurança benigno. Esses resultados reforçam a robustez da eficácia apresentada e aumentam a importância do papel do tafamidis no tratamento da amiloidose cardíaca.

Os achados desse estudo indicam que a terapia com tafamidis em pacientes com cardiomiopatia amilóide do tipo transtirretina é eficaz, seguro e bem tolerado, capaz de reduzir mortalidade e morbidade, principalmente quando utilizada nas formas precoces. Recentemente, em maio desse ano, o Food and Drug Administration (FDA), órgão regulador responsável nos Estados Unidos, aprovou o uso desse medicamento para a amiloidose cardíaca da forma ATTR. Esta é uma terapia inovadora para uma doença anteriormente sem tratamento específico e é provável que seja amplamente prescrita para

Artigo Comentado

esses pacientes. No Brasil, a medicação encontra-se aprovada pela ANVISA para tratamento da Polineuropatia Amiloidótica Familiar desde 2016, embora ainda não tenha sido oferecida

pelo SUS. No entanto, diante da possibilidade terapêutica da amiloidose cardíaca, a procura por rastrear esta condição nitidamente cresceu em atenção e importância.

Referências

1. Lachmann, H. J. (2013). A New Era in the Treatment of Amyloidosis? *New England Journal of Medicine*, 369(9), 866–868.
2. Quarta, C. C., & Solomon, S. D. (2018). Stabilizing Transthyretin to Treat ATTR Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*.
3. Maurer, M. S., Schwartz, J. H., Gundapaneni, B., Elliott, P.M., Merlini, G., Waddington-Cruz, M., ... Rapezzi, C. (2018). Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*.
4. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, Suhr OB, Campistol JM, Conceição IM, Schmidt HH, Trigo P, Kelly JW, Labaudinière R, Chan J, Packman J, Wilson A, Grogan DR. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79:785–792.
5. Maurer MS, Grogan DR, Judge DP, Mundayat R, Packman J, Lombardo I, Quyyumi AA, Aarts J, Falk RH. Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: effects on transthyretin stabilization and clinical outcomes. *Circ Heart Fail*. 2015 May;8(3):519-26.
6. Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L, Fritz-Hansen T, Larsson HB, Hil-debrandt PR. Antiremodeling effects on the left ventricle during beta-blockade with metoprolol in the treatment of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2072-80.
7. Tafamidis for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. (2019). *New England Journal of Medicine*, 380(2), 196–197.