

BMJ Best Practice

Amiloidose

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	8
Prevenção primária	8
Rastreamento	8
Prevenção secundária	8
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	12
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	15
Diagnóstico diferencial	18
Tratamento	19
Abordagem passo a passo do tratamento	19
Visão geral do tratamento	21
Opções de tratamento	23
Novidades	32
Acompanhamento	33
Recomendações	33
Complicações	33
Prognóstico	35
Diretrizes	36
Diretrizes de diagnóstico	36
Diretrizes de tratamento	36
Recursos online	37
Nível de evidência	38
Referências	40
Imagens	47
Aviso legal	51

Resumo

- ◇ Doença de depósito de amiloide nos tecidos, que pode ter uma causa primária ou ser secundária a outras doenças.
- ◇ Manifesta-se geralmente por edema resistente à terapia com diuréticos, fadiga e perda de peso inexplicada.
- ◇ A imunofixação sérica e urinária confirma a presença de cadeias leves monoclonais na amiloidose sistêmica primária. A investigação de depósitos amiloides por biópsia é essencial.
- ◇ O tratamento inclui o manejo adequado das síndromes clínicas resultantes, como síndrome nefrótica, neuropatia, cardiomiopatia e distúrbios da condução.
- ◇ O tratamento definitivo da amiloidose sistêmica primária (amiloidose do tipo AL) inclui quimioterapia mieloablativa de alta dose com reconstituição de células-tronco em pacientes selecionados, ou quimioterapia.

Definição

Qualquer amostra histológica de tecido que se ligue à coloração do algodão de vermelho congo e que demonstre uma birrefringência verde ao ser visualizada sob uma luz polarizada é, por definição, um depósito amiloide. O paciente com este depósito tem amiloidose. O depósito de amiloide pode estar localizado no tecido ou ser parte de um processo sistêmico. A deposição sistêmica de amiloide danifica o tecido e a função do órgão, e manifesta suas sequelas clínicas por meio da disfunção dos órgãos nos quais ocorre o depósito.[1] [2]

Epidemiologia

No Reino Unido, a incidência ajustada à idade é entre 5.1 e 12.8 por milhão ao ano, com cerca de 60 novos casos ao ano.[4] A prevalência de amiloidose (AL) sistêmica primária está aumentando nos EUA. Um estudo, realizado nos EUA, relatou aumento na prevalência da AL de 15.5 casos por 1 milhão, em 2007, para 40.5 casos por 1 milhão, em 2015.[5] No mesmo estudo, a incidência anual da AL permaneceu estável (variando de 9.7 a 14.0 casos por 1 milhão de pessoas-ano).[5] A prevalência e a incidência da AL são maiores em homens do que em mulheres.[5] A idade mediana quando do diagnóstico é de aproximadamente 63 anos, mas os pacientes podem apresentar manifestações em qualquer idade. Não existem estudos de etnicidade especificamente para a amiloidose, mas a incidência de mieloma múltiplo e de gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) é duas vezes mais comum em pessoas negras, em comparação com pessoas brancas, e supõe-se que isso também aconteça com a amiloidose.[6] [7] [8] A incidência de todos os distúrbios associados a gamopatias monoclonais é inferior nas populações asiáticas.[4] A incidência da amiloidose secundária (AA) nos EUA vem caindo nas últimas décadas[9] e é responsável por apenas 3% das amiloidoses sistêmicas. Na Europa, a amiloidose secundária (AA) pode ser responsável por 10% das amiloidoses sistêmicas.

Etiologia

Amiloidose primária (também conhecida como amiloidose de cadeia leve de imunoglobulina ou AL):

- A etiologia continua desconhecida; no entanto, todas estão associadas à discrasia plasmocitária clonal, embora, na maioria dos casos, isso não seja suficiente para qualificá-la como mieloma múltiplo. Geralmente, a distinção é feita pela porcentagem de plasmócitos na medula óssea.[10] Menos de 0.5% dos pacientes com amiloidose acaba desenvolvendo mieloma múltiplo durante o curso da doença
- Não foi identificado nenhum fator de risco ocupacional, ambiental ou genético subjacente para a amiloidose primária.

Amiloidose secundária não familiar (AA):

- As poliartropatias inflamatórias são responsáveis por 60% dos casos. As doenças incluem artrite reumatoide, artrite juvenil, artrite psoriática e espondilite anquilosante
- Infecções crônicas, como bronquiectasia, injeção subcutânea de drogas ilícitas, úlceras de decúbito, infecções do trato urinário (ITUs) crônicas e osteomielite podem resultar em amiloidose secundária
- A doença inflamatória intestinal, mais especificamente a doença de Crohn, pode resultar em amiloidose secundária

- A doença de Castleman é um distúrbio linfoproliferativo no qual a variante plasmocitária pode causar amiloidose secundária.

Amiloidose secundária (AA) (síndrome febril periódica hereditária):

- Febre familiar do Mediterrâneo
- Síndromes febris periódicas associadas ao receptor do fator de necrose tumoral
- Síndrome de Muckle-Wells
- Síndrome de hiperimmunoglobulinemia D.

A probabilidade de desenvolver amiloidose secundária na ausência de um desses distúrbios inflamatórios familiares ou não familiares é extremamente baixa. O risco de desenvolvê-la a partir de uma artrite inflamatória crônica vem diminuindo nas últimas 2 décadas, possivelmente em virtude de uma terapia mais efetiva que suprime a artrite inflamatória crônica subjacente.[11]

Formas hereditárias de amiloidose (AF):

- Mutações da transtirretina que causam cardiomiopatia progressiva e/ou neuropatia progressiva
- Mutação da cadeia alfa do fibrinogênio A causando comprometimento renal
- Mutação da apolipoproteína A
- Mutação da lisozima
- Deposição de amiloide por fator 2 quimiotático para leucócitos (LECT2) causando doença renal.

É necessário tomar cuidado para não diagnosticar incorretamente AF como AL em razão de uma gamopatia monoclonal incidental.[12]

Fisiopatologia

1. Amiloidose primária (AL)

- Pacientes com AL produzem cadeias leves de imunoglobulina que são inerentemente propensas ao desdobramento de um estado alfa-helicoidal nativo para uma configuração de folha beta-pregueada insolúvel.
- O desenvolvimento da amiloidose está ligado à quantidade de cadeias leves produzidas, bem como à tendência termodinâmica qualitativa de que o fragmento de cadeia leve se desdobre para a configuração amiloide.[13]
- São encontradas diferenças significativas quanto ao uso do gene na AL.[14] Pacientes com clones derivados do uso do gene da linha germinativa 6aV lambda VI têm maior probabilidade de apresentar comprometimento renal dominante. Pessoas com clones derivados dos genes V-lambda 1c, 2a2 e 3r têm maior probabilidade de apresentar doença cardíaca e multissistêmica.[15]
- O rim é o principal órgão-alvo na AL. A cadeia leve monoclonal é montada e depositada de maneira extracelular, resultando na ruptura da membrana basal glomerular. As cadeias leves interagem com as células mesangiais, que as catabolizam em fragmentos que formam fibras amiloides.[16]
- A amiloidose cardíaca se parece com a cardiomiopatia restritiva idiopática, mas a função do eixo longo do ventrículo está deprimida em todos os pacientes com amiloidose cardíaca, em comparação com apenas 36% dos pacientes com cardiomiopatia restritiva idiopática. Os 2 distúrbios apresentam diferentes perfis fisiopatológicos com comprometimento da função longitudinal, mesmo que o enchimento ventricular esquerdo esteja normal.[17] A infiltração de amiloide no coração também resulta em anormalidades de condução. São observadas evidências clínicas de comprometimento

cardíaco em 22% a 34% dos pacientes com AL.^[18] A morte se deve a causas cardíacas em mais da metade dos pacientes.^[19]

- Os depósitos de amiloide nos vasa nervorum resultam em achados clínicos semelhantes aos da neuropatia isquêmica e causam um quadro misto, axonal e desmielinizante. Há associação com síndrome do túnel do carpo em metade dos pacientes.^[20]

2. Amiloidose secundária (AA)

- A amiloidose secundária resulta do processamento impróprio de proteína amiloide A sérica (AA), que, em vez de ser quebrada em aminoácidos constituintes, não pode ser decomposta além do fragmento de 8.5 kDa da proteína amiloide A. Essa proteína é comum a todas as formas de amiloidose relacionadas a infecções de longa duração, como bronquiectasia (fibrose cística), osteomielite, infecções micobacterianas crônicas, doença inflamatória intestinal, síndromes febris periódicas hereditárias (por exemplo, febre familiar do Mediterrâneo, síndromes febris periódicas associadas ao receptor do fator de necrose tumoral, síndrome de Muckle-Wells, síndrome de hiperimmunoglobulinemia D) e doença de Castleman.
- Os órgãos mais comumente envolvidos são os rins, o trato gastrointestinal e a tireoide. Os pacientes que são sobreviventes de longo prazo da amiloidose secundária não familiar podem desenvolver amiloidose cardíaca, mas com uma frequência muito inferior que a observada nas formas de cadeia leve e familiar. A sequela tardia mais comum da produção sustentada de amiloide AA é a insuficiência renal dependente de hemodiálise.

3. Amiloidose hereditária (AF)

- A maioria das formas hereditárias da amiloidose decorre do desdobramento de uma molécula de transtirretina (TTR) mutante hereditária. Existem outras formas mais raras de amiloidose hereditária devidas a mutações de apolipoproteína A1, apolipoproteína A2, fibrinogênio e lisozima.
- Isso geralmente se apresenta como cardiomiopatia familiar ou neuropatia autonômica e periférica familiar.

4. Amiloidose senil (ASS)

- Existe uma forma de amiloidose que está associada a uma TTR não mutável (nativa). Ela ocorre em idosos e é conhecida como amiloidose sistêmica senil; conhecida anteriormente como amiloidose cardíaca senil. A deposição ocorre exclusivamente no coração.

Classificação

Tipos de amiloidose^[3]

- Localizado
- Sistêmica
 - Derivada de cadeias leves de imunoglobulina (amiloidose sistêmica primária ou AL)
 - Derivada da proteína amiloide A (amiloidose secundária ou AA)
- Síndromes febris periódicas hereditárias que causam AA
 - Febre familiar do Mediterrâneo
 - Síndromes febris periódicas associadas ao receptor do fator de necrose tumoral

- Síndrome de Muckle-Wells
- Síndrome de hiperimmunoglobulinemia D
- Formas hereditárias de amiloidose (AF)
 - Amiloidose de transtirretina (TTR)
 - Neuropatia
 - Cardiomiopatia
 - Amiloidose do fibrinogênio
 - Amiloidose da apolipoproteína
 - Amiloidose da gelsolina
 - Amiloidose da lisozima
- Amiloidose sistêmica senil (ASS)
- Amiloidose associada à hemodiálise (A-beta-2M).

Prevenção primária

Na amiloidose primária, o distúrbio é esporádico e não existem intervenções preventivas reconhecidas.

Na amiloidose secundária, a evolução para um estado inflamatório crónico está directamente relacionada à inflamação descontrolada e à produção hepática da proteína amiloide A sérica. O tratamento da doença subjacente para suprimir a inflamação reduz o risco subsequente de amiloidose secundária.

Rastreamento

Não existe justificativa para o rastreamento de rotina, mas em pacientes com gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) comprovada, há um risco de 3% de desenvolvimento de amiloidose. Recomenda-se o monitoramento destes pacientes quanto ao consequente desenvolvimento de proteinúria, neuropatia, hepatomegalia ou insuficiência cardíaca.[35]

Prevenção secundária

Pacientes com mieloma múltiplo e gamopatia monoclonal devem ser submetidos a uma avaliação clínica regular. São indicados testes repetidos de eletroforese de proteínas séricas anualmente. O rastreamento de rotina para amiloidose não é indicado, a menos que o paciente apresente fadiga ou edema crescente, ou caso a urinálise mostre proteinúria.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 79 anos de idade apresenta dispneia ao esforço há 1 ano e edema nos membros inferiores. Como parte de uma investigação cardíaca, a ecocardiografia mostra hipertrofia ventricular esquerda concêntrica. O cateterismo cardíaco mostra artérias coronárias normais, e ele é encaminhado para avaliações adicionais de dispneia não cardíaca.

Caso clínico #2

Um homem de 62 anos de idade é encaminhado para manejo de mieloma múltiplo atípico. Ele apresenta anemia leve de 120 g/L (12 g/dL), perda urinária de proteína de 2.2 g/dia com uma imunofixação urinária mostrando cadeias leves lambda livres. No entanto, a medula óssea mostra somente 5% de plasmócitos, e não atende os critérios de mieloma múltiplo.

Outras apresentações

Os pacientes com amiloidose podem apresentar cardiomiopatia inexplicada, proteinúria não diabética, hepatomegalia inexplicada, neuropatia periférica axonal ou desmielinizante com características autonômicas, ou mieloma múltiplo atípico.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Os pacientes com amiloidose geralmente apresentam uma síndrome clínica do órgão afetado, como síndrome nefrótica, cardiomiopatia, disfunção autonômica ou mieloma múltiplo atípico.

É importante diferenciar a amiloidose familiar primária da secundária. Somente a amiloidose primária (AL) tem imunoglobulina monoclonal no soro ou na urina e uma proporção anormal de ensaio da cadeia leve livre, embora seja possível observar um padrão semelhante na amiloidose secundária ou familiar, que tem uma gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) coincidente.[22]

Deve haver suspeita de amiloidose secundária (AA) em pacientes com síndrome inflamatória crônica, como poliartropatia inflamatória, bronquiectasia, osteomielite ou doença febril recorrente (sobretudo em caso de história familiar).

Sintomas

Perda de peso, parestesias, dispneia e fadiga são os sintomas mais comuns associados à amiloidose, e são comuns a todas as formas sistêmicas.[18] No entanto, essas queixas são inespecíficas.

É comum haver perda de peso de >9 kg, o que sugere amiloidose se ela estiver associada a edema ou neuropatia.[23]

A fadiga e a dispneia ao esforço, que geralmente são causadas por um comprometimento cardíaco prévio, geralmente não estão associadas a insuficiência cardíaca evidente, e podem ser diagnosticadas

erroneamente como funcionais ou relacionadas ao estresse. A investigação para doença arterial coronariana (DAC) invariavelmente é normal.[24]

A tontura pode ser uma consequência de síndrome nefrótica (hipoalbuminemia e contração do volume intravascular) ou da amiloidose cardíaca (baixo débito cardíaco apesar de uma fração de ejeção normal na ecocardiografia). Pode ocorrer hipotensão ortostática com síncope em caso de neuropatia autonômica.

Os pacientes podem apresentar claudicação da mandíbula, da panturrilha e dos membros e, raramente, angina, em caso de comprometimento de arteríolas coronárias.

A disestesia simétrica e distal sugere neuropatia periférica, e é típica da AL. Metade dos pacientes com neuropatia periférica terá síndrome do túnel do carpo associada, que se apresenta com formigamento afetando o primeiro ao quarto dedo de ambas as mãos.

A esteatorreia é típica de comprometimento intestinal. Pode haver incontinência fecal grave alternando com 3 a 4 dias de constipação. Quando houver comprometimento do trato gastrointestinal superior, ocorrem náuseas, vômitos e cólicas pós-prandiais (chamados de sintomas pseudo-obstrutivos).

Exame físico

Os achados comuns incluem edema nos membros inferiores e pressão venosa jugular elevada.

Muitos dos achados físicos da amiloidose são específicos e têm valor diagnóstico, mas estão presentes em apenas 15% dos pacientes:[23]

- A púrpura amiloide está presente em cerca de 1 a cada 6 pacientes com AL. Ela geralmente é periorbital, mas pode ocorrer em qualquer local acima da linha do mamilo
- As petéquias palpebrais são comuns, mas não são facilmente percebidas, a menos que os olhos do paciente estejam fechados
- A macroglossia é específica para a amiloidose. Ela é observada em aproximadamente 10% dos pacientes, mas não é facilmente percebida, pois a apresentação mais comum são as endentações dentárias na parte de baixo da língua. A macroglossia só é observada na AL, e tem valor diagnóstico
- O aumento das glândulas salivares submandibulares pode ser interpretado erroneamente como uma linfadenopatia. Isso é típico somente da AL. O comprometimento da glândula salivar resulta em uma síndrome seca. Esses pacientes muitas vezes são diagnosticados erroneamente como tendo síndrome de Sjögren
- Observa-se hepatomegalia palpável mais de 5 cm abaixo da margem costal direita em 10% dos pacientes, e a esplenomegalia geralmente é moderada. Raramente observa-se aumento do fígado na amiloidose familiar; ele é mais comum na AL e, embora seja comum haver um comprometimento histológico do fígado na AA, a hepatomegalia palpável é incomum
- Embora raro, os ombros com aspecto de ombreira (sinal de "shoulder pad") devido à infiltração periarticular com amiloide e pseudo-hipertrofia são específicos da AL
- Os pacientes podem apresentar fraqueza muscular difusa. Pode ocorrer miopatia amiloide com hipertrofia muscular devido à infiltração extracelular de amiloide no músculo, ou com atrofia muscular devido à oclusão vascular, que resulta em isquemia muscular e claudicação
- A neuropatia periférica amiloide nunca é observada na AA; é observada em 15% dos pacientes com AL e em uma proporção muito alta de pacientes com amiloidose familiar. Deve-se pesquisar o sinal de Tinel (a percussão sobre o nervo do carpo no punho produz formigamento nos dedos

polegar, indicador e médio) e a manobra de Phalen (o ato de manter as palmas das mãos unidas em flexão forçada por cerca de um minuto resulta em formigamento nos dedos polegar, indicador e médio) para examinar se há comprometimento pela síndrome do túnel do carpo caso o paciente se queixe de parestesia nas mãos.

[Fig-1]

Testes decisivos a serem solicitados

Em caso de suspeita clínica de amiloidose, a imunofixação do soro e da urina e o ensaio da cadeia leve livre de imunoglobulina devem ser os primeiros exames realizados.

Pode-se observar uma anormalidade da proteína monoclonal sérica ou urinária ou da cadeia leve livre de imunoglobulina na maioria dos pacientes com AL e, se possível, isso deve resultar em uma biópsia para se confirmar histologicamente o diagnóstico.[25] A eletroforese de proteínas séricas é inadequada, já que a alta prevalência da proteinúria de Bence Jones não resulta em um pico monoclonal na eletroforese de proteínas séricas.

Se os estudos para detectar uma proteína imunoglobulina monoclonal ou ensaio da cadeia leve livre forem duvidosos, deve-se obter um teste genético para descartar amiloidose familiar por fibrinogênio e transtirretina (TTR) e uma revisão cuidadosa para descartar causas que resultem em amiloidose secundária. O sequenciamento direto dos depósitos de amiloide por espectroscopia de massas é o método mais direto de se validar o tipo de amiloidose.

A investigação de depósitos amiloides por biópsia é essencial. Tanto o aspirado de gordura subcutânea quanto a biópsia da medula óssea são recomendados, e irão demonstrar depósitos de amiloide em 85% dos pacientes.[23] Outros tecidos que podem ser facilmente utilizados para a biópsia incluem os lábios, o reto, a artéria temporal ou a pele. Se esses estudos forem negativos, deve-se realizar a biópsia do órgão afetado (coração, fígado, rim ou nervos). É necessária uma amostra com birrefringência verde em coloração com vermelho congo para o diagnóstico.[26] A presença de birrefringência verde após a coloração com vermelho congo está presente em todas as formas de amiloidose, sistêmicas e localizadas.

Os estudos imuno-histoquímicos dos depósitos de amiloide podem ser realizados a fim de distinguir as diversas formas de amiloidose sistêmica. Geralmente, são utilizados antissoros para cadeias leves de imunoglobulina, AA e TTR, disponíveis comercialmente, mas podem apresentar ausência de especificidade e sensibilidade. Em vários casos, a espectroscopia de massas e a microscopia imunoelétrica são necessárias a fim de se determinar o tipo de amiloide subjacente. A microscopia eletrônica é limitada a amostras de biópsia renal, a fim de esclarecer a natureza fibrilar do amiloide, mas ela não faz parte da prática clínica de rotina para outros materiais de biópsia. Atualmente, a espectroscopia de massas é o padrão ouro para se descobrir o tipo de amiloide.

[Fig-2]

Exames auxiliares

Todos os pacientes devem fazer um hemograma completo, nível de fosfatase alcalina sérica, albumina sérica, creatinina sérica e quantificação do nível da proteína urinária em um espécime de 24 horas.

É necessário um eletrocardiograma (ECG) em todos os pacientes para pesquisar anormalidades de condução.

As imagens são inespecíficas, e geralmente não são úteis para confirmar o diagnóstico. No entanto, é importante avaliar os danos aos órgãos-alvo e determinar o prognóstico. O rastreamento por cintilografia com amiloide sérico P (SAP), quando disponível, é útil para monitorar a extensão e o desfecho após a terapia.

A ecocardiografia é uma parte necessária da avaliação de todos os pacientes com amiloidose comprovada a fim de detectar os 50% dos pacientes que apresentam comprometimento cardíaco. O Doppler tecidual e as imagens da taxa de deformação miocárdica (strain rate) provaram ser muito sensíveis para a avaliação da disfunção miocárdica na cardiomiopatia restritiva.[27] [28]

A ressonância nuclear magnética (RNM) miocárdica pode ser útil caso a ecocardiografia não consiga diferenciar a amiloidose da cardiomiopatia hipertrófica.

Deve-se realizar exames de troponina sérica, peptídeo natriurético do tipo B e beta-2-microglobulina em todos os pacientes, já que eles fornecem informações de prognóstico.

Diretrizes sobre o diagnóstico e testes necessários de amiloidose primária (AL) enfatizam que biópsias múltiplas não são necessárias.[29] Avaliações da extensão do comprometimento e da disfunção do órgão devem ser realizadas por meio de critérios não invasivos.

Resumo

- A amiloidose deve ser considerada em pacientes com:
 - Síndrome nefrótica não diabética
 - Cardiomiopatia não isquêmica com uma ecocardiografia mostrando "hipertrofia"
 - Hepatomegalia ou elevação da fosfatase alcalina sem anormalidades nas imagens
 - Neuropatia periférica com MGUS ou polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC) com características autonômicas
 - Mieloma atípico com cadeias leves monoclonais e plasmocitose moderada na medula.
- Os pacientes com suspeita de amiloidose devem ser rastreados com eletroforese e imunofixação de soro e urina, e com uma técnica de detecção de cadeias leves livres no soro. Em caso negativo, o médico deve questioná-los sobre a possibilidade de amiloidose familiar ou localizada.
- Deve-se realizar uma biópsia em pacientes com proteína monoclonal; as primeiras amostras devem ser de gordura e da medula óssea. Biópsias positivas devem ser submetidas a uma espectroscopia de massa para confirmar o tipo da proteína.
- O prognóstico deve ser estimado com uma ecocardiografia, incluindo Doppler e ecocardiograma de esforço, e os níveis de troponina e de pró-peptídeo natriurético do tipo B N-terminal (NT-proPNB) devem ser avaliados. As cadeias leves de imunoglobulina livres devem ser medidas em todos os pacientes. A cintilografia para amiloide sérico P (SAP) marcado com 123I é uma prática padrão no Reino Unido e nos Países Baixos, mas não está disponível em outros locais.
- O paciente deve ser encaminhado para terapia antiplasmocitária.

Fatores de risco

Fortes

gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS)

- Um paciente com MGUS tem um risco relativo de evolução para amiloidose de 8.4 vezes em relação à linha basal.[21]
- Os pacientes com MGUS precisam de monitoramento durante toda a vida e, embora o mieloma múltiplo seja de longe o distúrbio mais comumente desenvolvido no contexto de uma MGUS, a amiloidose continua representando um risco significativo para esses pacientes, com um tempo mediano de 10 anos para o desenvolvimento da amiloidose primária.[21]

poliartropatia inflamatória

- Causa subjacente mais comum da amiloidose secundária (AA).
- Inclui pacientes com artrite reumatoide, artrite juvenil, artrite psoriática e espondilite anquilosante.

infecções crônicas

- Risco de amiloidose AA.
- Inclui bronquiectasia, injeção subcutânea de drogas ilícitas, úlceras de decúbito, infecções do trato urinário (ITUs) crônicas e osteomielite.

doença inflamatória intestinal

- Risco de amiloidose AA.
- Em particular, doença de Crohn.

síndromes febris periódicas hereditárias

- As causas mais comuns são a febre familiar do Mediterrâneo e as síndromes febris periódicas associadas ao fator de necrose tumoral, causando amiloidose AA.
- Causas raras são a síndrome de Muckle-Wells e a síndrome de hiperimmunoglobulinemia D.

Fracos

doença de Castleman

- Tumores não cancerosos do tecido linfóide.
- A variante plasmocitária é uma causa rara de amiloidose secundária.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), doenças inflamatórias, infecções crônicas e história familiar positiva.

estase jugular (comum)

- Uma pressão de enchimento alta do lado direito produz níveis elevados de distensão venosa jugular.

edema nos membros inferiores (comum)

- Deve-se à hipoalbuminemia decorrente de síndrome nefrótica, e pode decorrer de pressões de enchimento altas do lado direito na presença de cardiomiopatia restritiva. Presente em cerca de 50% dos pacientes.[30]

púrpura periorbital (incomum)

- Presente em 15% dos pacientes.[23] Petéquias nas pálpebras são comuns. Podem ser confundidas com púrpura trombocitopênica imune (PTI) ou coagulopatia, mas são altamente específicas para substância amiloide.

macroglossia (incomum)

- O achado mais específico de amiloidose primária.[23] Não está presente nas outras formas de amiloidose sistêmica. Pode ser difícil de ser percebida, a menos que a parte de baixo da língua seja inspecionada.

Outros fatores de diagnóstico**fadiga (comum)**

- Geralmente, existem manifestações da doença sistêmica presentes em pacientes com cardiomiopatia e síndrome nefrótica precoces. Presente em 60% dos pacientes.[18]

perda de peso (comum)

- Graus extremos de perda de peso são comuns em pacientes com amiloidose cardíaca e hepática. Uma anamnese pode exigir uma busca detalhada por neoplasias ocultas.

dispneia ao esforço (comum)

- A dispneia ao esforço é um achado comum em pacientes com cardiomiopatia amiloide. Associada a edema quando as pressões de enchimento no lado direito estão elevadas. Presente em cerca de 40% dos pacientes.[23]

parestesia (incomum)

- As parestesias distais indicam uma neuropatia periférica axonal ou desmielinizante simétrica. Fibras finas não mielinizadas são afetadas primeiro, resultando em disestesias. Presente em cerca de 15% dos pacientes.[23]

claudicação (incomum)

- Consequência do comprometimento de pequenos vasos ou doença arterial periférica. Resulta em claudicação da mandíbula, panturrilha e membros. Raramente, os pacientes podem apresentar angina.

náuseas (incomum)

- Em caso de comprometimento do trato gastrointestinal superior, pode haver náuseas e vômitos.

cólicas abdominais (incomum)

- Em caso de comprometimento do trato gastrointestinal superior, podem ocorrer cólicas pós-prandiais.

hábito intestinal alternado (incomum)

- Pode haver incontinência fecal grave alternando com 3 a 4 dias de constipação.

tontura/hipotensão ortostática (incomum)

- Em pacientes com hipoalbuminemia como consequência de síndrome nefrótica (agravada por terapia diurética concomitante), cardiomiopatia restritiva ou disfunção autonômica.

aumento da glândula salivar submandibular (incomum)

- O comprometimento da glândula salivar resulta em uma síndrome seca.

hepatomegalia (incomum)

- Presente em 10% dos pacientes.[23]

ombros com aspecto de ombreira (sinal de "shoulder pad") (incomum)

- A infiltração periarticular com amiloide produz pseudo-hipertrofia, resultando no aumento da musculatura das cinturas escapular e pélvica.

fraqueza muscular difusa (incomum)

- Deve-se à infiltração de amiloide ou à oclusão de pequenos vasos.

neuropatia sensorial (incomum)

- Neuropatia sensorial simétrica distal. Inicialmente, perda da dor e da sensibilidade térmica. A perda proprioceptiva mais tardia é típica.

sinal de Tinel (incomum)

- Bater no nervo do túnel do carpo sobre o punho produz um formigamento do primeiro ao quarto dedo em caso de síndrome do túnel do carpo.

manobra de Phalen (incomum)

- Pede-se ao paciente para manter as mãos juntas em uma flexão forçada. Se isso resultar em formigamento do primeiro ao quarto dedo, existe a probabilidade de compressão do túnel do carpo.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
imunofixação sérica <ul style="list-style-type: none"> • Positiva em 60% dos pacientes com amiloidose de cadeia leve de imunoglobulina.[30] 	presença de proteína monoclonal
imunofixação da urina <ul style="list-style-type: none"> • Positivo em 80% dos pacientes com AL.[30] • O achado de uma proteína de cadeia leve na urina sugere mieloma múltiplo e amiloidose. 	presença de proteína monoclonal
técnica de detecção de cadeias leves livres de imunoglobulina <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidade extremamente alta, >95%, para diagnosticar AL.[31] 	razão kappa/lambda anormal
biópsia da medula óssea <ul style="list-style-type: none"> • A biópsia da medula óssea é feita em todos os pacientes com suspeita de amiloidose de cadeia leve, e é uma excelente fonte de tecido para o diagnóstico de qualquer paciente com suspeita de amiloidose. 	plasmócitos clonais

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
biópsia tecidual <ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico da amiloidose requer uma prova, com biópsia de tecido, dos depósitos com coloração positiva para vermelho congo.^[26] Observa-se birrefringência cor maçã verde quando o material colorido com vermelho congo é visualizado sob luz polarizada. O tecido pode ser obtido dos lábios, pele, gengiva, gordura subcutânea, medula óssea, nervos, reto, rins, fígado ou coração. Os depósitos são sempre extracelulares e parecem amorfos. <p>[Fig-2]</p> <p>[Fig-3]</p>	birrefringência verde positiva com coloração com vermelho Congo
estudos imuno-histológicos dos depósitos de amiloide <ul style="list-style-type: none"> Podem ser realizados a fim de distinguir as diversas formas de amiloidose sistêmica. Geralmente, são utilizados antissoros para cadeias leves de imunoglobulina, AA e transtirretina, disponíveis comercialmente, mas podem apresentar pouca especificidade e sensibilidade. Em vários casos, a espectroscopia de massas e a microscopia imunoelétrica são necessárias a fim de determinar o tipo de amiloidose subjacente. 	antissoros para cadeias leves de imunoglobulina, amiloidose secundária (AA) e transtirretina
espectrometria de massa <ul style="list-style-type: none"> Fornecer uma análise da composição da proteína amiloide. Atualmente, o padrão ouro para o tipo de amiloide. 	confirma o tipo de proteína
microscopia imunoelétrica <ul style="list-style-type: none"> Todas as formas de amiloide têm aparência fibrilar sob o microscópio eletrônico e são rígidas e não ramificadas, mas nem todas as fibrilas são necessariamente amiloides. A microscopia eletrônica é limitada a amostras de biópsia renal, a fim de esclarecer a natureza fibrilar do amiloide, mas ela não faz parte da prática clínica de rotina para outros materiais de biópsia. <p>[Fig-4]</p>	amiloidose de aparência fibrilar, rígida e não ramificada
teste genético <ul style="list-style-type: none"> Se os estudos para detectar uma proteína imunoglobulina monoclonal ou o ensaio da cadeia leve livre forem duvidosos, deve-se realizar um teste genético para descartar amiloidose familiar. Os genes podem ser testados por meio de sequenciamento direto e incluem os genes da transtirretina (TTR), fibrinogênio, apoA1, lisozima, MEFV (febre do Mediterrâneo) e do receptor 1 do fator de necrose tumoral (TNFR1 ou TNFRSF1A). A MEFV e a TNFRSF1A são síndromes de febre periódica hereditárias (ou seja, possíveis causas de amiloidose secundária) e não são amiloidoses hereditárias em si. 	positiva
cintilografia com amiloide sérico P (SAP) <ul style="list-style-type: none"> A cintilografia SAP é uma prática padrão no Reino Unido e nos Países Baixos, mas não está disponível em outros lugares. 	captação nos locais de deposição de amiloide

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> A anemia geralmente é observada em pacientes com insuficiência renal ou sangramento gastrointestinal. A trombocitemia é observada como consequência de comprometimento hepático e hiperesplenismo. 	geralmente normais
perfil metabólico abrangente <ul style="list-style-type: none"> A amiloide hepática é caracterizada por elevações da fosfatase alcalina sérica. A maioria dos pacientes com início de amiloidose renal mantém o clearance de creatinina sérica, mas pode apresentar graus significativos de hipoalbuminemia em decorrência da perda urinária de proteína. 	albumina baixa; fosfatase alcalina elevada
urina de 24 horas <ul style="list-style-type: none"> Considera-se que pacientes com amiloidose que apresentam excreção de albumina urinária de >1 g/24 horas tenham comprometimento renal. Um nível de >3 g/24 horas define uma síndrome nefrótica. 	proteína urinária elevada
nível de troponina sérica <ul style="list-style-type: none"> Teste sensível para detecção de lesões do miocárdio. Pacientes com um nível detectável de troponina têm um prognóstico pior em relação àqueles com valores indetectáveis.[32] 	elevado
peptídeo natriurético do tipo B <ul style="list-style-type: none"> Estudo diagnóstico sensível para a presença de distensão miocárdica e insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Mostrou ter importante valor prognóstico no manejo da amiloidose.[33] Níveis de >300 ng/L (>300 pg/mL) são altamente sugestivos de comprometimento do miocárdio com amiloide.[31] Os pacientes com <170 ng/L (<170 pg/mL) têm uma sobrevida significativamente maior que os pacientes com >170 ng/L (>170 pg/mL). 	elevado
beta-2-microglobulina <ul style="list-style-type: none"> Preditivo de sobrevida em pacientes com amiloidose. Níveis de >2.7 mg/L estão associados a desfechos piores.[34] 	elevado
eletrocardiograma (ECG) <ul style="list-style-type: none"> Deve ser realizado em todos os pacientes como parte da avaliação do comprometimento cardíaco. 	anormalidades de condução
ecocardiograma <ul style="list-style-type: none"> Evidências clínicas de insuficiência cardíaca em pacientes com amiloidose são observadas em 22% a 34%.[23] A ecocardiografia detecta alta frequência de deposição de amiloide em pacientes com sintomas mínimos (cerca de 50% dos casos de AL têm comprometimento cardíaco). A redução da fração de ejeção é um achado tardio na doença. 	disfunção diastólica, espessamento do septo interventricular, diminuição da fração de ejeção

Exame	Resultado
ecocardiografia com Doppler sob esforço <ul style="list-style-type: none"> • Medida da extensão da infiltração de amiloide no miocárdio. • Altamente sensível para detectar anormalidades quando não há hipertensão ou valvopatia cardíaca associada. • A deformação miocárdica é definida como a porcentagem de alteração no comprimento da fibra miocárdica por comprimento da unidade, e a taxa de deformação (strain rate) é o derivado em relação ao tempo de deformação.[27] [28] 	diminuição da contração longitudinal do miocárdio e deformação miocárdica; restrição do enchimento das câmaras ventriculares
ressonância nuclear magnética (RNM) cardíaca <ul style="list-style-type: none"> • A relaxometria por ressonância magnética aumenta a confiabilidade diagnóstica da RNM e ajuda a distinguir a amiloidose cardíaca da cardiomiopatia hipertrófica. 	tempos de relaxamento em T1 e T2 significativamente elevados em comparação com os controles correspondentes à idade

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Cardiomiopatia hipertrófica (CMH)	<ul style="list-style-type: none"> • É difícil distinguir clinicamente a CMH da amiloidose. 	<ul style="list-style-type: none"> • A ecocardiografia atende os critérios de diagnóstico para CMH, como hipertrofia assimétrica do septo. • A ecocardiografia bidimensional com Doppler para descartar características de amiloidose não mostra as alterações de enchimento restritivo típicas observadas na amiloidose. • A ressonância nuclear magnética (RNM) pode ajudar a distinguir as 2 síndromes.
Glomerulopatia membranosa	<ul style="list-style-type: none"> • Apresentação clinicamente semelhante em pacientes que apresentam síndrome nefrótica. 	<ul style="list-style-type: none"> • A biópsia renal não se tingem com vermelho congo.
Neuropatia associada à gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS)	<ul style="list-style-type: none"> • Os pacientes não têm graus significativos de proteinúria, hepatomegalia ou cardiomiopatia. 	<ul style="list-style-type: none"> • A biópsia de nervo sural não se tingem com vermelho congo.
Mieloma múltiplo	<ul style="list-style-type: none"> • Dor óssea e sintomas de anemia e insuficiência renal. 	<ul style="list-style-type: none"> • A radiografia simples mostra lesões ósseas líticas, fraturas por compressão, osteoporose difusa. • Hemoglobina (Hb) baixa. • Comprometimento renal.

Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento da amiloidose depende do tipo de amiloidose presente.

Tratamento da amiloidose primária (AL)

O objetivo do tratamento da AL é a supressão do clone de plasmócito responsável pela síntese da cadeia leve da imunoglobulina. A interrupção da deposição de cadeia leve permite que o corpo solubilize e elimine o depósito de amiloide. Isso evita que ocorra mais deposição de amiloide, o que resultaria em insuficiência progressiva do órgão.

Todos os pacientes com amiloidose comprovada por biópsia e que tenham síndrome visceral (ou seja, com acometimento de coração, fígado, rim, nervos, pulmão ou intestino) são candidatos a transplante de células-tronco ou quimioterapia. Isso deve ser realizado em um centro especializado para o tratamento da amiloidose.

TCT para AL

Os pacientes que são considerados candidatos a um TCT geralmente:[36]

- idade <70 anos
- Têm insuficiência cardíaca mínima (classe <III da New York Heart Association) e uma fração de ejeção preservada
- Têm creatinina sérica ≤ 177 micromoles/L (≤ 2 mg/dL), e
- Comprometimento de <3 órgãos.

A quimioterapia mieloablativa usando melfalana com reconstituição de células-tronco é reservada para pacientes considerados com apresentação de baixo risco de complicações relacionadas ao tratamento.[37] 1[A]Evidence Aproximadamente 20% dos pacientes avaliados são elegíveis.[23] No entanto, os benefícios do transplante para a amiloidose não foram comprovados de forma consistente.[38] [39] 2[B]Evidence

O TCT é uma terapia realizada uma única vez. A mortalidade relacionada ao tratamento associada ao TCT é de 2%.[40] Os riscos incluem morte súbita cardíaca, sangramento do trato gastrointestinal e insuficiência renal.

Um estudo randomizado da terapia de indução com bortezomibe e dexametasona seguidos por TCT, em comparação com o TCT isolado, revelou taxas de respostas hematológicas mais elevadas, taxas de resposta completa mais elevadas e sobrevida superior aos 24 meses.[41]

A quimioterapia pós-TCT com melfalana e dexametasona, ou ciclofosfamida, dexametasona e talidomida (CDT), é feita em pacientes selecionados a fim de atingir uma resposta completa em pessoas que não apresentam normalização dos níveis da cadeia leve livre da imunoglobulina.

Para pacientes que não conseguem atingir uma resposta hematológica, as terapias de resgate sob investigação incluem o uso de melfalana e dexametasona após o TCT, ou bortezomibe combinado com dexametasona, ou bortezomibe como agente único.[42] [43]

Quimioterapia para AL

Os pacientes que não são considerados candidatos ao TCT devem ser considerados para quimioterapia.

As combinações de quimioterapia incluem melfalana e dexametasona, ou CDT. Os testes de cadeia leve livre de imunoglobulina são usados para avaliar a resposta do tratamento e determinar a duração da terapia (geralmente entre 6 e 12 meses).

1. Pacientes recém-diagnosticados

- A melfalana e a dexametasona para pacientes que não são candidatos ao TCT são efetivas na produção de remissões de longa duração e consideradas terapias de primeira linha.[\[44\]](#) [3\[B\]Evidence](#)
- A terapia combinada com CDT apresenta uma resposta hematológica de 74% (21% completa, 53% parcial).[\[45\]](#) [4\[C\]Evidence](#)
- Também reportou-se que a combinação de lenalidomida com dexametasona é eficaz no manejo da AL.[\[46\]](#) [5\[B\]Evidence](#)
- A dexametasona como agente único pode ser considerada para pacientes frágeis demais para um teste terapêutico que inclua melfalana, mas as taxas de resposta parecem ser menores.[\[47\]](#) [6\[B\]Evidence](#)
- Uma combinação de melfalana, dexametasona e lenalidomida demonstrou uma sobrevida global estimada em 2 anos de 80.8% e sobrevida livre de eventos de 53.8%. Uma resposta hematológica completa foi atingida em 42% dos pacientes que receberam uma dose de 15 mg de lenalidomida ao dia como parte desta combinação.[\[48\]](#)
- O bortezomibe apresenta alta atividade na amiloidose, com taxas de resposta variando de 54% a 71% e tempo mediano de resposta muito rápido.[\[49\]](#) [\[50\]](#) [\[51\]](#)

2. Falha de resposta

- Caso haja resposta incompleta ao primeiro ciclo de quimioterapia, é apropriado considerar a terapia com bortezomibe ou a participação em um protocolo clínico.
- Se o tratamento com bortezomibe falhar, lenalidomida associada a dexametasona pode ser considerada.[\[52\]](#)

3. Recidiva

- Ciclos repetidos de melfalana e dexametasona, CDT, lenalidomida com dexametasona ou bortezomibe e dexametasona.

Tratamento da amiloidose secundária (AA)

O tratamento geralmente envolve o controle do processo inflamatório sistêmico subjacente. Quando a amiloidose se deve à doença de Castleman, a ressecção do tumor é efetiva.

A colchicina demonstrou eficácia em reduzir a frequência e a duração dos episódios (inclusive dor abdominal, edema das articulações, febre) e prevenir o desenvolvimento da AA em pacientes com febre familiar do Mediterrâneo.[\[53\]](#)

Tratamento da amiloidose hereditária (AF)

O transplante de fígado é o tratamento mais consagrado para a amiloidose de transtirretina (TTR) hereditária.[\[54\]](#) [\[55\]](#) Demonstrou-se uma regressão dos depósitos de amiloides em longo prazo após o transplante de fígado em pacientes com amiloidose de TTR com polineuropatia.[\[56\]](#)

Agentes farmacológicos estão disponíveis para pacientes com amiloidose de TTR, que incluem:

- O patisiran (um pequeno ácido ribonucleico [siRNA] interferente) inibe a produção de TTR no fígado. Ele é administrado por via intravenosa com um corticosteroide. Em um ensaio clínico randomizado e controlado, com duração de 18 meses, o patisiran reduziu o comprometimento neurológico e melhorou a qualidade de vida em comparação com o placebo em pacientes com amiloidose de TTR com polineuropatia.[57]
- O inotersen é um medicamento oligonucleotídico para terapia (gênica) antisense que inibe a produção de TTR no fígado. É administrado por via subcutânea. Em um ensaio clínico randomizado e controlado, com duração de 15 meses, o inotersen reduziu o comprometimento neurológico e melhorou a qualidade de vida em comparação com o placebo em pacientes com amiloidose de TTR com polineuropatia.[58] Podem ocorrer glomerulonefrite e trombocitopenia grave com o uso do inotersen; portanto, é necessário o monitoramento da contagem plaquetária e da função renal antes do tratamento. As enzimas hepáticas também devem ser medidas antes do tratamento devido a relatos de anormalidades hepáticas com o inotersen. Ele é contraindicado para pacientes com contagem plaquetária $<100 \times 10^9/L$ antes do tratamento, pacientes com relação proteína/creatinina na urina $\geq 113 \text{ mg/mmol}$ ($\geq 1000 \text{ mg/g}$) ou taxa de filtração glomerular estimada $<45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ antes do tratamento, e pacientes com insuficiência hepática grave. É necessário monitorar a contagem plaquetária e os testes de função renal e função hepática durante o tratamento e durante 8 semanas após a descontinuação do tratamento. Nos EUA, o inotersen está disponível apenas por meio um programa de estratégia de avaliação e mitigação de riscos (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS) para garantir que os benefícios do medicamento superem seus riscos.
- O tafamidis é um estabilizador da TTR que interfere no desdobramento da TTR e reduz a formação de amiloide. Em um ensaio clínico randomizado e controlado, com duração de 18 meses, o tafamidis retardou a progressão da deficiência neurológica em comparação com o placebo em pacientes com amiloidose de TTR com polineuropatia.[59] No entanto, não reduziu o comprometimento neurológico nem melhorou a qualidade de vida (desfechos coprimários). O tafamidis, quando administrado no início, mostrou retardar a progressão da deficiência neurológica por até 6 anos em pacientes com amiloidose de TTR com polineuropatia.[60] Em um ensaio clínico randomizado e controlado, com duração de 30 meses, sobre pacientes com amiloidose de TTR com cardiomiopatia, o tafamidis reduziu a mortalidade por todas as causas e as hospitalizações relacionadas a eventos cardiovasculares em cerca de 30%, em comparação com o placebo.[61] Na Europa, o tafamidis é aprovado para o tratamento da polineuropatia sintomática de estágio 1 em adultos com amiloidose de TTR.
- O diflunisal, um medicamento anti-inflamatório não esteroide, mostrou estabilizar o tetrâmero da TTR e prevenir a formação de amiloide in vitro.[62] Em um ensaio clínico randomizado e controlado, o diflunisal administrado por 2 anos mostrou reduzir a taxa de progressão do comprometimento neurológico e preservar a qualidade de vida, em comparação com o placebo, em pacientes com amiloidose de TTR com polineuropatia.[63] O diflunisal não está aprovado para uso na amiloidose de TTR, mas é utilizado off-label para esta indicação.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso

(resumo)

TREATMENT

Em curso		(resumo)
amiloidose primária (AL) e paciente candidato a transplante de células-tronco (TCT)		
■ recém-diagnosticada	1a	quimioterapia mieloablativa usando alta dose de melfalana e reconstituição de células-tronco
	1a	quimioterapia mieloablativa usando alta dose de melfalana e reconstituição de células-tronco precedida por bortezomibe associado a dexametasona
■ resposta incompleta ao transplante de células-tronco (TCT)	1a	quimioterapia pós-transplante de células-tronco (TCT)
■ falha no transplante de células-tronco (TCT)	1a	quimioterapia de resgate
amiloidose primária (AL) e paciente não candidato a transplante de células-tronco (TCT)		
■ recém-diagnosticada	1a	quimioterapia
■ resposta incompleta ao primeiro ciclo de quimioterapia	1a	bortezomibe
■ recidiva após tratamento	1a	ciclos repetidos de quimioterapia
amiloidose secundária não familiar		
	1a	tratamento de quadro clínico subjacente
amiloidose secundária familiar: febre familiar do Mediterrâneo		
	1a	colchicina
amiloidose de transtirretina hereditária		
	1a	transplante de fígado ou farmacoterapia

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso

amiloidose primária (AL) e paciente candidato a transplante de células-tronco (TCT)

■ recém-diagnosticada

1a

quimioterapia mieloablativa usando alta dose de melfalana e reconstituição de células-tronco

Opções primárias

» melfalana

» Pacientes considerados candidatos a TCT geralmente têm <70 anos de idade, insuficiência cardíaca mínima (classe <III da New York Heart Association) e fração de ejeção preservada, creatinina sérica ≤ 177 micromoles/L (≤ 2 mg/dL) e envolvimento de <3 órgãos.[36]

» As contraindicações ao TCT incluem insuficiência cardíaca evidente, bilirrubina total >51 micromoles/L (>3 mg/dL) e fração de ejeção na ecocardiografia de <45%. Pacientes com troponina sérica >0.1 micrograma/L (>0.1 ng/mL) devem ser considerados candidatos fracos a um TCT.

» O condicionamento padrão para o transplante consiste em uma administração única de melfalana. Ela geralmente é administrada de forma adaptada ao risco, com doses que variam de 140 mg/m², para pacientes com risco intermediário, a 200 mg/m², para pacientes de baixo risco.

» A coleta de células-tronco geralmente envolve o uso somente de fatores de crescimento. A coleta mínima de células-tronco deve ser de 3 x 10⁶ CD34 células/kg.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

1a

quimioterapia mieloablativa usando alta dose de melfalana e reconstituição de células-tronco precedida por bortezomibe associado a dexametasona

Opções primárias

Em curso

» bortezomibe
-e-
» dexametasona
-e-
» melfalana

» Pacientes considerados candidatos a TCT geralmente têm <70 anos de idade, insuficiência cardíaca mínima (classe <III da New York Heart Association) e fração de ejeção preservada, creatinina sérica ≤ 177 micromoles/L (≤ 2 mg/dL) e envolvimento de <3 órgãos.[36]

» As contraindicações ao TCT incluem insuficiência cardíaca evidente, bilirrubina total >3 e fração de ejeção na ecocardiografia de <45%. Pacientes com troponina sérica >0.1 devem ser considerados candidatos fracos a um TCT.

» O condicionamento padrão para o transplante consiste em uma administração única de melfalana. Ela geralmente é administrada de forma adaptada ao risco, com doses que variam de 140 mg/m², para pacientes com risco intermediário, a 200 mg/m², para pacientes de baixo risco.

» Os pacientes também podem receber terapia de indução com bortezomibe associado a dexametasona antes do TCT. Um ensaio clínico randomizado e controlado revelou taxas de respostas hematológicas mais elevadas, taxas de resposta completa mais elevadas e sobrevida superior aos 24 meses quando a terapia de indução foi adicionada.[41]

» A coleta de células-tronco geralmente envolve o uso somente de fatores de crescimento. A coleta mínima de células-tronco deve ser de 3 x 10⁶ CD34 células/kg.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

■ **resposta incompleta ao transplante de células-tronco (TCT)**

1a

quimioterapia pós-transplante de células-tronco (TCT)

Opções primárias

» melfalana
-e-
» dexametasona

OU

» ciclofosfamida
-e-

Em curso

» dexametasona

-e-

» talidomida

» Os pacientes que não têm uma normalização dos níveis da cadeia leve livre da imunoglobulina recebem uma combinação de melfalana e dexametasona, ou ciclofosfamida, dexametasona e talidomida (CDT). Os ciclos são repetidos mensalmente por até 1 ano. A dose do regime de CDT precisa ser ajustada em caso de idade >70 anos, insuficiência cardíaca superior à classe II da New York Heart Association e em pacientes com sobrecarga hídrica significativa.

» Após o TCT, foram usadas talidomida e dexametasona para converter os respondentes parciais em respondentes completos.^[64] A talidomida é bastante tóxica nessa população frágil de pacientes, e muitos deles não irão tolerar a dose proposta de 200 mg/dia, geralmente usada em pacientes com mieloma múltiplo. Os pacientes com amiloidose geralmente não toleram doses de talidomida >50 mg/dia. A talidomida causa sintomas neuropáticos significativos, constipação, rash cutâneo e sonolência. Geralmente, a terapia não excede 1 ano.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

..... ■ **falha no transplante de células-tronco (TCT)**

1a

quimioterapia de resgate**Opções primárias**

» melfalana

-e-

» dexametasona

OU

» bortezomibe

-e-

» dexametasona

OU

» bortezomibe

Opções secundárias

» lenalidomida

-e-

» dexametasona

Em curso

» Em geral, compreende a melfalana e a dexametasona administradas por 6 a 12 meses; ou o bortezomibe e a dexametasona administrados como bortezomibe semanal e dexametasona semanal por até 45 semanas; ou pode-se utilizar o bortezomibe como agente único.

» Se o tratamento com bortezomibe falhar, lenalidomida associada a dexametasona pode ser considerada.[52]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

amiloidose primária (AL) e paciente não candidato a transplante de células-tronco (TCT)

■ recém-diagnosticada

1a

quimioterapia

Opções primárias

» melfalana
-e-
» dexametasona

Opções secundárias

» ciclofosfamida
-e-
» dexametasona
-e-
» talidomida

OU

» lenalidomida
-e-
» dexametasona

Opções terciárias

» dexametasona

» A combinação de melfalana e dexametasona tem o histórico mais longo, com resultados de acompanhamento de 5 anos, e é considerada a opção primária para a terapia.

» As opções secundárias incluem ciclofosfamida, dexametasona e talidomida (CDT), ou lenalidomida e dexametasona. A dexametasona como agente único pode ser considerada para pacientes frágeis demais para um teste terapêutico que incluía melfalana, mas as taxas de resposta parecem ser menores.[47]

Em curso

■ resposta incompleta
ao primeiro ciclo de
quimioterapia

1a

» As doses do regime de CDT precisam ser ajustadas em caso de idade >70 anos, insuficiência cardíaca superior à classe II da New York Heart Association e em pacientes com sobrecarga hídrica significativa.

» Os testes de cadeia leve livre de imunoglobulina são usados para avaliar a resposta ao tratamento e determinar a duração da terapia (geralmente, entre 6-12 meses).

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

bortezomibe**Opções primárias**

» **bortezomibe**

» É adequado considerar a terapia com bortezomibe ou a participação em um protocolo clínico.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

■ recidiva após tratamento

1a

ciclos repetidos de quimioterapia**Opções primárias**

» **melfalana**

-e-

» **dexametasona**

OU

» **ciclofosfamida**

-e-

» **dexametasona**

-e-

» **talidomida**

OU

» **lenalidomida**

-e-

» **dexametasona**

OU

» **bortezomibe**

-e-

» **dexametasona**

» Devem-se considerar ciclos mensais repetidos de melfalana e dexametasona, ciclofosfamida

Em curso

por 6-12 meses, dexametasona e talidomida (CDT), lenalidomida com dexametasona mensalmente por tempo indeterminado ou bortezomibe e dexametasona.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

amiloidose secundária não familiar

1a tratamento de quadro clínico subjacente

Opções primárias

» infliximabe

OU

» etanercepte

Opções secundárias

» anakinra

OU

» canakinumabe

OU

» rilonacepte

» O tratamento geralmente envolve o controle do processo inflamatório sistêmico subjacente. Nas artropatias inflamatórias, utiliza-se infliximabe e etanercepte, sendo a duração média da terapia de 20 meses.[65] O bloqueio de interleucina (IL)-1 pode ser considerado caso o paciente não responda a infliximabe ou etanercepte.[65]

» Quando a amiloidose se deve à doença de Castleman localizada, a ressecção do tumor é efetiva.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

amiloidose secundária familiar: febre familiar do Mediterrâneo

1a colchicina

Opções primárias

» colchicina: 0.5 a 0.6 mg duas vezes ao dia

Em curso

» A colchicina demonstrou eficácia em reduzir a frequência e a duração dos episódios (inclusive dor abdominal, edema das articulações, febre) e prevenir o desenvolvimento da amiloidose secundária em pacientes com febre familiar do Mediterrâneo.[53]

amiloidose de transtirretina hereditária

1a transplante de fígado ou farmacoterapia

Opções primárias

» **patisiran**: peso corporal <100 kg: 0.3 mg/kg de infusão intravenosa a cada 3 semanas; peso corporal: ≥100 kg: 30 mg de infusão intravenosa a cada 3 semanas

OU

» **inotersen**: 284 mg por via subcutânea uma vez por semana, no mesmo dia da semana, inicialmente; a dose deve ser interrompida ou ajustada se a contagem plaquetária cair abaixo de $100 \times 10^9/L$ (consulte um especialista para obter mais orientações)

OU

» **tafamidis**: 20 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **diflunisal**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O transplante de fígado é o tratamento mais consagrado para a amiloidose de transtirretina (TTR) hereditária.[54] [55] Demonstrou-se uma regressão dos depósitos de amiloides em longo prazo após o transplante de fígado em pacientes com amiloidose de TTR com polineuropatia.[56]

» Agentes farmacológicos estão disponíveis para pacientes com amiloidose de TTR.

» O patisiran (um pequeno ácido ribonucleico [siRNA] interferente) reduz o comprometimento neurológico e melhora a qualidade de vida, em comparação com o placebo, em pacientes com amiloidose de TTR com polineuropatia.[57] Podem ocorrer reações relacionadas à infusão; portanto, os pacientes devem receber um corticosteroide por via intravenosa, paracetamol oral, um anti-histamínico por via intravenosa e um antagonista H2 por via intravenosa, pelo

Em curso

menos, 60 minutos antes do início da infusão. Durante todo o procedimento, o paciente deve ser monitorado cuidadosamente quanto a sinais de reações relacionadas à infusão. Na Europa, o patisiran é aprovado para o tratamento da polineuropatia de fase 1 ou fase 2 em adultos com amiloidose TTR. Nos EUA, o patisiran é aprovado para o tratamento da polineuropatia em adultos com amiloidose de TTR.

» O inotersen (um medicamento oligonucleotídeo para terapia (gênica) antisense) reduz o comprometimento neurológico e melhora a qualidade de vida, em comparação com o placebo, em pacientes com amiloidose de TTR com polineuropatia.[58] Podem ocorrer glomerulonefrite e trombocitopenia grave com o uso do inotersen; portanto, é necessário o monitoramento da contagem plaquetária e da função renal antes do tratamento. As enzimas hepáticas também devem ser medidas antes do tratamento devido a relatos de anormalidades hepáticas com o inotersen. Ele é contraindicado para pacientes com contagem plaquetária $<100 \times 10^9/L$ antes do tratamento, pacientes com relação proteína/creatinina na urina $\geq 113 \text{ mg/mmol}$ ($\geq 1000 \text{ mg/g}$) ou taxa de filtração glomerular estimada $<45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ antes do tratamento, e pacientes com insuficiência hepática grave. É necessário monitorar a contagem plaquetária e os testes de função renal e função hepática durante o tratamento e durante 8 semanas após a descontinuação do tratamento. Na Europa, o inotersen é aprovado para o tratamento da polineuropatia de estágios 1 ou 2 em adultos com amiloidose de TTR. Nos EUA, o inotersen é aprovado apenas para o tratamento de polineuropatia em adultos com amiloidose de TTR, mas está disponível apenas por meio um programa de estratégia de avaliação e mitigação de riscos (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS) para garantir que os benefícios do medicamento superem seus riscos.

» O tafamidis (um estabilizador da TTR) retarda a progressão da deficiência neurológica, em comparação com o placebo, em pacientes com amiloidose de TTR com polineuropatia.[59] [60] O tafamidis também reduz a mortalidade por todas as causas e as hospitalizações relacionadas a eventos cardiovasculares, em comparação com o placebo, em pacientes com amiloidose de TTR com cardiomiopatia.[61] Na Europa, o tafamidis é aprovado para o tratamento da polineuropatia sintomática de estágio 1 em adultos com amiloidose de TTR.

Em curso

» O diflunisal (um anti-inflamatório não esteroideal) reduz a taxa de progressão do comprometimento neurológico e preserva a qualidade de vida, em comparação com o placebo, em pacientes com amiloidose de TTR com polineuropatia.[63] O diflunisal não está aprovado para uso na amiloidose de TTR, mas é utilizado off-label para esta indicação.

Novidades

Princípios gerais dos novos tratamentos

Diferentemente das terapias citotóxicas, que são projetadas para interromper a síntese da proteína das fibras amiloides pelo plasmócito da medula óssea, os novos tratamentos têm como objetivo afetar a estrutura da fibra amiloide já formada e desestabilizá-la. Isso causa a instabilidade da fibra e sua dissolução, seja pela ligação direta do anticorpo aos epítomos específicos do amiloide ou pela ligação ao componente amiloide P.^[66]

Ixazomibe

O ixazomibe, um inibidor de proteossoma administrado por via oral, mostrou resultados promissores em um ensaio clínico de fase I/II com pacientes com amiloidose (AL) de cadeia leve recorrente ou refratária.^[67]

O ixazomibe recebeu status de prioridade de revisão pelo FDA para o tratamento de pacientes com AL sistêmica recorrente ou refratária. Um ensaio clínico multinacional está em andamento.^[68]

Anticorpos monoclonais

O daratumumabe, um anticorpo monoclonal que ataca CD38 em células plasmáticas, está sob investigação para o tratamento da AL. Em um estudo pequeno, com a participação de 25 pacientes com AL intensamente pré-tratados, a taxa global de resposta hematológica com o daratumumabe foi de 76%.^[69] Ensaio clínico de fase II e III sobre o daratumumabe em pacientes com amiloidose (AL) estão em curso. Outro anticorpo monoclonal sob investigação para a AL é o CAEL-101 (anteriormente, mAb11-1f4).^[70] ^[71] O CAEL-101 ataca um epítipo nas fibrilas amiloides humanas de cadeia leve, o que resulta na redução e/ou eliminação dos depósitos amiloides. Um estudo de fase I que investiga o CAEL-101 em pacientes com AL recorrente ou refratária mostrou resultados promissores.^[72] Um anticorpo monoclonal totalmente humanizado que ataca o componente amiloide sérico P residual em depósitos amiloides demonstrou eficácia na redução de depósitos amiloides no fígado e em alguns outros tecidos em pacientes com amiloidose sistêmica.^[73]

Inibidor competitivo do componente amiloide sérico P

Este composto realiza a ligação cruzada e a dimerização das moléculas de amiloide sérico P, levando à sua depuração pelo fígado. Isso produz uma depleção do amiloide P circulante na esperança de que os depósitos de amiloide se desestabilizem e sejam catabolizados.

Recomendações

Monitoramento

O monitoramento de longa duração da amiloidose primária (AL) envolve medidas seriadas de cadeia leve livre de imunoglobulina, imunofixação sérica repetida, creatinina sérica e proteína urinária de 24 horas. A ecocardiografia deve ser repetida a cada 6 meses. Medidas seriadas da troponina sérica e do peptídeo natriurético do tipo B são úteis para avaliar o estado do coração, com níveis crescentes indicando piora do estado cardíaco.

Instruções ao paciente

Existem excelentes sites relacionados a pacientes que permitem uma interação com outros pacientes com problemas semelhantes. [\[Amyloidosis Foundation\]](#) [\[Amyloidosis Support Groups\]](#) [\[Myeloma UK\]](#)

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
complicações relacionadas ao tratamento	curto prazo	média
<p>Os pacientes que recebem terapia de alta dose de melfalana e reconstituição de células-tronco apresentam taxa de mortalidade relacionada ao tratamento de 2%.[40]</p> <p>Em virtude da antecedente disfunção do órgão, a taxa de complicações associada à quimioterapia com altas doses e ao transplante de células-tronco é 5 vezes maior que a observada no transplante para neoplasias hematológicas, como mieloma múltiplo e linfoma.[74]</p> <p>Os pacientes apresentam um risco elevado de desenvolver infecções após a quimioterapia.</p> <p>A dexametasona causa retenção de líquidos, sobretudo em pacientes com amiloidose cardíaca e renal, e pode haver necessidade de terapia diurética concomitante.</p>		
insuficiência renal crônica	longo prazo	média
<p>A excreção prolongada de albumina em níveis acima de 5 g/24 horas acaba resultando em danos tubulares e insuficiência renal dependente de diálise.</p> <p>Embora o lisinopril tenha sido utilizado para reduzir a proteinúria diabética, seu valor na síndrome nefrótica por amiloidose ainda não foi comprovado.</p> <p>Pacientes submetidos a diálise tendem a não ficar tão bem quanto os pacientes com doença renal primária em virtude da cardiomiopatia associada.</p> <p>Raramente, os pacientes recebem quimioterapia mieloablativa após um transplante de rim.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
cardiomiopatia progressiva	longo prazo	média
<p>A cardiomiopatia progressiva é a causa mais comum de morte na amiloidose e, como é uma cardiomiopatia restritiva, tende a não responder bem à terapia convencional.</p> <p>Os bloqueadores dos canais de cálcio, os betabloqueadores e os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) não foram estudados sistematicamente quanto à sua capacidade de melhorar a doença cardíaca.</p>		
anormalidades de condução	longo prazo	média
<p>Podem exigir o uso de amiodarona para prevenir arritmias de alto grau e terapia de estimulação para pacientes com anormalidades no sistema de condução.</p>		
neuropatia periférica dolorosa e progressiva	longo prazo	baixa
<p>A probabilidade aumenta se forem utilizados talidomida ou bortezumibe no tratamento.</p> <p>Foram utilizados agentes padrão como a gabapentina e a amitriptilina, mas eles têm efeitos colaterais significativos, incluindo sedação, o que dificulta seu uso em doses padrão.</p> <p>Muitas vezes, são necessários narcóticos.</p>		
obstrução relacionada a um aumento da língua	longo prazo	baixa
<p>Ocorre apneia obstrutiva do sono e dificuldade progressiva na deglutição de alimentos sólidos como consequência do aumento progressivo da língua.</p> <p>A intervenção cirúrgica na língua geralmente é contraindicada devido a complicações de sangramento.</p> <p>Os pacientes podem responder a pressão positiva contínua nas vias aéreas.</p> <p>Raramente, traqueostomia ou nutrição via esofagostomia é necessária para superar a obstrução das vias aéreas e do trato digestivo superior.</p>		
deficiência do fator X	longo prazo	baixa
<p>É característica de pacientes com amiloidose hepática avançada.</p> <p>A deficiência do fator X resulta em um prolongamento significativo do tempo de protrombina, o que pode causar sangramento espontâneo.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
ruptura esplênica	longo prazo	baixa
<p>A amiloidose enrijece o baço. Uma ruptura na cápsula pode resultar em hemorragia extensa, sobretudo porque esses pacientes podem ter deficiência do fator X.</p> <p>Isso é considerado uma emergência cirúrgica aguda. Antes da cirurgia, o manejo inclui administração de fator VII ativado.</p>		

Prognóstico

Amiloidose primária (AL)

O prognóstico para pacientes com amiloidose primária (ou seja, cadeia leve de imunoglobulina) após o tratamento depende do impacto da terapia na supressão da síntese da cadeia leve.

Em pacientes que atingiram uma resposta completa à terapia, a sobrevida em 7 anos é próxima dos 80%. Para pacientes que atingiram uma redução de 50% na terapia em 7 anos, a sobrevida é de 57%. Para pacientes que não conseguem mostrar uma resposta com o uso de terapias de resgate adequadas, a sobrevida é de cerca de 30%.^[74]

O desfecho também é determinado pela gravidade do comprometimento cardíaco.^[74]

Os níveis de troponina e de proteína natriurética cerebral foram incorporados em um sistema de estadiamento para o manejo da amiloidose e, em um grupo de pacientes tratados de forma homogênea, esse sistema divide os pacientes em estágio I, estágio II ou estágio III com sobrevidas medianas de 26.4, 10.5 e 3.5 meses, respectivamente.^[75] Um sistema de estadiamento revisado foi desenvolvido. Os escores são calculados ao atribuir 1 ponto para cada um dos seguintes eventos: troponina cardíaca $T \geq 0.025$ ng/mL; fragmento N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proPNB) $\geq 1,800$ pg/mL; e diferença entre níveis de cadeias leves livres no soro envolvidas e não envolvidas >180 mg/L. Os 4 estágios estão associados a sobrevidas medianas de 94.1, 40.3, 14.0 e 5.8 meses, respectivamente.^[76]

O valor absoluto do ensaio da cadeia leve livre da imunoglobulina tem valor prognóstico antes do transplante. Há um risco significativamente mais elevado de morte em pacientes com proporções basais do ensaio da cadeia leve livre mais altas, com uma razão de riscos de 2.6. A cadeia leve livre basal está correlacionada com os níveis de troponina cardíaca e com o número de órgãos comprometidos, sugerindo que um nível mais elevado de cadeia leve livre está associado a uma doença mais avançada. O nível absoluto de ensaio da cadeia leve livre atingido após a terapia também está correlacionado com a sobrevida, e a normalização (resposta completa) prediz uma resposta do órgão.^{[25] [75] [77]}

Amiloidose secundária

O prognóstico para pacientes com amiloidose secundária depende do controle da doença subjacente. No entanto, a medição dos níveis de proteína amiloide A sérica (AAS) foi altamente preditiva da sobrevida. A supressão dos níveis de AAS a valores normais está comumente associada a sobrevidas superiores a 10 anos. No entanto, o risco relativo de morte aumenta 5 vezes para níveis de AAS de 10, e 17 vezes para níveis de AAS de 100.^[11]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em:
2015

Internacional

First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy

Publicado por: European Network for TTR-FAP (ATTReuNET)

Última publicação em:
2016

International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders

Publicado por: International Myeloma Working Group

Última publicação em:
2009

Diretrizes de tratamento

Europa

First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy

Publicado por: European Network for TTR-FAP (ATTReuNET)

Última publicação em:
2016

Internacional

New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes

Publicado por: International Society of Amyloidosis Consensus Panel

Última publicação em:
2012

Validation of the criteria of response to treatment in AL amyloidosis

Publicado por: International Society of Amyloidosis consensus panel

Última publicação em:
2010

Recursos online

1. [Amyloidosis Foundation](#) (*external link*)
2. [Amyloidosis Support Groups](#) (*external link*)
3. [Myeloma UK](#) (*external link*)

Nível de evidência

1. Resposta hematológica: existem evidências de alta qualidade de que o transplante de células-tronco (TCT) em pacientes com amiloidose primária (AL) resulte em uma resposta completa ou parcial. A taxa de resposta depende da intensidade do condicionamento e da idade. Os pacientes que recebem terapia de intensidade mais elevada tendem a ser mais jovens e a apresentar um comprometimento menos extenso dos órgãos e um comprometimento cardíaco mais leve.[37]

Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

2. Sobrevida: há evidências de baixa qualidade e de qualidade moderada de que o transplante de células-tronco (TCT) não consegue aumentar a sobrevida.[38] [39]

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

3. Remissão de longo prazo: existem evidências de qualidade moderada de que a quimioterapia com melfalana e dexametasona melhora a remissão em longo prazo. No acompanhamento de pacientes vivos (duração mediana de 5 anos), as taxas medianas de sobrevida sem progressão e global são de 3.8 e 5.1, respectivamente. Em todos os pacientes com recidivas da doença, foi obtida uma resposta completa após 3 ciclos repetidos de melfalana e dexametasona.[44]

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

4. Sobrevida: existem evidências de baixa qualidade de que a quimioterapia com ciclofosfamida, dexametasona e talidomida aumenta a sobrevida em pacientes que não são candidatos à quimioterapia com melfalana e dexametasona. A sobrevida global mediana é estimada em 41 meses. Estimativa de três anos de sobrevida global, 82% entre respondentes hematológicos completos e parciais.[45]

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

5. Resposta hematológica ou do órgão: existem evidências de qualidade moderada de que a quimioterapia com lenalidomida e dexametasona tem resposta em pacientes com amiloidose primária (AL).[46]

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

6. Resposta hematológica ou do órgão: existem evidências de qualidade moderada de que altas doses de dexametasona podem ser ocasionalmente benéficas em pacientes com amiloidose primária (AL).[47]

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

Artigos principais

- Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol*. 2005 Aug;79(4):319-28. [Resumo](#)
- International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003 Jun;121(5):749-57. [Resumo](#)
- Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Amyloidosis: diagnosis and management. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2005 Nov;6(3):208-19. [Resumo](#)
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2002 Feb 21;346(8):564-9. [Texto completo](#)
[Resumo](#)
- Palladini G, Russo P, Nuvolone M, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. *Blood*. 2007 Jul 15;110(2):787-8. [Resumo](#)
- Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, et al. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood*. 2007 Jan 15;109(2):457-64. [Resumo](#)
- Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeldenrust SR, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood*. 2007 Jan 15;109(2):465-70. [Resumo](#)

Referências

1. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol*. 2005 Aug;79(4):319-28. [Resumo](#)
2. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003 Jun;121(5):749-57. [Resumo](#)
3. Westermarck P, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid: toward terminology clarification. Report from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid*. 2005 Mar;12(1):1-4. [Resumo](#)

4. Bergesio F, Ciciani AM, Santostefano M, et al. Renal involvement in systemic amyloidosis - an Italian retrospective study on epidemiological and clinical data at diagnosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Jun;22(6):1608-18. [Resumo](#)
5. Quock TP, Yan T, Chang E, et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv*. 2018 May 22;2(10):1046-53. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: myeloma. 10 Apr 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
7. Wadhera RK, Rajkumar SV. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a systematic review. *Mayo Clin Proc*. 2010 Oct;85(10):933-42. [Resumo](#)
8. Landgren O, Weiss BM. Patterns of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in various ethnic/racial groups: support for genetic factors in pathogenesis. *Leukemia*. 2009 Oct;23(10):1691-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Hazenberg BP, van Rijswijk MH. Where has secondary amyloid gone? *Ann Rheum Dis*. 2000 Aug;59(8):577-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Bahlis NJ, Lazarus HM. Multiple myeloma-associated AL amyloidosis: is a distinctive therapeutic approach warranted? *Bone Marrow Transplant*. 2006 Jul;38(1):7-15. [Resumo](#)
11. Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007 Jun 7;356(23):2361-71. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. Comenzo RL, Zhou P, Fleisher M, et al. Seeking confidence in the diagnosis of systemic AL (Ig light-chain) amyloidosis: patients can have both monoclonal gammopathies and hereditary amyloid proteins. *Blood*. 2006 May 1;107(9):3489-91. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Pozzi C, Locatelli F. Kidney and liver involvement in monoclonal light chain disorders. *Semin Nephrol*. 2002 Jul;22(4):319-30. [Resumo](#)
14. Gu M, Wilton R, Stevens FJ. Diversity and diversification of light chains in myeloma: the specter of amyloidogenesis by proxy. *Contrib Nephrol*. 2007;153:156-81. [Resumo](#)
15. Comenzo RL, Zhang Y, Martinez C, et al. The tropism of organ involvement in primary systemic amyloidosis: contributions of Ig V(L) germ line gene use and clonal plasma cell burden. *Blood*. 2001 Aug 1;98(3):714-20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Merlini G, Pozzi C. Mechanisms of renal damage in plasma cell dyscrasias: an overview. *Contrib Nephrol*. 2007;153:66-86. [Resumo](#)
17. Perugini E, Rapezzi C, Reggiani LB, et al. Comparison of ventricular long-axis function in patients with cardiac amyloidosis versus idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2005 Jan 1;95(1):146-9. [Resumo](#)
18. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Amyloidosis: diagnosis and management. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2005 Nov;6(3):208-19. [Resumo](#)

19. Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. Arch Intern Med. 2006 Sep 25;166(17):1805-13. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. Lancet. 2005 Apr 2-8;365(9466):1259-70. [Resumo](#)
21. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2002 Feb 21;346(8):564-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. N Engl J Med. 2002 Jun 6;346(23):1786-91. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Amyloidosis. Best Pract Res Clin Haematol. 2005;18(4):709-27. [Resumo](#)
24. Neben-Wittich MA, Wittich CM, Mueller PS, et al. Obstructive intramural coronary amyloidosis and myocardial ischemia are common in primary amyloidosis. Am J Med. 2005 Nov;118(11):1287. [Resumo](#)
25. Morris KL, Tate JR, Gill D, et al. Diagnostic and prognostic utility of the serum free light chain assay in patients with AL amyloidosis. Intern Med J. 2007 Jul;37(7):456-63. [Resumo](#)
26. Gertz MA. The classification and typing of amyloid deposits. Am J Clin Pathol. 2004 Jun;121(6):787-9. [Resumo](#)
27. Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. Circulation. 2003 May 20;107(19):2446-52. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Weidemann F, Strotmann JM. Use of tissue Doppler imaging to identify and manage systemic diseases. Clin Res Cardiol. 2008 Feb;97(2):65-73. [Resumo](#)
29. Gillmore JD, Wechalekar A, Bird J, et al. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. Br J Haematol. 2015 Jan;168(2):207-18. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. Semin Hematol. 1995 Jan;32(1):45-59. [Resumo](#)
31. Palladini G, Russo P, Bosoni T, et al. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine. Clin Chem. 2009 Mar;55(3):499-504. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Dispenzieri A, Kyle RA, Gertz MA, et al. Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. Lancet. 2003 May 24;361(9371):1787-9. [Resumo](#)
33. Palladini G, Campana C, Klersy C, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. Circulation. 2003 May 20;107(19):2440-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)

34. Zerbini CA, Anderson JJ, Kane KA, et al. Beta 2 microglobulin serum levels and prediction of survival in AL amyloidosis. *Amyloid*. 2002 Dec;9(4):242-6. [Resumo](#)
35. Rajkumar SV, Lacy MQ, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Blood Rev*. 2007 Sep;21(5):255-65. [Resumo](#)
36. Comenzo RL, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood*. 2002 Jun 15;99(12):4276-82. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Transplantation for amyloidosis. *Curr Opin Oncol*. 2007 Mar;19(2):136-41. [Resumo](#)
38. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007 Sep 13;357(11):1083-93. [Resumo](#)
39. Mhaskar R, Kumar A, Behera M, et al. Role of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation in primary systemic amyloidosis: a systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Aug;15(8):893-902. [Resumo](#)
40. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2014 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol*. 2014 Dec;89(12):1132-40. [Resumo](#)
41. Huang X, Wang Q, Chen W, et al. Induction therapy with bortezomib and dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation versus autologous stem cell transplantation alone in the treatment of renal AL amyloidosis: a randomized controlled trial. *BMC Med*. 2014 Jan 6;12:2. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Sitia R, Palladini G, Merlini G. Bortezomib in the treatment of AL amyloidosis: targeted therapy? *Haematologica*. 2007 Oct;92(10):1302-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Kastiris E, Anagnostopoulos A, Roussou M, et al. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. *Haematologica*. 2007 Oct;92(10):1351-8. [Resumo](#)
44. Palladini G, Russo P, Nuvolone M, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. *Blood*. 2007 Jul 15;110(2):787-8. [Resumo](#)
45. Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, et al. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood*. 2007 Jan 15;109(2):457-64. [Resumo](#)
46. Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeldenrust SR, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood*. 2007 Jan 15;109(2):465-70. [Resumo](#)
47. Gertz MA, Lacy MQ, Lust JA, et al. Phase II trial of high-dose dexamethasone for untreated patients with primary systemic amyloidosis. *Med Oncol*. 1999 Jul;16(2):104-9. [Resumo](#)

48. Moreau P, Jaccard A, Benboubker L, et al. Lenalidomide in combination with melphalan and dexamethasone in patients with newly diagnosed AL amyloidosis: a multicenter phase 1/2 dose-escalation study. *Blood*. 2010 Dec 2;116(23):4777-82. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Reece DE, Sanchirawala V, Hegenbart U, et al; VELCADE CAN2007 Study Group. Weekly and twice-weekly bortezomib in patients with systemic AL amyloidosis: results of a phase 1 dose-escalation study. *Blood*. 2009 Aug 20;114(8):1489-97. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Kastritis E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, et al. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):1031-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Lamm W, Willenbacher W, Lang A, et al. Efficacy of the combination of bortezomib and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Ann Hematol*. 2011 Feb;90(2):201-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
52. Mahmood S, Venner CP, Sachchithanantham S, et al. Lenalidomide and dexamethasone for systemic AL amyloidosis following prior treatment with thalidomide or bortezomib regimens. *Br J Haematol*. 2014 Sep;166(6):842-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
53. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med*. 2007 Oct;65(9):318-24. [Texto completo](#) [Resumo](#)
54. Adams D, Suhr OB, Hund E, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016 Feb;29(suppl 1):S14-26. [Texto completo](#) [Resumo](#)
55. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Feb 20;8:31. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Tsuchiya A, Yazaki M, Kametani F, et al. Marked regression of abdominal fat amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy during long-term follow-up after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008 Apr;14(4):563-70. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):11-21. [Resumo](#)
58. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):22-31. [Resumo](#)
59. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012 Aug 21;79(8):785-92. [Texto completo](#) [Resumo](#)
60. Barroso FA, Judge DP, Ebede B, et al. Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: results up to 6 years. *Amyloid*. 2017 Sep;24(3):194-204. [Texto completo](#) [Resumo](#)

61. 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):1007-16. [Resumo](#)
62. Greene MJ, Klimtchuk ES, Seldin DC, et al. Cooperative stabilization of transthyretin by clusterin and diflunisal. *Biochemistry*. 2015 Jan 20;54(2):268-78. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Dec 25;310(24):2658-67. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Cohen AD, Zhou P, Chou J, et al. Risk-adapted autologous stem cell transplantation with adjuvant dexamethasone ± thalidomide for systemic light-chain amyloidosis: results of a phase II trial. *Br J Haematol*. 2007 Oct;139(2):224-33. [Texto completo](#) [Resumo](#)
65. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015 Sep;74(9):1636-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Bodin K, Ellmerich S, Kahan MC, et al. Antibodies to human serum amyloid P component eliminate visceral amyloid deposits. *Nature*. 2010 Nov 4;468(7320):93-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Sanchirawala V, Palladini G, Kukreti V, et al. A phase 1/2 study of the oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed or refractory AL amyloidosis. *Blood*. 2017 Aug 3;130(5):597-605. [Texto completo](#) [Resumo](#)
68. Millennium Pharmaceuticals, Inc. Study of dexamethasone plus IXAZOMIB (MLN9708) or physicians choice of treatment in relapsed or refractory systemic light chain (AL) amyloidosis (NCT01659658). September 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
69. Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA, et al. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. *Blood*. 2017 Aug 17;130(7):900-2. [Texto completo](#) [Resumo](#)
70. Solomon A, Weiss DT, Wall JS. Therapeutic potential of chimeric amyloid-reactive monoclonal antibody 11-1F4. *Clin Cancer Res*. 2003 Sep 1;9(10 Pt 2):s3831-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
71. Solomon A, Weiss DT, Wall JS. Immunotherapy in systemic primary (AL) amyloidosis using amyloid-reactive monoclonal antibodies. *Cancer Biother Radiopharm*. 2003 Dec;18(6):853-60. [Resumo](#)
72. Edwards CV, Gould J, Langer AL, et al. Analysis of the phase 1a/b study of chimeric fibril-reactive monoclonal antibody 11-1F4 in patients with relapsed or refractory AL amyloidosis. *Amyloid*. 2017 Mar;24(sup1):58-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
73. Richards DB, Cookson LM, Berges AC, et al. Therapeutic clearance of amyloid by antibodies to serum amyloid P component. *N Engl J Med*. 2015 Sep 17;373(12):1106-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)
74. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Effect of hematologic response on outcome of patients undergoing transplantation for primary amyloidosis: importance of achieving a complete response. *Haematologica*. 2007 Oct;92(10):1415-8. [Resumo](#)

75. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. J Clin Oncol. 2004 Sep 15;22(18):3751-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
76. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. J Clin Oncol. 2012 Mar 20;30(9):989-95. [Texto completo](#) [Resumo](#)
77. Dispenzieri A, Lacy MQ, Katzmann JA, et al. Absolute values of immunoglobulin free light chains are prognostic in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. Blood. 2006 Apr 15;107(8):3378-83. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Imagens



IMAGES

Figura 1: Púrpura periorbital clássica

Morie A. Gertz, MD; cortesia da Mayo Clinic

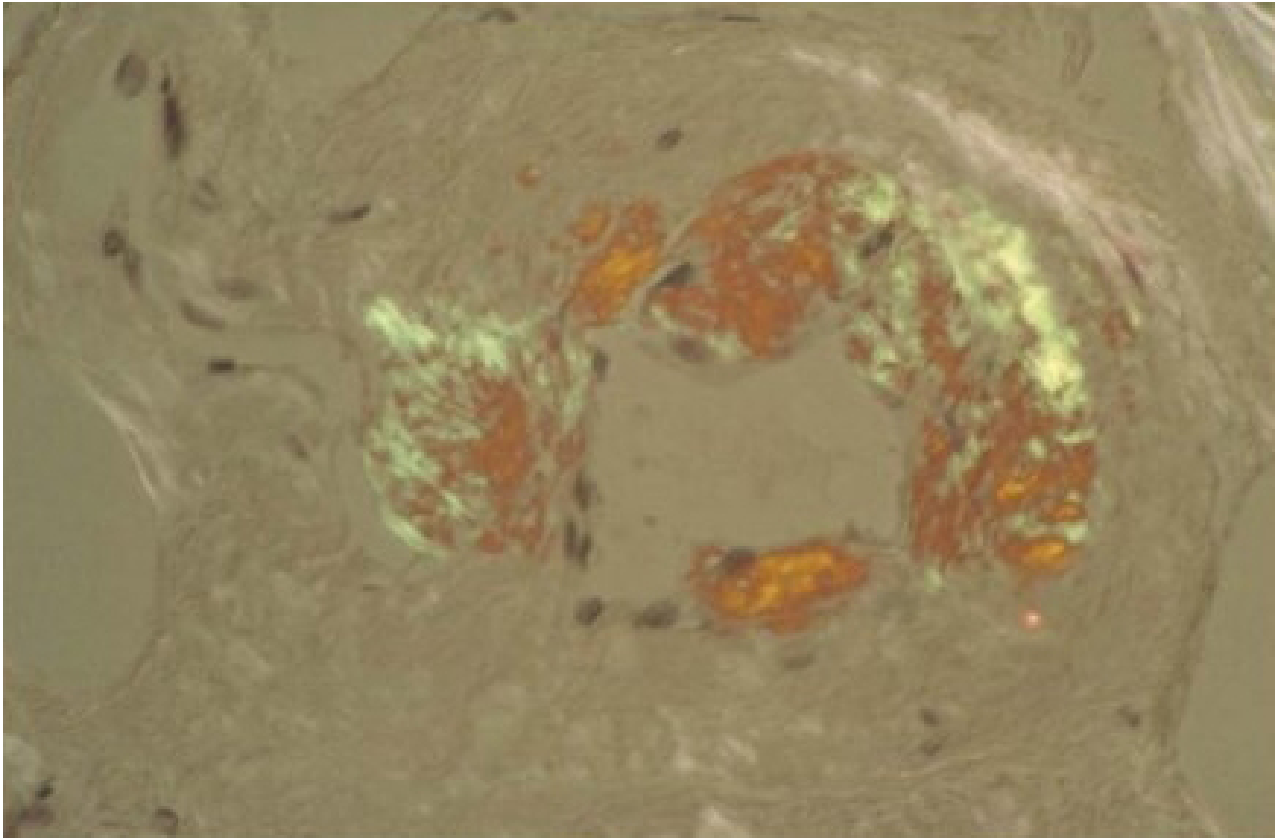


Figura 2: Vaso sanguíneo com coloração vermelho Congo em biópsia da medula óssea demonstrando birrefringência verde patognomônica de amiloidose

Morie A. Gertz, MD; cortesia da Mayo Clinic

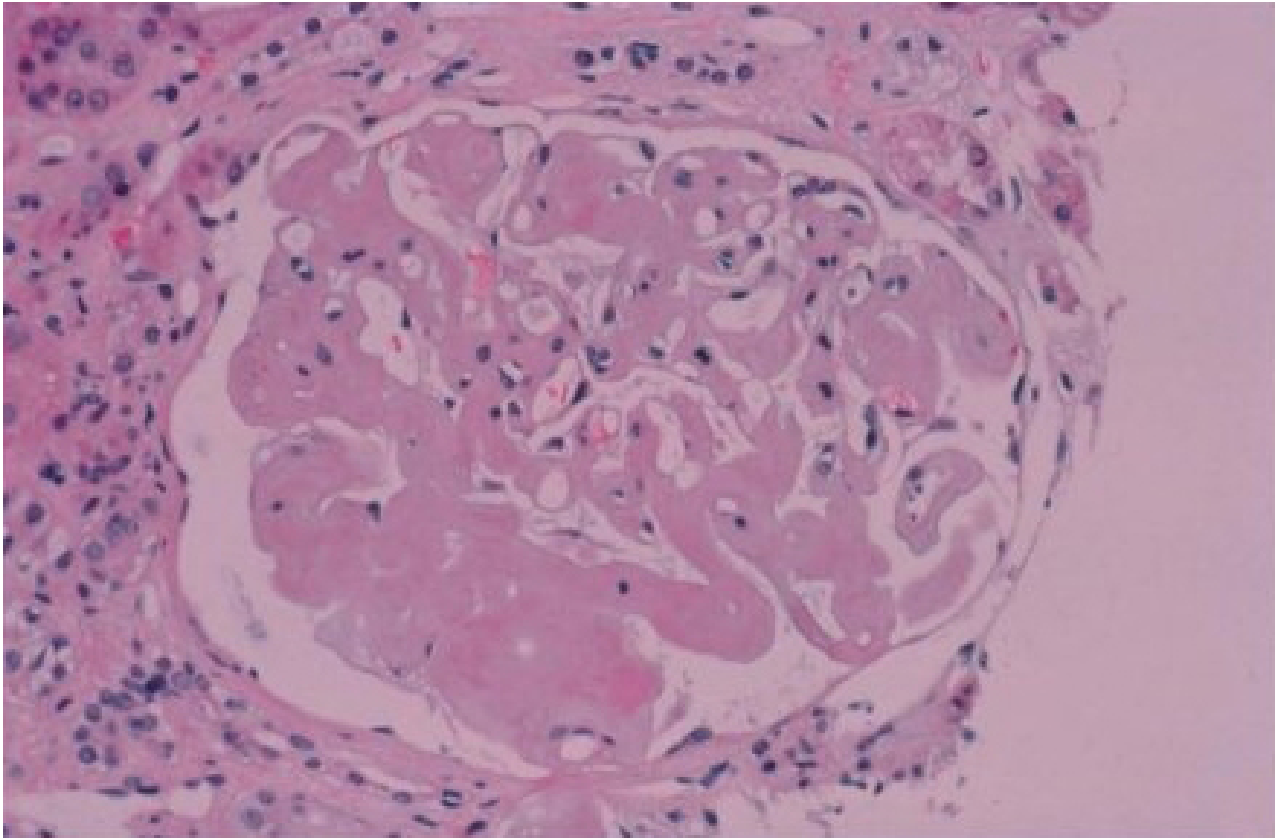


Figura 3: Biópsia renal demonstrando depósitos amiloides como substituição amórfica da arquitetura glomerular

Morie A. Gertz, MD; cortesia da Mayo Clinic

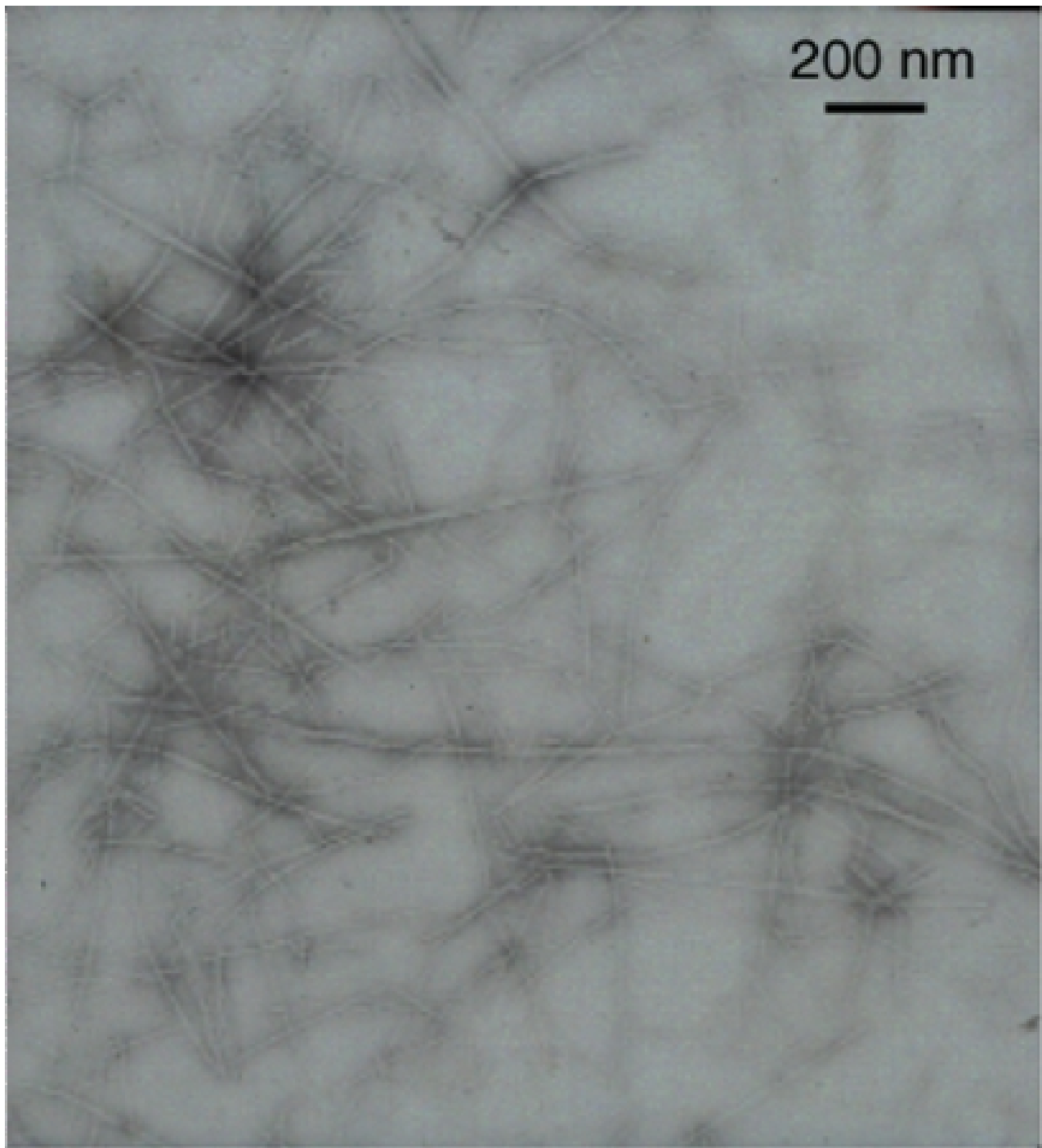


Figura 4: Eletromicrografia demonstrando fibras amiloides clássicas

Morie A. Gertz, MD; cortesia da Mayo Clinic

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Oct 26, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Morie A. Gertz, MD, MACP

Seidler Jr. Professor of Medicine

Consultant in Hematology, Chair Emeritus of the Department of Medicine, Mayo Distinguished Clinician, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN

DIVULGAÇÕES: MAG declares that he has received honoraria from Celgene Corporation, Prothena Corporation Plc, Onyx Pharmaceuticals, Alnylam, and Ionis Pharmaceuticals. MAG is also an author of several references cited in this monograph.

// Colegas revisores:

Donna Reece, MD

Associate Professor of Medicine

Director, Program for Multiple Myeloma and Related Diseases, Princess Margaret Hospital, Toronto, Ontario, Canada

DIVULGAÇÕES: DR has been reimbursed by Millennium Pharmaceuticals, Inc and Johnson and Johnson, the manufacturers of bortezomib, for attending several conferences, for speaking at educational meetings, and for consulting work. She has also been reimbursed by Celgene, the manufacturer of lenalidomide and thalidomide, for attending several symposia and serving as a speaker.

Jeffrey Zonder, MD

Assistant Professor of Medicine and Oncology

Division of Hematology/Oncology, Wayne State University School of Medicine, Barbara Ann Karmanos Cancer Institute, Detroit, MI

DIVULGAÇÕES: JZ declares that he has no competing interests.