

Avaliação Cintilográfica e Ecocardiográfica em Portadores de Variantes Patogênicas ou Provavelmente Patogênicas do Gene TTR sem Envolvimento Cardíaco Manifesto

Scintigraphic and Echocardiographic Study of Patients with Pathogenic or Probably Pathogenic Variants of the TTR Gene without Overt Cardiac Involvement

Tonnison de Oliveira Silva,^{1,2} Eduardo Sahade Darzé,¹ Marcela Machado Costa,^{1,2} Luiz José Junior,¹ Antonio A. B. Ximenes,¹ Fábio Fernandes,³ Mário de Seixas Rocha,² Marcia M. Noya-Rabelo,^{2,4} Luiz Eduardo Fonteles Ritt^{1,2}

Hospital Cardio Pulmonar - Instituto D'Or de Ensino e Pesquisa – IDOR,¹ Salvador, BA – Brasil

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,² Salvador, BA – Brasil

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,³ São Paulo, SP – Brasil

Hospital São Rafael - Instituto D'Or de Ensino e Pesquisa – IDOR,⁴ Salvador, BA – Brasil

Resumo

Fundamento: A amiloidose por transtirretina (ATTR) é uma doença infiltrativa causada pela deposição anormal de proteína principalmente no coração e no sistema nervoso periférico. Quando acomete o coração, a doença manifesta-se como uma cardiomiopatia restritiva e, quando afeta o sistema nervoso periférico e autônomo, apresenta-se como uma polineuropatia, podendo ser chamada de Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF). Existem dois subtipos de ATTR, a ATTR selvagem, em que não há variantes genéticas, e a ATTR hereditária, caracterizada por uma variante no gene que codifica a proteína transtirretina (TTR). Em ambos os subtipos, o envolvimento cardíaco é o principal marcador prognóstico.

Objetivos: Avaliar a prevalência do envolvimento cardíaco subclínico em uma amostra de pacientes com variantes genéticas no gene TTR usando a cintilografia com pirofosfato e o ecocardiograma com *strain*; comparar os achados cintilográficos e as medidas de *strain*; avaliar a associação entre PAF e o envolvimento subclínico; e analisar se existe uma associação entre uma variante genética específica e o envolvimento cardíaco.

Métodos: Estudo transversal com portadores de variantes no gene TTR sem sintomas cardiovasculares e sem alterações nos parâmetros da eletrocardiografia ou do ecocardiograma convencional. Todos os pacientes foram submetidos à cintilografia com pirofosfato e à ecocardiografia com análise de *strain*. O envolvimento cardíaco subclínico, definido como um escore de Perugini ≥ 2 , razão Coração (C)/ Hemitórax Contralateral (CL) $\geq 1,5$ em uma hora, C/CL $\geq 1,3$ na terceira hora, ou um *strain* longitudinal global (SGL) $\leq -17\%$. Realizadas análises descritiva e analítica, e aplicados o teste exato de Fisher e o teste de Mann-Whitney. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados: Os 23 pacientes avaliados apresentavam uma idade mediana de 51 (37-57) anos, 15 (65,2%) eram do sexo feminino, 12 (52,2%) eram pardos, nove (39,1%) apresentavam hipertensão arterial sistêmica, e nove (39,1%) tinham um diagnóstico prévio de PAF. Dos nove pacientes com PAF, oito (34,8%) usavam tafamidis. As variantes genéticas identificadas foram Val142Ile, Val50Met e Ile127Val. O valor mediano do SGL foi -19% (-16% – -20%). Dos 23 pacientes, nove (39,1%; 95% CI = 29–49%) preencheram os critérios de envolvimento cardíaco, seis (26%) somente pelo critério do SGL. Não houve associação entre PAF e um portador assintomático avaliado por ecocardiograma com análise de *strain* e pela cintilografia com pirofosfato ($p=0,19$). A prevalência de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia, tabagismo e SGL reduzido não foi diferente entre os grupos. A velocidade da onda *e'* septal foi a única variável que apresentou diferença significativa entre os indivíduos com e sem SGL reduzido, com uma área sob a curva ROC de 0,80 (IC95% = 0,61–0,98, $p = 0,027$). A melhor acurácia diagnóstica foi alcançada com uma velocidade *e'* septal $\leq 8,5$ cm/s. Não houve associação entre o tipo de variante genética e o envolvimento cardíaco pré-clínico, nem entre o uso de tafamidis e este mesmo envolvimento (37,5% versus 40,0%, $p = 0,90$).

Conclusão: O envolvimento cardíaco subclínico foi frequente em uma amostra de portadores da variante genética do gene TTR. Um valor do SGL reduzido foi o achado mais comum. Não houve associação entre a presença de polineuropatia amiloidótica e

Correspondência: Tonnison de Oliveira Silva •

Hospital Cardio Pulmonar – Centro de Estudos em Cardiologia – Av. Anita Garibaldi, 2199. CEP 40170130, Ondina, Salvador, BA – Brasil

E-mail: tonnisonilva@hotmail.com

Artigo recebido em 25/03/2023, revisado em 09/10/2023, aceito em 13/12/2023

Editor responsável pela revisão: Natália Olivetti

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20230216>

o envolvimento subclínico. O tipo de variante genética não foi associado com envolvimento cardíaco precoce. Nesta amostra, o uso de tafamidis (20mg/dia) não foi associado com uma menor prevalência de envolvimento cardíaco subclínico.

Palavras-chave: Envolvimento Cardíaco Precoce; Amiloidose por Transtirretina; Cintilografia com Pirofosfato; Ecocardiografia com Strain.

Abstract

Background: Transthyretin amyloidosis (ATTR) is an infiltrative disease caused by abnormal protein deposition mainly in the heart and peripheral nervous system. When it affects the heart, the disease presents as restrictive cardiomyopathy; when it affects the peripheral and autonomic nervous system, it manifests as polyneuropathy, and is called familial amyloid polyneuropathy (FAP). There are two ATTR subtypes: wild-type ATTR, where there is no mutation, and mutant ATTR (ATTRm), which is characterized by a mutation in the gene encoding the transthyretin protein (TTR). In both subtypes, cardiac involvement is the major marker of poor prognosis.

Objectives: To assess the prevalence of subclinical cardiac involvement in a sample of patients with TTR gene mutation by using pyrophosphate scintigraphy and strain echocardiography; to compare scintigraphy and strain findings; to evaluate the association between neurological manifestations (FAP) and subclinical cardiac involvement; and to analyze whether there is an association between any specific mutation and cardiac involvement.

Methods: This is a cross-sectional study with carriers of the TTR gene mutation, without cardiovascular symptoms or changes in electrocardiographic or conventional echocardiographic parameters. All patients underwent pyrophosphate scintigraphy and strain echocardiography. Subclinical cardiac involvement was defined as a Perugini score ≥ 2 , heart-to-contralateral lung (H/CL) ratio ≥ 1.5 at 1 h, H/CL ≥ 1.3 at 3 h, or global longitudinal strain (SGL) $\leq -17\%$. Descriptive and analytical analyses were performed and Fisher's exact test and Mann-Whitney test were applied. A value of $p < 0.05$ was considered significant.

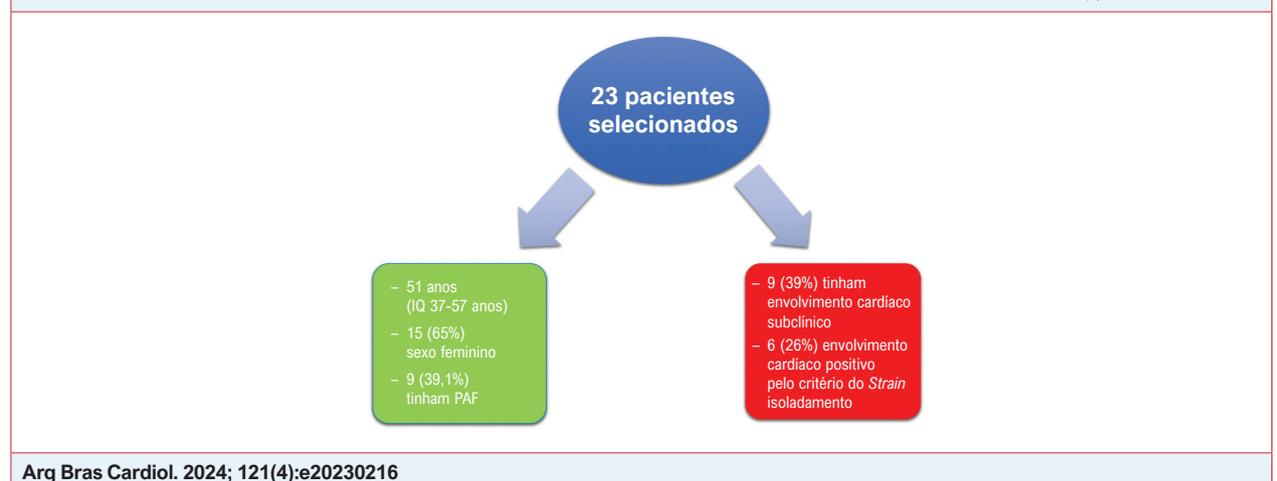
Results: The 23 patients evaluated had a median age of 51 years (IQR 37–57 years), 15 (65.2%) were female, 12 (52.2%) were Pardo, nine (39.1%) had systemic arterial hypertension, and nine (39.1%) had a previous diagnosis of FAP. Of the nine patients with FAP, 8 (34.8%) were on tafamidis. The associated mutations were Val142Ile, Val50Met, and Ile127Val. The median SGL in the sample was -19% (-16% to -20%). Of the 23 patients, nine (39.1%; 95% CI = 29–49%) met criteria for cardiac involvement, six (26%) by the SGL-based criteria only. There was no association between having FAP and being an asymptomatic carrier, as assessed by strain echocardiography and pyrophosphate scintigraphy ($p = 0.19$). The prevalence of systemic arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, smoking, and reduced SGL did not differ between groups. Septal e' wave velocity was the only variable that significantly differed between individuals with and without reduced SGL, with an area under the ROC curve of 0.80 (95% CI = 0.61–0.98, $p = 0.027$). The best diagnostic accuracy was achieved with a septal e' velocity ≤ 8.5 cm/s. There was no association between mutation type and preclinical cardiac involvement, nor between tafamidis use and lower degree of cardiac involvement (37.5% versus 40.0%, $p = 0.90$).

Conclusion: Subclinical cardiac involvement was common in a sample of TTR mutation carriers without cardiac involvement. Reduced left ventricular SGL was the most frequent finding. There was no association between the presence of amyloid polyneuropathy and subclinical cardiac involvement. Type of mutation was not associated with early cardiac involvement. In this sample, the use of tafamidis 20 mg/day was not associated with a lower prevalence of subclinical cardiac involvement.

Keywords: Amiloidose; Familiar Amyloid Neuropathies; Echocardiography; Radionuclide Imaging.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Figura Central: Avaliação Cintilográfica e Ecocardiográfica em Portadores de Variantes Patogênicas ou Provavelmente Patogênicas do Gene TTR sem Envolvimento Cardíaco Manifesto



Arq Bras Cardiol. 2024; 121(4):e20230216

Introdução

Amiloidose por transtirretina (ATTR)   uma doena infiltrativa e grave causada pela deposio anormal de proteína que pode acometer diversos órgãos e sistemas, principalmente o corao e o sistema nervoso periférico e aut nomo.¹⁻³ Existem dois subtipos de ATTR, a ATTR selvagem e amiloidose por transtirretina hereditária (ATTRh). A ATTRh está relacionada a uma variante genética específica de uma proteína chamada de transtirretina (TTR), com transmissão autoss mica dominante. Trata-se de uma doena progressiva e degenerativa, que ocorre pela deposio insidiosa da proteína TTR no espao extracelular com o espectro fenotípico amplo.² Na ATTRh, foco dessa pesquisa, os portadores da variante genética podem evoluir durante anos de forma assintomática. Uma parcela apresenta-se com sua forma neurológica, a Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) ou um fenótipo cardiológico, a cardiomiopatia por ATTR (CM ATTR). Outros, no entanto, manifestam-se através de um fenótipo misto de envolvimento cardíaco e do sistema nervoso periférico e aut nomo.^{3,4}

O acometimento do sistema cardiovascular pode manifestar-se como uma cardiomiopatia restritiva com sinais e sintomas de uma clássica insuficiência cardíaca (IC) com ou sem frao de ejeo reduzida.^{1-3,5,6} Bloqueios atrioventriculares, bloqueios de ramo, arritmias atriais e ventriculares, aumento dos átrios e "hipertrofia" ventricular esquerda e, menos frequentemente direita, são as principais manifestaes clínicas. Até recentemente esta entidade clínica não possuía tratamento farmacológico específico, o que inexoravelmente levava estes pacientes a um prognóstico muito desfavorável.¹⁻³

Em um artigo publicado em 2018 e em 2021 (sua extensão), ficou demonstrada a eficácia e segurana da droga tafamidis, um estabilizador da proteína TTR, com relevante tamanho de efeito em reduzir mortalidade total e de hospitalizaes por IC associado   Amiloidose Cardíaca (AC).⁵ O envolvimento cardíaco   o principal marcador de mal prognóstico com sobrevida média de 2-4 anos se não tratado.¹⁻³ Dessa forma, a identificao precoce da infiltrao amiloide no miocárdio, com posterior acompanhamento clínico rigoroso, e foco na vigilância para o surgimento de sinais e sintomas se justifica na atualidade. Ferramentas acuradas para este fim ainda não estão estabelecidas na literatura e, diante dessa lacuna no conhecimento atual, desenvolvemos esta pesquisa. O seu objetivo primário foi o de avaliar a prevalência do envolvimento cardíaco subclínico em uma amostra de pacientes portadores da variante genética no gene TTR, com base no PYP e pela análise do strain miocárdico. Comparar os achados entre o PYP e o strain, avaliar a associao entre PAF e o envolvimento cardiológico subclínico e analisar se há associao entre alguma variante genética específica e a deteco de envolvimento cardíaco, foram então definidos como sendo os objetivos secundários.

Métodos

Estudo descritivo e analítico, corte transversal conduzido em um centro especializado em tratamento de ATTR na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), em Salvador – Bahia – Brasil. O estudo foi aprovado pelo comit  de  tica em pesquisa da EBMSP, cumprindo os pré-requisitos

das leis nacionais (Resoluo 466/2012) e internacionais para conduo de pesquisa em seres humanos. Todos os participantes leram, concordaram e assinaram o TCLE específico do estudo.

Desenho de estudo

Amostra de conveniência onde todos os participantes do estudo eram acompanhados no ambulatório de doenas raras da EBMSP, com diagnóstico de PAF ou por serem familiares do caso  ndice da forma neurológica da doena. A realizao da pesquisa da variante genética da TTR a partir da coleta de saliva era uma opo pessoal e livre, oferecida aos maiores de 18 anos, realizada após aconselhamento genético e com disponibilidade de suporte psicológico gratuito. O diagnóstico de PAF era realizado por dois neurologistas com expertise em PAF, a partir da história clínica, história familiar de PAF, exame físico, utilizao da eletroneuromiografia e biópsia de glândula salivar, quando indicada.

Pacientes

Os participantes elegíveis para a pesquisa foram aqueles com PAF e os carreadores da variante do gene TTR, ambos os grupos assintomáticos do ponto de vista cardiovascular.

Crêterios de inclusão

Pacientes maiores de 18 anos, assintomáticos do ponto de vista cardiovascular e com a variante do gene da TTR identificados pela da análise do DNA da saliva.

Crêterios de exclusão

Pacientes ao ecocardiograma com dilatao atrial, remodelamento concêntrico, hipertrofia ventricular ou disfuno sistólica do ventrículo esquerdo, definida como frao de ejeo (FEVE) $\leq 50\%$ pelo método de Simpson, foram excluídos. Não foram elegíveis também aqueles com disfuno diastólica do ventrículo esquerdo (maior do que grau I), janelas acústicas ecocardiográficas inadequadas, presena de bloqueio atrioventricular (BAV), bloqueio do ramo direito (BRD), bloqueio do ramo esquerdo (BRE), sobrecarga de câmaras, fibrilao atrial (FA) ao eletrocardiograma (ECG) de repouso e gestantes ou com suspeita de gravidez.

Todos passaram por uma consulta clínica prévia, preenchimento de uma ficha com dados antropométricos, demográficos, clínicos e caracterizao das respectivas variantes genéticas. Após revisados quanto aos cr terios de inclusão e exclusão, os pacientes eram encaminhados para a realizao da cintilografia com PYP e o ecocardiograma com *strain*. Quarenta e dois potenciais candidatos a participar da pesquisa foram inicialmente submetidos a uma triagem por meio de revisão de prontuário quanto a sintomas cardiovasculares. Após isso, eram submetidos   realizao de um ECG de repouso de 12 derivaes e a um ecocardiograma transtorácico. Dos candidatos avaliados, 19 foram excluídos por serem sintomáticos, por possuirem achados no ECG de repouso ou limitaes de janelas acústicas ao ecocardiograma transtorácico (Figura 1).

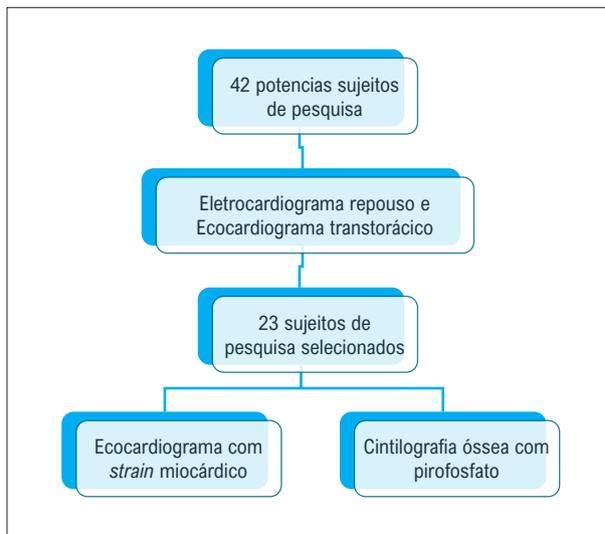


Figura 1 – Fluxograma da seleção da amostra.

Após isso, em um segundo dia, eram encaminhados para a realização do ecocardiograma com *speckle tracking* e para a cintilografia miocárdica com PYP.

Protocolo da Cintilografia com pirofosfato (PYP)

Os participantes foram submetidos à cintilografia com PYP utilizando o equipamento da Siemens (*Symbia Evo Excel*) e seguindo-se os protocolos internacionais de investigação da AC.^{7,8} As imagens planares do tórax em projeções anterior e lateral esquerda eram adquiridas uma e três horas após administração venosa de 20mCi de PYP^{99m}Tc, seguidas de imagens tomográficas (SPECT) do miocárdio para afastar a presença de pool sanguíneo. As regiões de interesse foram definidas sobre a projeção do Coração (C) e no Hemitórax Contralateral (CL) para determinação da relação C/CL. Os critérios de positividade foram assim definidos: grau de captação do coração em relação aos arcos costais maior ou igual a 2 e/ou relação C/CL $\geq 1,5$ na primeira hora ou $\geq 1,3$ na terceira hora.⁷⁻¹¹

Protocolo do Ecocardiograma com *speckle tracking*

Os exames ecocardiográficos eram realizados em equipamento portátil da Philips, modelo CX 50, versão 5.0.2, sistema iE33 (*Phillips Medical Systems*), equipado com uma sonda setorial S 4-2. As imagens foram adquiridas por um investigador com experiência na realização da metodologia de avaliação da deformidade miocárdica (*strain*) de forma cega em relação aos resultados da cintilografia. Foi utilizada a quantificação automatizada de movimento cardíaco (aCMQ - *Automated Cardiac Motion Quantification*) e a ferramenta QLAB do aparelho CX 50 para calcular a deformação longitudinal global do ventrículo esquerdo. A aquisição e interpretação das imagens seguiram as recomendações da *American Society of Echocardiography*.¹² As janelas de duas câmaras, três câmaras e quatro câmaras foram usadas para medir o *strain* global longitudinal (SGL) e avaliar a presença ou

não da imagem conhecida como *apical sparing*. O valor considerado normal para o SGL foi de $\geq -18\%$.^{12,13}

Envolvimento cardíaco subclínico

Envolvimento subclínico foi definido por: escore visual (semi-quantitativo) ≥ 2 e/ou relação C/CL $\geq 1,5$ em 1 hora ou $\geq 1,3$ na terceira após a infusão do radiotraçador (escore quantitativo) e/ou SGL $\leq -17\%$ pelo ecocardiograma transtorácico.

Análise estatística

Os dados foram coletados e tabulados. O programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 25.0 (IBM) foi usado para as análises. As variáveis categóricas foram descritas por percentual (proporção) e as variáveis contínuas por mediana e intervalo interquartil (não paramétricas). Dados categóricos foram comparados pelo teste Exato de Fisher e os contínuos pelo Mann Whitney (não paramétricas). O teste de Shapiro-Wilk foi usado para verificar a normalidade da distribuição dos dados. Uma curva ROC foi utilizada para comparar a acurácia diagnóstica entre uma variável numérica e uma categórica. Um valor de $p < 0,05$ foi utilizado como parâmetro de significância estatística em todas as análises.

Resultados

A amostra consistiu em 23 participantes, todos assintomáticos do ponto de vista cardiovascular (Tabela 1).

Com base nos resultados da cintilografia com PYP e do ecocardiograma com *strain*, 14 participantes (60,9%) não demonstraram alterações nos exames cardiológicos. Nove (39,1%; 95%IC 29% - 49%) apresentaram critérios de envolvimento cardíaco, sendo seis (26%) com critério pelo *strain* isoladamente, um (4,3%) com PYP isoladamente e dois (8,7%) com alteração tanto ao PYP quanto ao *strain* (Figura 2).

A presença de *blood pool* foi constatada em três participantes (SPECT realizado na primeira e terceira horas após a injeção do PYP).

Não houve associação entre ter PAF e ser um carreador assintomático quando se avaliou a presença ou não de envolvimento cardíaco pelo ecocardiograma com *strain* ou pela cintilografia com PYP ($p = 0,19$). Dentre os 14 carreadores assintomáticos, quatro (17,4%) tinham evidências de envolvimento cardíaco pré-clínico, enquanto dentre os nove pacientes com PAF, cinco (21,7%) apresentavam achados sugestivos de comprometimento subclínico (Figura 3).

Não foi encontrada diferença na prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), dislipidemia (DLP) e tabagismo quando se comparou os pacientes com e sem *strain* reduzido (Tabela 2).

As variáveis determinantes da função diastólica (velocidade da onda E e A do Doppler mitral, relação onda E/A, onda e' do Doppler tecidual septal e lateral e valor médio da E/e') foram comparadas entre os pacientes com e sem *strain* reduzido (Tabela 2).

A única variável que diferiu de forma significativa entre os grupos foi a velocidade da onda e' septal do Doppler tecidual, com uma área abaixo da curva ROC de 0,80 (IC 95% 0,61 – 0,98; $p = 0,027$). Uma velocidade menor ou igual a 8,5 cm/s foi a que atingiu a melhor acurácia diagnóstica para prever a presença de um *strain* reduzido (Figura 4).

Tabela 1 – Características demográficas e ecocardiográficas dos participantes

Características	Tamanho amostral (n=23)
Idade (anos)	51 (IQ* 37-57)
Sexo, n� (%)	Feminino, 15 (65)
Raça, n� (%)	Parda, 12 (52,2)
	Negra, 7 (30,4)
	Branca, 4(17,4)
Tipo de muta�o, n� (%)	Val142Ile, 9 (43)
	Val50met, 8 (35)
	Ile127Val, 5 (22)
Portadores assintomáticos, n� (%)	14 (61)
PAF, n� (%)	9 (39,1)
HAS, n� (%)	9 (39,1)
DM, n� (%)	4 (17,4)
DLP, n� (%)	6 (26)
Tabagismo atual, n� (%)	2 (8,7)
Uso de tafamidis, n� (%)	8 (34,8)
FE (%)	69 (IQ 66 - 72)
Diâmetro diastólico do VE (mm)	44 (IQ 40 - 48)
Diâmetro sistólico do VE (mm)	27(IQ 26 - 30)
Septo interventricular (mm)	9 (IQ 8 - 10)
Parede posterior (mm)	8 (IQ 8 - 9)
�ndice de massa do VE (g/m²)	72 (IQ 62 - 81)
Volume atrial esquerdo (ml/m ²)	29 (IQ 26 - 31)
Velocidade da onda E mitral (cm/s)	80 (IQ 61 – 92)
Velocidade da onda A mitral (cm/s)	68 (IQ 59 – 80)
Rela�o E/A	1,0 (IQ 0,9 – 1,6)
Velocidade da onda e septal do Doppler tecidual (cm/s)	9,0 (IQ 8 – 10)
Velocidade da onda e lateral do Doppler tecidual (cm/s)	11 (IQ 10 – 12)
Rela�o E/e' média	8,1 (IQ 6,8 – 9,0)
Strain global longitudinal (%)	- 19 (IQ – 16% a – 20%)

*IQ: Intervalo interquartil; FAP: polineuropatia amiloidótica familiar; HAS: hipertensão arterial sist mica; DM: diabetes mellitus; DLP: dislipidemia; FE: fra o de eje o; VE: ventrículo esquerdo.

A associa o entre o tipo de variante genética e a presença de envolvimento card cio pr -clínico não foi encontrada (Figura 5), assim como não houve associa o entre o uso de tafamidis e um menor grau de envolvimento card cio ($p = 0,90$) (Figura 6).

Discussão

O envolvimento card cio subclínico foi verificado em 39% (n=9) do total dos participantes. Seis sujeitos da pesquisa apresentaram o valor do SGL alterado de forma isolada, dois preencheram os critérios cintilográficos e ecocardiográficos e um participante exclusivamente pelo critério do PYP (Figura Central). Em três participantes o *blood pool*, que   sabidamente uma das causas de falso-positivo,⁷⁻⁹ foi constatado após a realiza o do *SPECT*.

Quando se comparou a presença de envolvimento card cio entre os pacientes com PAF (n=5) e os portadores assintomáticos (n=4), não houve associa o ($p = 0,19$). Foram identificadas nessa pesquisa três tipos de variantes genéticas, uma delas classicamente mais relacionada ao polo card cio de manifesta o clínica (Val142Ile).^{3,14-16} Quando da análise destas variantes genéticas com a variável

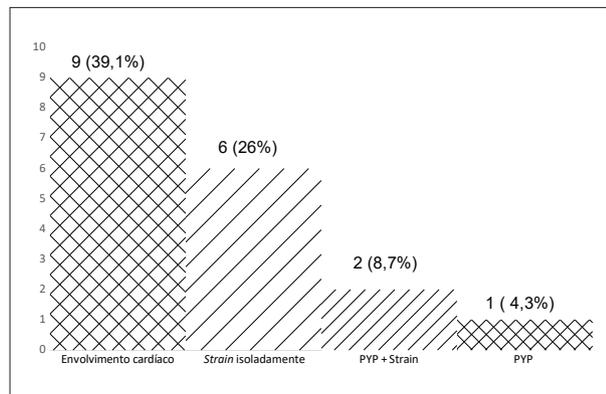


Figura 2 – Prevalência de envolvimento card cio subclínico por método diagnóstico: cintilografia com pirofosfato e ecocardiograma com strain.

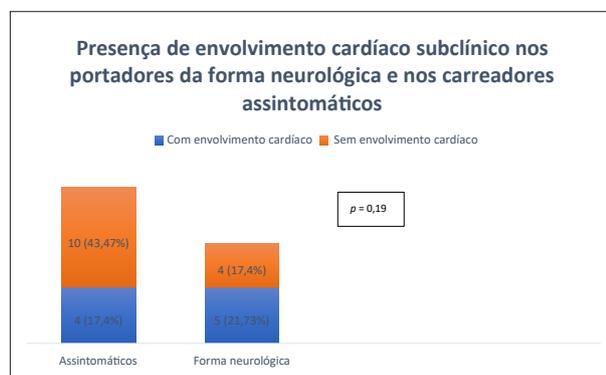


Figura 3 – Gráfico de barras representando a presença de envolvimento card cio nos assintomáticos e nos portadores de Polineuropatia Amiloidótica Familiar, teste exato de Fisher.

Tabela 2 – Características dos participantes por valor do strain global longitudinal (SGL)

Características	SGL ≥ -18%	SGL ≤ -17%	Valor de p
HAS, n° (%)	7 (43,8)	2 (25,0)	0,41
DM, n° (%)	4 (25,0)	0	0,27
DLP, n° (%)	6 (37,5)	0	0,12
Tabagismo ativo, n° (%)	2 (12,5)	0	0,5
*Parâmetros da função diastólica			
Volume do átrio esquerdo (mL/m ²)	29 (26-31)	29 (28-31)	0,62
Velocidade E (cm/s)	84,5 (64,2-97,2)	68,0 (61-86)	0,37
Velocidade A (cm/s)	67,5 (59-79,5)	69,0 (59-92)	0,82
Relação E/A	1,1 (0,96-1,77)	1,0 (0,87-1,19)	0,37
Velocidade da onda e' septal (cm/s)	9,0 (8,3-11)	8,0 (8-8)	0,027
Velocidade da onda e' lateral (cm/s)	11 (10-13,5)	10 (10-11)	0,10
Relação E/e' média	8,1 (6,8-9,0)	7,4(6,8-9,7)	0,99

*As variáveis da função diastólica foram descritas em mediana e intervalo interquartil; diferença entre os grupos foi analisada usando o teste exato de Fisher para as variáveis categóricas e o teste de Mann-Whitney para as contínuas; HAS: hipertensão arterial sistêmica, DM: Diabetes Mellitus; DLP: Dislipidemia.

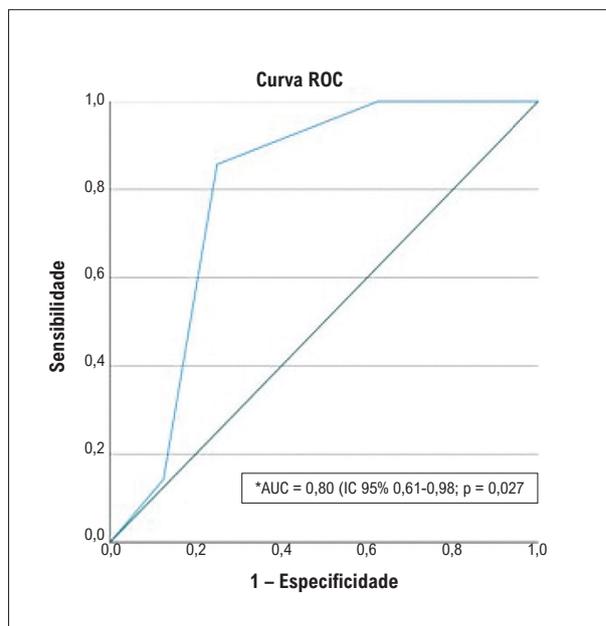


Figura 4 – Curva ROC representando a acurácia diagnóstica entre a velocidade da onda e'septal e strain miocárdico. *AUC: area under the curve; ROC: Receiver Operating Characteristic.

envolvimento cardíaco, não foi identificada diferença entre elas. O sexo feminino foi o mais prevalente (65%) na nossa amostragem; este achado pode ter alguma relevância, visto que classicamente a TTR variante ou hereditária envolve predominantemente o sexo masculino.^{3,17-20} O parâmetro ecocardiográfico da função diastólica que demonstrou associação positiva com *strain* miocárdico alterado foi a velocidade da onda e' septal do Doppler tecidual. O valor ≤ 8,5 cm/s foi o que atingiu a melhor acurácia, com uma área abaixo da curva ROC de 0,80 (IC 95% 0,61- 0,98) valor de p = 0,027. Este é um dado ainda exploratório, valendo destacar que < 7cm/s é considerado reduzido para a população em geral, mas pode sugerir que um valor ≤ 8,5cm/s da onda e' septal esteja associado a um envolvimento cardíaco pré-sintomático, podendo ser útil, por exemplo, para triagem de pacientes quando o *strain* não for disponível. Por ser uma medida ecocardiográfica feita de forma rotineira, rápida e fácil, acreditamos que esta informação possa ter, em um futuro próximo, potencial aplicabilidade prática.

Nesta amostra não houve diferença na prevalência de HAS, DM, DLP e tabagismo, quando se comparou os pacientes com e sem *strain* reduzido. Não houve associação entre o tipo de variante genética e a presença de envolvimento cardíaco pré-clínico, assim como não houve associação entre o uso de tafamidis 20mg/dia e uma menor prevalência de envolvimento cardíaco (37,5% versus 40,0%, p = 0,90). É importante ressaltar que o período de uso de Tafamidis foi de apenas 6 meses, podendo não representar um tempo adequado para a demonstração de algum benefício do ponto de vista cardiovascular.

Dentre os critérios pré-estabelecidos para a identificação do envolvimento miocárdico subclínico, o valor do SGL foi o parâmetro mais comumente alterado, no entanto a imagem clássica em AC conhecida como *apical sparing* não foi vista em nenhum dos sujeitos da pesquisa.

A ecocardiografia com *strain* é sabidamente um método sensível para o diagnóstico de acometimento cardíaco pré-clínico.¹³ A técnica alicerça-se como ferramenta de análise da função sistólica, notadamente em cardio-oncologia,¹⁴ porém com dados menos robustos em AC-ATTR.^{2,3} Estudos da literatura vem tentando demonstrar a importância do diagnóstico precoce na AC utilizando-se o próprio *strain* longitudinal e o circunferencial, além da cintilografia com marcadores ósseos e a ressonância cardíaca pelo mapa T1 e pelo volume extracelular.^{1,2}

A história natural dos portadores assintomáticos da variante genética da TTR e daqueles com a forma "exclusivamente" neurológica ainda não está completamente definida.¹ Tipos de variantes genéticas, graus de penetrância, expressividade e fatores ambientais interagem ativamente nesse processo.^{1,2} O exame não invasivo mais sensível para a pesquisa de envolvimento subclínico é um campo com opiniões divergentes, de certa forma ainda incerto e conseqüentemente de intensa pesquisa e interesse. Biomarcadores como troponina e BNP, eletrocardiograma de repouso e ecocardiograma convencional são ferramentas pouco acuradas nesse perfil de pacientes.^{1,2,15} Em estudo publicado recentemente utilizou-se a dosagem da proteína

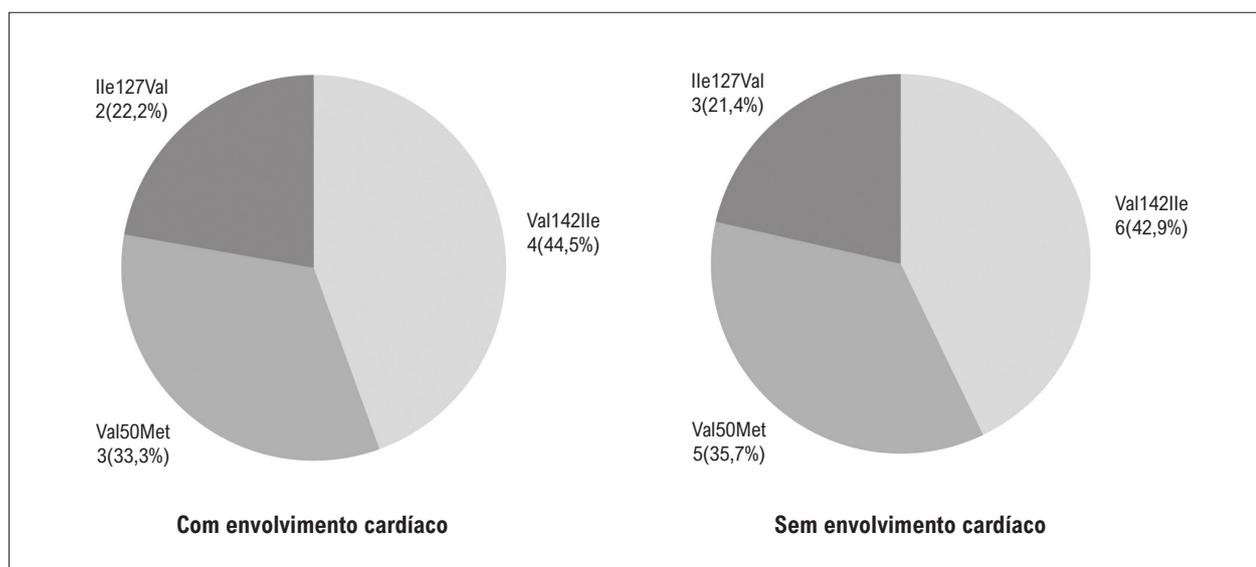


Figura 5 – Distribui o das variantes genéticas nos pacientes com envolvimento card ico e sem envolvimento card ico. Teste Exato de Fischer.

ligada ao retinol 4 (RBP4 – *retinol binding protein 4*) e a dosagem sérica da TTR mal dobrada, na tentativa de discriminar o “doente” subclínico.¹ Já Quarta et al.¹⁶ demonstraram que existiam altera es ecocardiográficas mais prevalentes nos carreadores da variante genética Val142Ile, como aumento da espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo, rela o E/e’ e anormalidade do valor do SGL.¹⁶ Sinha et al.,¹⁷ em 2020, mostraram um valor do *strain* circunferencial sistólico reduzido nos portadores da variante genética Val142Ile em rela o aos controles. No entanto, ambos os estudos tiveram com importantes limita es a não realiza o de outras modalidades para o diagnóstico desse comprometimento subclínico, como por exemplo biópsia, ressonância card ica ou cintilografia com PYP.^{16,17} Em 2017, Haq et al.¹⁸ avaliaram 40 pacientes, com objetivo de determinar o valor do depósito de PYP como marcador muito precoce de depósito amiloide no cora o de indivíduos com genótipo positivo, mas sem IC. Além do PYP, foram realizadas a dosagem de troponina I e BNP e realizado o ecocardiograma transtorácico. Na análise dos 12 carreadores da variante genética, 10 (84%) tinham algum grau de capta o e sete casos (58%) demonstraram grau 2 ou 3 de capta o do PYP. A rela o C/CL nos assintomáticos foi 1,5 +/- 0,4 versus 1,2 +/- 0,1 nos com ICfEp não amiloide, com valor de $p=0,02$. Os autores concluíram que a capta o anormal de PYP pode ser a primeira manifesta o detectável dos carreadores assintomáticos, antes mesmo dos biomarcadores, do eletrocardiograma e ecocardiograma. Nesta publica o, a ressonância card ica e o ecocardiograma com *strain* não foram analisados.¹⁸

Em nossa pesquisa, tanto o PYP quanto o *strain* foram realizados, sendo então, talvez, uma abordagem mais acurada em rela o as publica es anteriores. Dada a praticidade, segurança e não necessidade da utiliza o de radia o no exame ecocardiográfico com *strain*, a proposta de inserir este procedimento no diagnóstico dos

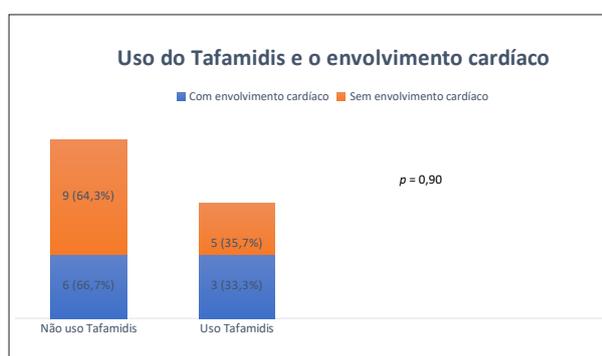


Figura 6 – Frequência da presença de envolvimento card ico em pacientes com e sem uso de tafamidis. Teste Exato de Fischer.

assintomáticos do ponto de vista cardiovascular, parecem promissora. Apesar do PYP ter sido positivo em três participantes, a redu o do SGL foi mais comumente observada. Estes dados agregam novas informa es a respeito da utilidade e relevância do *strain* miocárdico no manejo desse grupo de pacientes, fazendo com que a deforma o miocárdica possa ser vista como mais uma, ou quem sabe, a mais sensível ferramenta no estudo das pessoas sem sintomas cardiovasculares manifestos.

  importante salientar também que em três pacientes completamente assintomáticos, com eletrocardiograma e ecocardiograma normais, a cintilografia com PYP mostrou-se alterada, sugerindo a existência de depósitos de material amiloide no cora o. Tomando como base a prática clínica atual, carreadores assintomáticos e até os com PAF não são investigados rotineiramente quanto   presença de deposi o de amiloide no miocárdio, o que possivelmente precisa ser revisto. Na nossa amostragem, no entanto, nos portadores de PAF, o envolvimento card ico subclínico concomitante não foi observado. Isto pode ser justificado pelo pouco tempo, na nossa

popula o, para que tenha ocorrido a infiltra o da proteína TTR no miocárdio, ou até mesmo porque trata-se de doenças distintas, o que vai de encontro a outros dados na literatura.¹⁸

  medida que mais se investiga, mais pessoas são diagnosticadas e mais familiares do caso  ndice apresentam-se nos consultórios médicos com suas angústias e questionamentos.^{1-4,19} Assim,   fundamental que tenhamos uma resposta de como segui-los e quais são os exames de *screening* mais sensíveis. Podemos dizer então que este estudo coloca-se na vanguarda deste tema.

Os portadores da variante genética da TTR estão sob risco de desenvolver em algum momento da vida um quadro de IC.¹⁻⁴ Comportamentos proativos, respaldados em ciência de boa qualidade podem modificar a história natural desta doença de curso progressivo e muitas vezes inexorável,^{1-4,19} e   justamente essa a nossa proposta e ponto de maior destaque.

Apresentamos aqui um trabalho que tem como perspectiva o potencial de ajudar a discriminar indivíduos efetivamente sem envolvimento miocárdico subclínico daqueles com algum grau de depósito amiloide no cora o. Com isso um acompanhamento mais regular e focado no aparecimento dos sinais e sintomas desta entidade clínica poderá ser instituído. No entanto, ainda hoje não sabemos com precisão qual o exame não invasivo mais sensível para diagnosticar esse envolvimento, e mais, diante dos resultados, qual a melhor conduta a ser seguida.¹⁻⁴ Apesar do grande avanço na consolida o do diagnóstico não invasivo da AC-ATTR,⁷⁻¹¹ o capítulo final da melhor abordagem quando estamos diante dos portadores assintomáticos ainda não foi devidamente escrito.¹⁻⁴ Estudos maiores devem ser realizados para que SGL e/ou a cintilografia com PYP possam se consolidar, assumindo uma posi o de protagonismo no fluxo diagnóstico dos carreadores assintomáticos e também naqueles com a forma neurológica da doença.

O ecocardiograma com *strain* necessita, assim como qualquer técnica ecocardiográfica, de uma adequada janela acústica, além de ser examinador e equipamento dependentes.^{12,13}   conhecida também e considerada um fator limitante do método e por conseqüente deste estudo, a sua variabilidade entre observadores e intraobservador,^{12,13} o que de certa forma reduz a precisão e a reproduzibilidade desta ferramenta. Apesar da experiência na realiza o do método, este procedimento foi realizado por um único ecocardiografista, o que pode ser considerado uma limita o em sua metodologia. O número de 23 participantes sinaliza para que tenhamos cuidado em rela o a extrapola es dos seus resultados finais. Em amostras pequenas, o acaso encontra-se muito mais presente e o risco de conclusões precipitadas estão intrinsecamente relacionadas ao erro tipo 1. Vale salientar que, apesar da limita o do número de participantes no estudo, a amiloidose por TTR   uma doença rara ou infrequente, gerando inerentes limita es amostrais.

Referências

1. Griffin JM, Rosenthal JL, Grodin JL, Maurer MS, Grogan M, Cheng RK. ATTR Amyloidosis: Current and Emerging Management Strategies: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC CardioOncol. 2021;3(4):488-505. doi: 10.1016/j.jacc.2021.06.006.
2. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Circ Heart Fail. 2019;12(9):e006075. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075.

Conclusão

Em uma amostra de pacientes portadores de variantes genéticas da TTR, assintomáticos do ponto de vista cardiovascular e com exames cardiológicos de triagem sem altera es, o envolvimento card ico subclínico foi frequente. A redu o do valor do SGL do ventrículo esquerdo foi o parâmetro mais comumente verificado. Não houve rela o entre a presença de PAF e o envolvimento card ico subclínico. O tipo de variante genética não se associou a um envolvimento card ico precoce e, na amostra estudada, o uso prévio de tafamidis não se associou com uma menor prevalência de envolvimento card ico subclínico.

Estudos maiores devem ser realizados para que o *strain* global e a cintilografia com PYP possam assumir uma posi o de protagonismo na investiga o diagnóstica dos carreadores assintomáticos e naqueles com a forma neurológica da doença.

Contribui o dos autores

Concep o e desenho da pesquisa: Silva TO, Darzé ES, Costa MM, Ritt LEF; Obten o de dados: Silva TO, José Junior L, Ximenes AAB; Análise e interpreta o dos dados: Silva TO, Darzé ES, José Junior L, Ximenes AAB, Fernandes F, Rocha MS, Noya-Rabelo MM, Ritt LEF; Análise estatística: Silva TO, Darzé ES, Fernandes F, Rocha MS, Noya-Rabelo MM, Ritt LEF; Reda o do manuscrito: Silva TO, Darzé ES, Fernandes F, Rocha MS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silva TO, Darzé ES, Costa MM, Fernandes F, Rocha MS, Noya-Rabelo MM, Ritt LEF.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vincula o acad mica

Este artigo   parte de disserta o de mestrado de Tonnison de Oliveira Silva pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Aprova o  tica e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comit  de  tica da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública sob o número de protocolo 28196619.0.0000.5544. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declara o de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

3. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2872-91. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.003.
4. Pinto MV, Barreira AA, Bulle AS, Freitas MRG, França MC Jr, Gondim FAA, et al. Brazilian Consensus for Diagnosis, Management and Treatment of Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(9):609-21. doi: 10.1590/0004-282X20180094.
5. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007-16. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.
6. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type Transthyretin Amyloidosis as a Cause of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehv338.
7. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 1 of 2-evidence Base and Standardized Methods of Imaging. *J Nucl Cardiol*. 2019;26(6):2065-123. doi: 10.1007/s12350-019-01760-6.
8. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 2 of 2-Diagnostic Criteria and Appropriate Utilization. *J Card Fail*. 2019;25(11):854-65. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.08.002.
9. Singh V, Falk R, Di Carli MF, Kijewski M, Rapezzi C, Dorbala S. State-of-the-art Radionuclide Imaging in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *J Nucl Cardiol*. 2019;26(1):158-73. doi: 10.1007/s12350-018-01552-4.
10. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using 99mTc-3,3'-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid Scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1076-84. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.073.
11. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612.
12. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a Common Standard for 2D Speckle Tracking Echocardiography: Consensus Document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(2):183-93. doi: 10.1016/j.echo.2014.11.003.
13. Potter E, Marwick TH. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(2 Pt 1):260-74. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.11.017.
14. Liu J, Banchs J, Mousavi N, Plana JC, Scherrer-Crosbie M, Thavendiranathan P, et al. Contemporary Role of Echocardiography for Clinical Decision Making in Patients During and After Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(8):1122-31. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.03.025.
15. Pagourelas ED, Mirea O, Duchenne J, Van Cleemput J, Delforge M, Bogaert J, et al. Echo Parameters for Differential Diagnosis in Cardiac Amyloidosis: A Head-to-Head Comparison of Deformation and Nondeformation Parameters. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3):e005588. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005588.
16. Quarta CC, Buxbaum JN, Shah AM, Falk RH, Claggett B, Kitzman DW, et al. The Amyloidogenic V122I Transthyretin Variant in Elderly Black Americans. *N Engl J Med*. 2015;372(1):21-9. doi: 10.1056/NEJMoa1404852.
17. Sinha A, Zheng Y, Nannini D, Qu Y, Hou L, Shah SJ, et al. Association of the V122I Transthyretin Amyloidosis Genetic Variant With Cardiac Structure and Function in Middle-aged Black Adults: Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *JAMA Cardiol*. 2020;6(6):1-5. doi: 10.1001/jamacardio.2020.6623.
18. Haq M, Pawar S, Berk JL, Miller EJ, Ruberg FL. Can 99mTc-Pyrophosphate Aid in Early Detection of Cardiac Involvement in Asymptomatic Variant TTR Amyloidosis? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(6):713-4. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.06.003.
19. Adams D, Koike H, Slama M, Coelho T. Hereditary Transthyretin Amyloidosis: A Model of Medical Progress for a Fatal Disease. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(7):387-404. doi: 10.1038/s41582-019-0210-4.
20. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2019;140(1):16-26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038169.

