UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

Programa de Pós-Graduação em Cardiologia

ASPECTOS ECOCARDIOGRÁFICOS EM PACIENTES COM POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR COM A MUTAÇÃO Val30Met: PADRÃO DA FUNÇÃO DIASTÓLICA

Amanda Cardoso Berensztejn

Orientadores:
Dr. Roberto Coury Pedrosa
Dra. Márcia Waddington Cruz
Dra. Martha Maria Turano Duarte

Rio de Janeiro, RJ
2014

ASPECTOS ECOCARDIOGRÁFICOS EM PACIENTES COM POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR COM A MUTAÇÃO Val30Met: PADRÃO DA FUNÇÃO DIASTÓLICA

Amanda Cardoso Berensztejn

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Edson Saad, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito final para obtenção do grau de Mestre em Cardiologia.

Orientadores:
Dr. Roberto Coury Pedrosa
Dra. Márcia Waddington Cruz
Dra. Martha Maria Turano Duarte

Rio de Janeiro, RJ
2014

Cardoso-Berensztejn, Amanda

Aspectos Ecocardiográficos em Pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar com a Mutação Val30Met: Padrão da Função Diastólica / Amanda Cardoso Berensztejn. - Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2014.

76.; 21 cm.

Orientadores: Roberto Coury Pedrosa, Márcia Waddington Cruz, Martha Maria Turano Duarte.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Clínica Médica (Cardiologia), 2014.

Referências bibliográficas: f.60-63.

1.Polineuropatia Amiloidótica Familiar com a Mutação Val30Met. 2. Ecocardiografia. 3.Série de casos. 4.Humanos. 6.Adultos. 7.Clínica Médica-Dissertação. 8.Cardiologia - Dissertação. I. Pedrosa, Roberto Coury. II. Cruz, Márcia Waddington. III. Duarte, Martha M. Turano. IV. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Pós-Graduação em Clínica Médica (Cardiologia). IV. Título.

ASPECTOS ECOCARDIOGRÁFICOS EM PACIENTES COM POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR COM A MUTAÇÃO Val30Met: PADRÃO DA FUNÇÃO DIASTÓLICA

Amanda Cardoso Berensztejn

Orientadores:
Dr. Roberto Coury Pedrosa
Dra. Márcia Waddington Cruz
Dra. Martha Maria Turano Duarte

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Edson Saad, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito final para obtenção do grau de Mestre em Cardiologia.

Rio de Janeiro, ___ de Março de 2014

Banca Examinadora:

_____
Prof. Dr. Aristarco Gonçalves de Siqueira Filho
Presidente da Ban

_____
Prof. Dr. Edison Ramos Migowski de Carvalho

_____
Prof. Dra. Ana Luisa Rocha Mallet

Rio de Janeiro, RJ
2014

DEDICATÓRIA

Aos portadores da Polineuropatia Amiloidótica Familiar e às suas famílias, que sobremaneira desafiam esta enfermidade com toda a sua força, perseverança e comprometimento com o melhor que a ciência lhes oferece a cada dia, todos os dias.
Por vocês e para vocês é este trabalho.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela Sua graça.

Ao meu orientador, estimado Prof. Roberto Coury Pedrosa, por seus ensinamentos, sua solicitude e acolhimento, seu exemplo de retidão e por ter acreditado nesta conquista, o que só comprova que a ciência é compensadora.

À minha orientadora Prof. Márcia Waddington Cruz, com quem tive o prazer de conviver durante esta jornada e com quem tanto aprendi, com sua excelência técnica e caráter inestimável e à sua equipe do CEPARM.

À minha orientadora Prof. Martha Maria Turano Duarte, por partilhar seus conhecimentos e disponibilizar-se em tantos momentos para meu socorro "ecocardiográfico" com sua competência e carinho.

Aos caros professores Aristarco Gonçalves Siqueira Filho e Glaucia Maria de Moraes Oliveira, exempláveis profissionais e pessoas, por toda orientação, incentivo e credibilidade no êxito deste estudo.

Ao prezado Prof. Basilio de Bragança Pereira e à Prof. Emilia Matos do Nascimento, por toda orientação estatística, suas recomendações e generosidade em cada etapa deste grande aprendizado, e ao Dr. Wilson Braz, por sua contribuição prévia, durante a elaboração deste estudo.

À Dra. Teresa Coelho, por sua receptividade e generosa atenção durante minha visita à Unidade Clínica de Paramiloidose, na cidade do Porto.

Aos professores Nelson de Albuquerque Souza e Silva e Lucia Helena Alvares Salis pelo exemplo de academicismo, sua dedicação aos alunos da Pós-graduação em Cardiologia e pelo estímulo à eterna busca do saber.

Aos membros da banca de qualificação e defesa, professores Edison Migowski de Carvalho, Aristarco Siqueira Filho e Ana Luisa Rocha Mallet por sua disponibilidade e suas imensuráveis contribuições científicas.

Aos meus pais Augusto e Lilian e meu irmão Guto, amores meus, por tanto, por sempre, e para sempre. Pela família que somos.

Aos meus amigos, que aqui se reconhecerão, por toda lealdade e bem-querer.

Ao meu querido tio, Prof. Alexandre Pinto Cardoso, por todo afeto, exemplo e incentivo à vida acadêmica.

À minha tia e madrinha, Eliane Tostes Cardoso, grande exemplo de amor e superação e por ser a minha grande torcedora.

Aos meus “pais substitutos”, porém com a honra de “titulares”, tios Celina e Antonio Cavaliere, por todo amor, apreciação e encorajamento.

Aos professores Marcelo Iório Garcia e Sergio Salles Xavier, pelo acolhimento e seus ensinamentos na ecocardiografia durante meu ingresso ao HUCFF.

Às queridas Ivaneide Souza, Aline Abreu e Heloise Mello, por seu carinho e amizade.

Aos funcionários do SME Cardiologia, por todo auxílio e receptividade, com os quais eu e nossos pacientes pudemos contar em todos os momentos.

Aos meus eternos professores Luiz Maurino Abreu, Manoel Maurício Chaves (*in memoriam*), Valentina Van Boekel, Lucy Kaner, Luiz Alfredo Lamy, Alfredo Sebastião, Pedro Paulo Noguères Sampaio, José Balli, Ilan Gottlieb, Ronaldo Leão, que ao longo dos anos me ajudaram a trilhar estes passos.

Ao professor Evandro César Vidal Osterne, que há uma década, com seu exemplo, me incentivou a este feito.

À Tatiana Abelin, Letícia Rocha, Fernanda Sardinha, Alessandra Ramos, Salomão Mansur, Perciliana Teixeira, Edimar Soares, Fernanda Bastos, Clarissa Thiers, Rafael e Miriam Diamante, Márcia Cavalcanti de C. Queiroz, Rodrigo Otávio Souza, Guili Pech, Michelle El-Khouri, Andrea Alencar, Cristina Almeida, Prof. Vania Silva, Bruno Wajsbrot, Ludmilla Vieitas, Pedro Loureiro, Eliane Santos, Gisele Rocha, Josiane Deodato, Evelyn Tribble, Maria Elena Cardenas, Noelia Mendiola, Joshua Bare, entre outras pessoas estimadas, por cada palavra, em cada momento, em que vocês edificaram sobre a minha vida.

“Há doenças piores que as doenças,
Há dores que não doem, nem na alma
Mas que são dolorosas mais que as outras.”

Fernando Pessoa

“Quando sou fraco é que sou forte.”

2 Coríntios 12:10

ABREVIATURAS E SIGLAS

Al19Asp	-	Alanina 19 asparagina
ATTR	-	Amiloidose ligada à transtirretina
ATTR	-	Transthyretin-related hereditary amyloidosis
AV	-	Atrioventricular
BAV	-	Bloqueio atrioventricular
BRE	-	Bloqueio de ramo esquerdo
CIC	-	Comissão de investigação científica
CCS	-	Centro de Ciências da Saúde
CEPARM	-	Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello
DD	-	Disfunção diastólica
DM	-	Diabetes mellitus
DPq	-	Divisão de Pesquisa
ECG	-	Eletrocardiograma
ECO	-	Ecocardiograma
EN	-	Rede de regularização elástica
EN	-	*Elastic net regularization*
FE	-	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HAS	-	Hipertensão arterial sistêmica
HUCFF	-	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
INDC	-	Instituto de Neurologia Deolindo Couto
LILACS	-	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	-	Literatura Internacional em Ciências da Saúde
NYHA	-	*New York Heart Association*
PAF	-	Polineuropatia amiloidótica familiar
PAF-I	-	Polineuropatia amiloidótica familiar tipo I
PND	-	*Polineuropathy disability score*
PP	-	Parede posterior do ventrículo esquerdo
SCIELO	-	*Scientific electronic library online*
SIV	-	Septo interventricular
TD	-	Tempo de desaceleração da onda E do fluxo mitral
THAOS	-	*The Transtyretin Amyloidosis Outcomes Survey*
TRIV	-	Tempo de relaxamento isovolumétrico
TTR 30 Met	-	Transtirretina mutada apresentando o aminoácido Metionina na posição 30
UFRJ	-	Universidade Federal do Rio de Janeiro
Val30Met	-	Valina 30 Metionina
Val122Ile	-	Valina 122 Isoleucina
VE	-	Ventrículo esquerdo
WD	-	*Walking Disability*

LISTA DE SÍMBOLOS

%	-	Por cento
mmHg	-	Milímetros de mercúrio
mL/m^2	-	Mililitros por metro quadrado
mm	-	Milímetros
cm	-	Centímetros
m/s	-	Metros por segundo
$L/min/m^2$	-	Litros por minuto por metro quadrado

LISTA DE FIGURAS

		Pág
Figura 1	Padrões de função diastólica ao fluxo mitral, ao fluxo mitral com manobra de Valsalva e ao Doppler tecidual	33
Figura 2	Fluxograma de inclusão dos pacientes do estudo.	36
Figura 3	Imagem ecocardiográfica ao modo bidimensional sincronizada ao eletrocardiograma, corte paraesternal longitudinal em que se observa aumento das espessuras do septo interventricular e da parede posterior do ventrículo esquerdo e hiperrenfrigência (aspecto granular) do miocárdio.	38
Figura 4	Padrão de Função Diastólica da População Estudada.	40
Figura 5	Mediana, intervalo interquartil e valores extremos do diâmetro sistólico do VE em pacientes com função diastólica normal e déficit de relaxamento.	41
Figura 6	Mediana, intervalo interquartil e valores extremos do diâmetro do AE em pacientes com função diastólica normal e déficit de relaxamento.	42
Figura 7	Mediana, intervalo interquartil e valores extremos do volume do AE em pacientes com função diastólica normal e déficit de relaxamento.	43
Figura 8	Árvore de classificação relacionando idade com a presença de disfunção diastólica (com exclusão do único paciente com disfunção diastólica grau II). Estão representados em preto os pacientes com função diastólica normal e em cinza os com disfunção diastólica	47
Figura 9	Análise intraobservador do volume atrial esquerdo	49
Figura 10	Análise intraobservador do volume atrial esquerdo	50
Figura 11	Análise interobservador do tempo de desaceleração	50
Figura 12	Análise intraobservador do tempo de desaceleração	51

LISTA DE TABELAS

		Pág.
Tabela 1	Características Clínicas da População Estudada	37
Tabela 2	As características ecocardiográficas – variáveis categóricas (população estudada)	39
Tabela 3	As características ecocardiográficas – variáveis contínuas (população estudada)	44
Tabela 4	Caracteristicas clinicas e ecocardiograficas dos pacientes com e sem disfunção diastolica.	45
Tabela 5	Desfecho Disfunção Diastólica	46

SUMÁRIO

	Pág.
1. INTRODUÇÃO	15
1.1. Revisão da Literatura	17
1.1.1. A polineuropatia amiloidótica familiar Val30Met	18
1.1.2. Ecocardiograma na amiloidose	20
2. JUSTIFICATIVA	25
3. OBJETIVOS	26
4. MÉTODOS E PACIENTES	27
4.1. Desenho do Estudo	27
4.2. Seleção dos Pacientes	27
4.2.1. Critérios de Inclusão	27
4.2.2. Critérios de Exclusão	27
4.3. Dinâmica do Estudo	28
4.3.1. Avaliação Clínica	28
4.3.2. Ecocardiografia	29
4.4. Definição das Variáveis de Interesse	30
4.4.1. Diagnóstico de amiloidose	30
4.4.2. Variáveis clínicas	31
4.4.3. Variáveis do ecocardiograma	32
4.5. Procedimento De Análise Dos Dados E Metodologia Estatística	33
5. ASPECTOS ÉTICOS	35
5.1. Conflitos de Interesses	35
6. RESULTADOS	36
6.1. Fluxograma Dos Pacientes	36
6.2. Características Clínicas	37
6.3. Aspectos Ecocardiográficos	38
6.4. Análise Multivariada	46
6.5. Relação Entre a Classificação Neurológica (Pnd) e Alteração no Ecocardio-grama	48
6.6 Análise da Concordância Intra e Interobservador do Cálculo de Volume Atrial Esquerdo e do Tempo de Desaceleração da Onda e do Fluxo Mitral	48
7. DISCUSSÃO	52
8. LIMITAÇÕES	56
9. RELEVÂNCIA CLÍNICA	58
10. CONCLUSÕES	59

	Pág.
REFEFÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
ANEXOS	64
ANEXO A - Ficha do Programa de Avaliação Cardiovascular de Portadores de Polineuropatia Amiloidótica Familiar Tipo I	64
ANEXO B - Ficha de Avaliação Ecocardiográfica	68
ANEXO C - Termo de Consentimento Livre Esclarecido	70
ANEXO D - Parecer do CEP	72

RESUMO

CARDOSO-BERENSZTEJN, Amanda. Aspectos Ecocardiográficos em Pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar com a Mutação Val30Met: Padrão da Função Diastólica. Rio de Janeiro, 2014. Dissertação (Mestrado em Cardiologia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014.

Fundamentos: A polineuropatia amiloidótica familiar Val30Met (PAF) é comumente manifesta como uma polineuropatia sensório-motora na população brasileira e acredita-se que a prevalência das manifestações cardiovasculares possa estar subestimada. A ecocardiografia pode aprimorar o diagnóstico de cardiomiopatia amiloidótica e potencialmente predizer os desfechos cardiovasculares.
Objetivos: Descrever os aspectos ecocardiográficos nesta população e relacionar seus achados com o estágio neurológico evolutivo de acordo com o escore PND (polyneuropathy disability score) modificado. **Métodos**: Estudos ecocardiográficos foram realizados em 42 pacientes com PAF, carreadores sintomáticos e assintomáticos da mutação Val30Met. Análise multivariada utilizando o modelo de regressão pelo método de rede de regularização elástica (elastic net regularization) foi usada para identificar as variáveis consideradas relevantes. A árvore de classificação foi a técnica estatística empregada para se detectar a relação entre as variáveis selecionadas (idade, sexo, disfunção diastólica, volume atrial esquerdo, espessura das paredes ventriculares septal e posterior, espessamento valvar e aparência granular do septo interventricular). A regressão logística foi aplicada para o desfecho estágio neurológico conforme o PND modificado e como variável explicativa, disfunção diastólica e seus graus. Para avaliar a confiabilidade das medidas quantitativas das variáveis ecocardiográficas (volume AE e tempo de desaceleração), a análise de concordância intraobservador e interobservador foi realizada utilizando-se o método de Luiz (Survival Agreement Plot). **Resultados**: As variáveis identificadas como relevantes pela regressão logística com rede de regularização elástica foram idade, sexo, volume atrial esquerdo, espessura das paredes ventriculares septal e posterior, espessamento valvar e aparência granular do septo interventricular. A árvore de classificação identificou como relevante somente a variável idade. Na presença de idade ≤40 anos, a probabilidade do paciente não ter disfunção diastólica é maior que 90%. O estágio neurológico PND não se correlacionou com as variáveis ecocardiográficas. Na aferição do volume atrial esquerdo houve uma concordância interobservador de 85% e intraobservador de 90%. Em relação ao tempo de desaceleração mitral da onda E do fluxo mitral, a concordância intraobservador e interobservador foi de 100%. **Conclusões**: Nesta população de pacientes com PAF Val30Met, o conhecimento de que a idade pode desempenhar um papel na predição da presença de disfunção diastólica pode contribuir para melhor estratificação dos pacientes e potencialmente predizer desfechos cardiovasculares.

Palavras-chave: polineuropatia amiloidótica, transtirretina, ecocardiograma

ABSTRACT

CARDOSO-BERENSZTEJN, Amanda. Aspectos Ecocardiográficos em Pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar com a Mutação Val30Met: Padrão da Função Diastólica. Rio de Janeiro, 2014. Dissertação (Mestrado em Cardiologia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014.

Background: Transthyretin-related hereditary amyloidosis (ATTR) is usually manifested as a sensorimotor polyneuropathy in the Brazilian population and it is believed that the prevalence of cardiovascular manifestations could be underdiagnosed. Echocardiography can improve the diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy and potentially predict cardiovascular outcomes. **Objective**: To describe the echocardiographic features of ATTR patients in this population and to correlate its findings with the neurological stage according to the modified polyneuropathy disability (PND) score. **Methods**: Echocardiographic studies were performed in 42 patients with ATTR, symptomatic and asymptomatic carriers of the mutation Val30Met. Multivariate analysis was applied using the regression model by the elastic net regularization method in order to identify the relevant variables. The classification tree was the statistical method employed to detect the relationship between the selected variables (age, gender, diastolic dysfunction, left atrial volume, left ventricular septal and posterior wall thickenesses, atrioventricular valve thickening and granular appearance of the ventricular septum). Logistic regression was applied for the outcome neurological stage according to the modified polyneuropathy disability score and diastolic dysfunction and its grades was used as the explainable variable. In order to assess the reliability of the echocardiographic quantitative measures (left ventricular atrial volume and deceleration time) the interobserver and intraobserver agreement analysis was performed using the Survival Agreement Plot. **Results**: The variables identified as important by the logistic regression with elastic net regularization were age, gender, left atrial volume, septal and posterior left ventricular wall thicknesses, atrioventricular valve thickening and granular appearance of the ventricular septum. The classification tree identified age as the only relevant variable. In patients ≤40 years of age, there is a 90% probability of not having diastolic dysfunction. The PND score was not related to the echocardiographic variables. The left atrial volume measurement presented an interobserver concordance of 85% and an intraobserver concordance of 90%. Regarding the Doppler-derived deceleration time of the E wave, the intraobserver and interobserver concordance was 100%. The PND score was not related to the echocardiographic variables. **Conclusions**: In this population of ATTR patients, the knowledge that age could play a role in predicting the presence of diastolic dysfunction may contribute to better stratification of subjects and potentially predict cardiovascular outcomes.

Keywords: amyloidotic polyneuropathy, transthyretin, echocardiogram.

1. INTRODUÇÃO

As amiloidoses sistêmicas constituem um grupo de doenças adquiridas ou hereditárias caracterizadas pelo depósito extracelular de proteínas fibrilares insolúveis denominadas amiloides, capazes de alterar as estruturas teciduais e o funcionamento de diversos órgãos. São classificadas conforme a composição protéica das fibrilas e as características clínicas da doença.

O amiloide pode se depositar sistemicamente ou em órgãos e tecidos determinados, caracterizando a forma localizada. A sua deposição é regulada pelo seu local de síntese, tamanho, carga e concentração da proteína precursora, bem como pelas propriedades dos tecidos e órgãos-alvos. (Pettersson e Konttinen, 2010) As formas sistêmicas são classificadas de acordo com a proteína precursora (Hirschfield, 2004), como:

1. Amiloidose AL, Amiloidose Primária, originária de um distúrbio clonal da célula B;

2. Amiloidose AA, Amiloidose Secundária (proteína amiloide A sérica reagente de fase aguda);

3. Amiloidose Hereditária ou Familiar;

4. Amiloidose Senil (ligada à transtirretina selvagem);

5. Amiloidose relacionada à diálise (proteína precursora beta-2-microglobulina).

As amiloidoses hereditárias decorrem de mutações nas regiões codificadoras de diversas proteínas, como a transtirretina, cujas variantes são responsáveis pela polineuropatia familiar tipo I (amiloidose ligada à transtirretina), o fibrinogênio cadeia A-α, a apolipoproteína AI ou AII, lisozima, cistatina C e gelsolina. A amiloidoise ligada à transtirretina manifesta-se normalmente como uma neuropatia autonômica e periférica (Hirschfield, 2004).

Há três tipos principais de polineuropatias amiloidóticas familiares, definidas de acordo com o tipo de proteína precursora do amiloide: transtirretina, apoliproteína A-1 e gelsolina (Plante-Bordeneuve e Said, 2011).

Suas apresentações clínicas têm amplo espectro, desde um acometimento majoritariamente neuropático, predominante na mutação Val30Met a um perfil cardiológico, que predomina na mutação Val122Ile. No entanto, todas as mutações podem cursar com manifestações em diversos sistemas, incluindo gastrointestinais, nefrológicas e autonômicas em algum momento de sua evolução e de acordo com cada indivíduo.

A amiloidose ligada à transtirretina é uma doença rara no Brasil. Entretanto, dados do registro THAOS (Coelho, Maurer e Suhr, 2013) mostram um número crescente de casos diagnosticados (Cruz, 2012).

Acredita-se que a Polineuropatia Amiloidótica Familiar Val30Met com acometimento cardíaco seja pouco diagnosticada, principalmente na ausência de sinais e sintomas neurológicos, que são habitualmente mais evidentes.

O acometimento cardiovascular da Amiloidose Ligada à Transtirretina se dá por infiltração amiloide extracelular. Os depósitos amiloides ocorrem no sistema de condução, acarretando bloqueios de ramo, atrioventriculares e sinoatriais, nos átrios e ventrículos, válvulas e territórios perivasculares. O processo infiltrativo resulta em espessamento progressivo das paredes ventriculares e do septo interatrial (Falk, 2005). Não obstante, não há marcadores confiáveis para se inferir pacientes progredirão dos estágios iniciais da forma cardíaca para os mais avançados. Além disso, faltam preditores de eventos cardiovasculares aplicáveis a toda população com Amiloidose Ligada à Transtirretina.

A ecocardiografia pode melhorar o diagnóstico do acometimento cardíaco e fornecer novos índices com potenciais para predizer a progressão da doença ou a ocorrência de eventos cardiovasculares.

Atualmente, não existem relatos na literatura nacional sobre a prevalência do acometimento cardiovascular através de avaliações ecocardiográficas nos pacientes portadores da doença em questão.

Em recente tese de doutorado objetivou-se avaliar o comprometimento cardiovascular de pacientes com diagnóstico de Polineuropatia Amiloidótica Familiar Val30Met (Queiroz, 2014). Neste trabalho, foi estudada a presença de alterações do controle funcional autonômico vagal cardíaco, a frequência e complexidade das arritmias cardíacas, a presença de alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas de tais pacientes. O estudo demonstrou que o ecocardiograma, entre outros exames, contribuiu na discriminação dos pacientes conforme o grau de comprometimento neurológico expresso pelo PND modificado (Polyneuropathy Disability Score). Quando o ecocardiograma era considerado anormal, ou seja, na presença de alguma alteração possivelmente atribuível à amiloidose, a probabilidade de o paciente estar no grupo PND = zero era nula.

Como continuidade e sequência do trabalho citado acima, o objetivo deste estudo é descrever os aspectos ecocardiográficos com foco maior no padrão da função diastólica em pacientes portadores de polineuropatia amiloidótica familiar com a mutação Val30Met.

1.1. Revisão da Literatura

As seguintes bases de dados científicas foram utilizadas para a revisão bibliográfica, na seguinte sequência: MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SCIELO (Scientific Electronic Library Online), sem que houvesse definição temporal específica. Utilizou-se ainda a WEB OF SCIENCE e SCOPUS .

No MEDLINE usou-se no campo "Mesh terms" os vernáculos "amyloidosis, familial" e "cardiovascular" e no campo "All fields" "amyloidosis", "familial", "cardiovascular", "echocardiography" e "echocardiogram". Os filtros espécie (humanos) e língua (inglês, português e espanhol) foram aplicados.

No LILACS, procedeu-se da seguinte forma:

1. Utilizou-se o descritor de assunto "amiloidose familiar";

2. Em descritor de assunto, aplicou-se "neuropatias amilóides familiares";

3. Como títulos e operadores booleanos foram usados "amiloidose" OR "amiloidoses" AND "cardíaca" AND “ecocardiograma” AND “ecocardiografia” OR "cardíacas" OR "cardíacos".

Na WEB OF SCIENCE e na SCOPUS foram pesquisados os termos "cardiac amyloidosis" AND “transthyretin” AND “Val30Met”, AND “echocardiogram” sem definição temporal.

Na SCIELO, pesquisou no método integrado as palavras polineuropatia amiloidótica familiar Val30Met e ecocardiograma.

Incluiu-se alguns trabalhos referenciados por membros da equipe do ambulatório de Polineuropatia Amiloidótica Familiar do Serviço de Neurologia e do Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ.

1.1.1. A polineuropatia amiloidótica familiar Val30Met

As amiloidoses compreendem um grupo de doenças caracterizadas pelo depósito extracelular de proteínas fibrilares conhecidas como amiloide. O amiloide ao ser corado com o vermelho Congo apresenta birrefringência verde quando visualizado sob luz polarizada. (Falk e Dubrey, 2010). A deposição do amiloide altera as estruturas teciduais e acarreta alterações funcionais em diversos órgãos.

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar tipo I, também denominada Amiloidose Ligada à Transtirretina, é a mais comum dentre as amiloidoses hereditárias, de transmissão autossômica dominante (Benson, 2003). A transtirretina, previamente conhecida como pré-albumina, por sua migração mais próxima ao anodo que a albumina na eletroforese de proteínas plasmáticas, é sintetizada primariamente no fígado e em pequena quantidade no plexo coroide e na retina. Transporta tiroxina e retinol, juntamente à proteína ligante de retinol (Robbins, 1976). Seu gene é localizado no cromossomo 18.

A primeira descrição da Polineuropatia Amiloidótica Familiar foi realizada por Corino de Andrade, em 1952, em Póvoa de Varzim, norte de Portugal. A patologia então era reconhecida como a “Doença dos Pezinhos”, uma polineuropatia sensório-

motora de caráter ascendente. Diferentes fenótipos da amiloidose ligada à transtirretina foram descritos, com mais de 100 mutações. (Rapezzi *et al.*, 2010)

A mutação mais comumente observada e estudada mundialmente na amiloidose ligada à transtirretina é a Val30Met, em que ocorre a troca do aminoácido valina da posição 30 pelo aminoácido metionina. É a mutação mais prevalente em diversos focos no mundo, notoriamente em Portugal, no Japão e na Suécia (Ando, Nakamura e Araki, 2005). Portanto, é de grande importância o seu reconhecimento e estudo no Brasil em decorrência de sua colonização por portugueses. (Cruz, 2012)

As diferenças e similaridades regionais da Polineuropatia Amiloidótica Familiar no Brasil foram descritas em um trabalho recente, que também demonstrou as características clínicas e demográficas desta população incluída no estudo multicêntrico THAOS. O estudo mostra que tal grupo de pacientes possui as mesmas características apresentadas pela população portuguesa portadora de PAF tipo I. (Cruz, 2012)

Em estudo publicado por Bittencourt e colaboradores, o objetivo foi avaliar a expressão fenotípica da Polineuropatia Amiloidótica Familiar no Brasil e compará-la às características reportadas em coortes internacionais. Foram estudados 44 pacientes brasileiros, 27 mulheres, idade média de 36 anos (23-53) com Polineuropatia Amiloidótica Familiar e a mutação Val30Met. A maior parte dos pacientes apresentava sintomas de neuropatia periférica, com idade média de apresentação de 32 anos. Apresentação mais precoce da sintomatologia foi observada em pacientes do sexo masculino e em pacientes cujos pais eram portadores de amiloidose familiar, em pacientes respectivamente com progenitores sintomáticos e assintomáticos. A expressão fenotípica da PAF foi similar àquela reportada em Portugal, caracterizada por alta penetrância, início precoce, principalmente em pacientes do sexo masculino e naqueles com pais sintomáticos, e com maior sintomatologia de neuropatia periférica. (Bittencourt *et al.*, 2005)

1.1.2. Ecocardiograma na amiloidose

É sabido que o ecocardiograma fornece informações importantes para classificar os pacientes, auxiliar na conduta clínica e potencialmente predizer o prognóstico dos pacientes com a amiloidose independentemente de qual seja a sua forma. (Falk, 2005) Através dele, detectam-se alterações segmentares contráteis isoladas ou associadas à disfunção sistólica global do VE, disfunção diastólica do VE, espessamento valvar, bem como regurgitações e estenoses, disfunção sistólica do ventrículo direito (VD) e complicações tais como trombos intramurais.

A ecocardiografia tem apresentado papel fundamental na avaliação da função diastólica ventricular esquerda na amiloidose cardíaca. A diástole ventricular se inicia ao fechamento da válvula aórtica e inclui a queda das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo, enchimento rápido, diástase (em frequências cardíacas menores) e contração atrial. O aumento das pressões de enchimento é a principal consequência fisiológica da disfunção diastólica.

Em estudo publicado por Aouar e colaboradores foi descrita a relação entre o volume atrial esquerdo e disfunção diastólica em 500 casos de uma população brasileira. Observou-se que a disfunção diastólica contribui para o remodelamento atrial esquerdo. O volume atrial esquerdo indexado expressou a gravidade da disfunção diastólica, estando associado de forma independente com idade, hipertrofia ventricular esquerda, disfunção sistólica e aumento das pressões de enchimento do VE. (Aouar *et al.*, 2013)

A Amiloidose Ligada à Transtirretina é uma doença majoritariamente neurológica, contudo, sua apresentação fenotípica é heterogênea, variando desde um envolvimento neurológico exclusivo a casos esporádicos com manifestação estritamente cardiológica. (Rapezzi *et al.*, 2006)

Os achados ecocardiográficos ao modo bidimensional de amiloidose cardíaca foram primeiramente descritos por Siqueira-Filho e outros, em um estudo retrospectivo com a população de 28 pacientes com insuficiência cardíaca e amiloidose comprovada em biópsia. Observou-se em tais pacientes dimensões ventriculares esquerdas preservadas, espessamento do septo interventricular (88%), da parede posterior do ventrículo esquerdo (77%) e da parede anterior do ventrículo

direito (79%), redução do espessamento septal (96%) e da parede posterior (65%) e função ventricular esquerda reduzida (62%). Havia ainda aumento atrial esquerdo (50%), derrame pericárdico (58%), espessamento da musculatura papilar, espessamento valvar e alteração da ecogenicidade do miocárdio (brilho granular), presumivelmente pelo depósito amiloide. (Siqueira-Filho *et al.*, 1981)

A função sistólica ventricular esquerda na amiloidose com manifestações cardíacas permanece normal até estágios mais avançados da patologia. No entanto, a disfunção diastólica é a característica predominante da amiloidose cardíaca e pode ser avaliada através da ecocardiografia convencional e da Dopplerfluxometria. (Garcia-Pavia *et al.*, 2011)

Em 1989, Klein e outros foram os primeiros a descrever as características das pressões de enchimento em pacientes com amiloidose cardíaca através do fluxo mitral e das velocidades do fluxo venoso pulmonar utilizando-se o método Doppler. Observou-se que tais pacientes apresentavam diversos padrões de anormalidade da função diastólica. Em estágios iniciais, a espessura da parede ventricular encontrava-se levemente aumentada e havia um padrão de alteração do relaxamento ventricular (disfunção diastólica grau I). Em casos avançados, observava-se aumento expressivo da espessura das paredes ventriculares bem como um padrão de enchimento ventricular restritivo, caracterizado por um tempo de desaceleração reduzido, velocidades da onda E mitral elevadas e da onda A relativamente reduzida. (Klein *et al.*, 1989)

Aventou-se a possibilidade da presença da onda A reduzida estar associada ao enrijecimento miocárdico pela infiltração amiloide. Além disso, sugeriu-se que tais anormalidades estivessem relacionadas ao grau de infiltração amiloide como avaliado pela espessura ventricular.

Estudos do mesmo grupo (Klein *et al.*, 1990) revelaram que os fluxos ventriculares esquerdos avaliados ao método Doppler se deterioravam à medida que a doença avançava, seguindo os padrões de disfunção diastólica descritos, déficit de relaxamento ventricular, fluxo pseudonormal, padrão restritivo e restritivo fixo.

Klein e outros (1991) ainda demonstraram que os graus de disfunção diastólica podem ser indicadores prognósticos independentes importantes de

desfecho desfavorável na amiloidose cardíaca. Tais achados foram considerados úteis para modificação da terapêutica e assim melhorar a função diastólica cardíaca. Deve-se notar ainda a importância dos parâmetros Dopplerfluxométricos para a avaliação de pacientes candidatos ao transplante cardíaco. (Klein *et al.*, 1991)

Subsequentemente, Moyssakis e outros buscaram descrever as características ecocardiográficas de pacientes portadores de amiloidose primária, secundária e familiar através do acompanhamento consecutivo de 28 pacientes no período de 9 anos, recrutados por apresentarem sintomatologia cardiovascular, alterações eletrocardiográficas ou ecocardiográficas, com diagnóstico confirmado por biópsia. Observou-se que a ocorrência de disfunção sistólica ventricular esquerda, disfunção diastólica e disfunção ventricular direita eram mais pronunciadas em casos de amiloidose primária em comparação com amiloidose secundária e familiar, por razões incertas. (Moyssakis *et al.*, 1999) No entanto, tal fato poderia estar relacionado com o tipo e a quantidade de proteína infiltrando o miocárdio ou pela ocorrência de deposição amiloide na amiloidose familiar ocorrer em idades mais avançadas. (Plehn e Friedman, 1989)

Em discordância com tais achados, Dubrey e outros reportaram que o envolvimento cardíaco avaliado "através do ecocardiograma" é indistinguível na amiloidose primária em relação amiloidose familiar, embora a fração de encurtamento miocárdico fosse menor e a mortalidade cardíaca maior na amiloidose primária em comparação com a amiloidose familiar em tal estudo. (Dubrey *et al.*, 1997)

É sabido que a infiltração amiloide pode acarretar redução da contratilidade atrial esquerda. (Plehn, Southworth e Cornwell, 1992) Nesse contexto, Moyssakis e outros procederam com avaliação da função atrial esquerda em pacientes portadores de amiloidose primária e familiar, através da mensuração da mudança do volume atrial esquerdo. Foram incluídos 28 casos de amiloidose primária, 17 com amiloidose familiar e 25 controles normais, estudados através de ecocardiografia por modo M, bidimensional e por Dopplerfluxometria. Constatou-se que apesar do aumento similar do volume atrial esquerdo, a disfunção atrial esquerda era mais evidente na amiloidose primária que na amiloidose familiar. Os resultados são limitados, por alguns fatores, dentre eles a idade mais avançada na amiloidose

familiar e nos casos controle, a pressão diastólica ventricular esquerda não ter sido mensurada e não ter-se estudado o fluxo venoso pulmonar. (Moyssakis *et al.*, 2004)

A maioria dos estudos em amiloidose cardíaca utilizando os métodos ecocardiográficos convencionais incluiu pacientes em estágio avançado de acometimento cardíaco. Entretanto, com o ecocardiograma convencional bidimensional e com uso da Doppler fluxometria a detecção de envolvimento cardíaco precoce é difícil. A disfunção longitudinal miocárdica pode ser detectada em estágios precoces, mesmo em pacientes com exames ecocardiográficos convencionais dentro da normalidade. A função radial miocárdica preservada pode compensar a perda da função longitudinal. Assim sendo, o débito cardíaco se mantém preservado em tais estágios. Atualmente, a aplicação do Doppler tecidual, do “strain rate”, e do “spleckle-tracking” parecem ser promissores na avaliação inicial da função global e regional ventricular esquerda e direita em pacientes com amiloidose cardíaca. (Liu *et al.*, 2011)

Al-Zahrani e colaboradores compararam em um estudo as velocidades diastólicas do ventrículo esquerdo aferidas pelo Doppler colorido de 238 pacientes com amiloidose primária comprovada por biópsia e 39 pacientes-controle. Em relação aos controles, as velocidades diastólicas de pico precoces nos segmentos basais e médio-ventriculares eram significativamente mais baixas nos pacientes com amiloidose sistêmica e espessura miocárdica normal bem como naqueles com amiloidose cardíaca avançada. Entretanto, as velocidades diastólicas precoces de pico apicais permaneceram normais mesmo nos pacientes em estágio avançado de amiloidose cardíaca. Além disso, os valores médios aferidos da taxa de deformação (“strain rate”) diastólica de pico precoce e tardia nos 16 segmentos miocárdicos foram significativamente mais baixos nos indivíduos com amiloidose cardíaca avançada comparados aos controles normais. (Al-Zahrani *et al.*, 2009) Tais resultados corroboram a importância dos novos métodos ecocardiográficos na detecção de alteração cardíaca precoce na amiloidose.

A amiloidose ligada à transtirretina mutante (ATTRm) e parece estar associada com importante aumento da espessura miocárdica, mas com menos alterações hemodinâmicas evidenciadas ao ecocardiograma em relação aos outros tipos de amiloidose cardíaca. (Rapezzi *et al.*, 2013) Entretanto, a literatura sobre os

achados ecocardiográficos na amiloidose ligada à transtirretina com a mutação Val30Met são escassos, o que corrobora a importância de maior investigação neste grupo de pacientes.

2. JUSTIFICATIVA

No Brasil não há dados precisos sobre a frequência de acometimento cardíaco através da avaliação pelo ecocardiograma na Amiloidose Ligada à Transtirretina. Acredita-se que o mesmo seja pouco diagnosticado, podendo ser mais frequente do que se estima. Estudar a população em acompanhamento no CEPARM, que é um centro de referência nacional para ATTR, é de grande importância e bastante oportuno para tentar elucidar tal questão.

Esse estudo é importante para a definição de marcadores precoces de comprometimento cardíaco na Polineuropatia Amiloidótica Familiar Val30Met variante mais comum da atualmente denominada Amiloidose Ligada à Transtirretina (ATTR).

Ainda hoje faltam marcadores capazes de identificar quais pacientes portadores da forma cardíaca ou nas fases iniciais da doença têm maior risco de progredir para os estágios mais avançados com acometimento cardiovascular, o que caracteriza maior morbimortalidade.

Na era em que, em breve, o transplante hepático deixará de ser o único tratamento efetivo da ATTR em função do surgimento de fármacos específicos, o reconhecimento precoce de manifestações da doença é fundamental.

Estudos recentes demonstraram a eficácia de uma nova droga na estabilização da transtirretina mutada, impedindo sua agregação e depósito sob a forma de amilóide nos tecidos. (Coelho *et al.*, 2013) Esta droga está em processo de aprovação para sua comercialização no Brasil, já havendo sido liberada na Europa. Com o início precoce da terapêutica, pretender-se-á evitar a progressão da doença.

Todas estas informações permitirão a adoção de estratégias de intervenção em saúde que promovam melhora da qualidade de vida e redução da morbimortalidade com consequente benefício para os pacientes.

3. OBJETIVOS

1. Descrever os aspectos ecocardiográficos e sua prevalência em uma série de pacientes portadores de Polineuropatia Amiloidótica Familiar com a mutação Val30Met, inclusive naqueles ditos carreadores assintomáticos.

2. Descrever o padrão da função diastólica em uma série de pacientes portadores de Polineuropatia Amiloidótica Familiar com a mutação Val30Met, inclusive naqueles ditos carreadores assintomáticos.

3. Verificar a associação entre os dados ecocardiográficos e demográficos com o estágio evolutivo neurológico conforme o escore PND modificado (*Polyneuropathy Disability Score*).

4. MÉTODOS E PACIENTES

4.1. Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo tipo série de casos não selecionados.

4.2. Seleção dos Pacientes

Os pacientes avaliados para o estudo encontravam-se em acompanhamento no CEPARM. Eram oriundos de todo território nacional, por se tratar de um centro de referência e compareciam à consulta médica para avaliação neurológica, quando eram avaliados por médico cardiologista, com posterior encaminhamento à realização de estudo ecocardiográfico .

O Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (CEPARM) foi fundado em 22 de novembro de 1984 e seu nome dado em homenagem ao Prof. Antônio Rodrigues de Mello, ex-professor da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e médico do Instituto de Neurologia Deolindo Couto (INDC).

4.2.1. Critérios de Inclusão

Incluiu-se no estudo pacientes com diagnóstico da mutação da transtirretina Val30Met, com idade maior ou igual a 18 anos.

4.2.2. Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentavam pelo menos um dos seguintes critérios:

- Uso de medicação que tivesse como efeito adverso alteração cardiovascular;
- Pacientes com evidências clínicas de cardiomiopatia não-amiloidótica, confirmada com exames complementares como o ecocardiograma;

4.3. Dinâmica do Estudo

Durante a consulta de inclusão, explicou-se os objetivos do estudo, com descrição da propedêutica cardiológica que seria realizada e questionou-se se haveria o interesse de participação pelo paciente. O teste genético foi realizado no Laboratório Sonda, do Instituto de Bioquímica Médica, localizado no Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Para cada paciente incluído no estudo, utilizou-se a ficha do Programa de Avaliação Cardiovascular de Portadores de Polineuropatia Amiloidótica Familiar Val30Met (ANEXO A).

Os pacientes que possuíam necessidade de acompanhamento cardiológico foram absorvidos no ambulatório de Cardiologia do Dr. Roberto Coury Pedrosa (um dos orientadores do estudo).

Foi obtido o termo de consentimento livre e esclarecido de cada paciente no momento de sua inclusão no estudo (ANEXO C).

4.3.1. Avaliação Clínica

Além da anamnese detalhada, direcionada à presença de sintomas cardiovasculares e à detecção de outras patologias cardíacas concomitantes, também foi realizado exame físico em busca de sinais de comprometimento cardíaco e/ou autonômico por médica cardiologista, pesquisadora responsável por esse seguimento do estudo.

A avaliação cardiológica era realizada no mesmo dia da consulta neurológica. Na avaliação neurológica, realizada por um neurologista do grupo, foi utilizado o

escore de incapacidade em polineuropatia (PND) para classificar os pacientes de acordo com as alterações periféricas sensoriais e motoras. (Suhr *et al.*, 2008)

4.3.2. Ecocardiografia

A metodologia de realização dos laudos do ecocardiograma e registros de Doppler coloridos utilizado neste estudo foi sistematizada e executada de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia. (Lang *et al.*, 2006) A ficha utilizada para coleta de dados encontra-se no anexo (ANEXO B). Os exames foram realizados por um único examinador. O ecocardiógrafo utilizado é da marca Siemens, Acuson X300, transdutor linear P5-1. Os exames foram realizados sincronizados ao eletrocardiograma.

As medidas das espessuras do septo e da parede posterior do ventrículo esquerdo na diástole, dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo, dimensão sistólica do ventrículo esquerdo, diâmetro do átrio esquerdo e da aorta foram adquiridas pelo modo M ou bidimensional. A fração de ejeção foi calculada pelo método de Teichholz e colaboradores. (Teichholz *et al.*, 1976) Quando da presença de alterações segmentares, estabeleceu-se o uso do método de Simpson. (Lang *et al.*, 2006)

O volume atrial esquerdo foi calculado pelo método biplanar, tendo sido indexado à superfície corporal do paciente. A área do átrio direito bem como as medidas do diâmetro do trato de saída do ventrículo esquerdo e das dimensões do ventrículo direito (basal, médio e longitudinal) foram realizadas ao bidimensional. A velocidade de fluxo transmitral (ondas E, A e velocidade de desaceleração, e relação E/A) foram calculadas. Através do Doppler tecidual avaliou-se as velocidades de onda S’, E’ e A’ dos anéis septal e lateral mitrais, com obtenção da relação E/E’ (média dos anéis) e as medidas das ondas S’ e E’ do anel tricúspide.

Realizou-se a medida da excursão sistólica do anel tricúspide (TAPSE) como parâmetro de função sistólica do ventrículo direito. Foi avaliado o fluxo venoso pulmonar com mensuração das velocidades das ondas S’, D’, a’ e duração da onda a’ naqueles pacientes em que a janela ecocardiográfica demonstrou-se favorável.

As válvulas cardíacas foram avaliadas morfologicamente quanto à presença de degeneração e funcionalmente pela existência de lesões estenóticas ou regurgitações. Estimou-se a medida da pressão sistólica da artéria pulmonar pela velocidade do fluxo regurgitante tricuspídeo e pela dimensão e variação respiratória da veia cava inferior quanto à pressão atrial direita.

O volume do átrio esquerdo foi calculado nos ecocardiogramas realizados.

Os parâmetros hemodinâmicos avaliados foram débito cardíaco, índice cardíaco e volume de ejeção.

A confiabilidade das medidas foi avaliada através da concordância intraobservador e interobservador de uma amostra aleatória de 14 exames. Um segundo observador sem conhecimento dos dados ecocardiográficos e clínicos realizou a releitura das variáveis volume atrial esquerdo, medidas das ondas E e A do fluxo mitral, tempo de desaceleração da onda E do fluxo mitral medidas das velocidades ao Doppler tissular do anel mitral septal e lateral (ondas E’, A’, S’), gravadas durante a aquisição dos exames. Optou-se em demonstrar a concordância das variáveis volume atrial esquerdo e tempo de desaceleração da onda E do fluxo mitral.

4.4. Definição das Variáveis de Interesse

4.4.1. Diagnóstico de amiloidose

Conforme rotina de atendimento do CEPARM, o diagnóstico desses pacientes foi feito através de anamnese, incluindo detalhada história familiar e o teste genético com sequenciamento total do gene como maior definidor. Na presença da mutação, sem sintomas relacionados à doença, o paciente era considerado carreador assintomático. Quando havia sintomatologia, a biópsia de glândula salivar era realizada. (Ando *et al.*, 2013)

Cardiomiopatia amiloidótica foi definida pelo teste genético com a presença de mutação da transtirretina associado à evidência ecocardiográfica de amiloidose e considerando-se como critérios para a última a presença de espessura média da

parede do VE ≥12 mm e 2 ou mais dos seguintes: espessamento valvar homogêneo, espessura do septo interatrial, aspecto granular do septo interventricular e disfunção diastólica com padrão restritivo de enchimento do ventrículo esquerdo. (Rapezzi *et al.*, 2010)

4.4.2. Variáveis clínicas

As variáveis idade, sexo, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e tabagismo foram determinadas pela sua presença informada e documentada no prontuário. A idade foi definida considerando a data de nascimento registrada no prontuário.

- Alcoolismo – na presença de duas ou mais respostas positivas de um curto questionário CAGE; (Ewing, 1984)
- Insuficiência renal crônica – definido pelo clearence de Creatinina < 60 mL/min;
- Transplante hepático: pacientes submetidos ao transplante hepático como terapêutica de escolha;
- Uso de tafamidis: fármaco que atua na estabilização da transtirretina mutada, impedindo sua agregação e depósito sob a forma de amilóide nos tecidos;
- Cor de pele: branca, parda ou negra, auto-referida pelo paciente;
- Escore PND (polyneuropathy disability score) modificado, (Suhr *et al.*, 2008) escore utilizado para classificar os estágios evolutivos neurológicos:

0	Ausência de sintomas
I	Distúrbio sensorial nos pés, mas capaz de caminhar sem dificuldade
II	Alguma dificuldade em caminhar, mas pode caminhar sem ajuda
IIIa	Capaz de caminhar com uma bengala ou muleta
IIIb	Capaz de caminhar com duas muletas ou bengalas
IV	Confinado à cadeira de rodas ou acamado

4.4.3. Variáveis do ecocardiograma

O ecocardiograma foi considerado anormal quando da presença de pelo menos uma das seguintes alterações: espessura diastólica do septo interventricular ≥ 12 mm, espessura aumentada do septo interatrial, espessamento valvar atrioventricular aumentado, presença de ecogenicidade miocárdica ou brilho, disfunção sistólica, ou disfunção diastólica.

Disfunção sistólica ventricular esquerda: pacientes com fração de ejeção <55%.

Disfunção diastólica ventricular esquerda foi considerada presente diante de qualquer dos seguintes padrões:

- disfunção diastólica grau I: relação E/A < 0,8, tempo de desaceleração da onda E do fluxo mitral (TD) >200ms, tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) maior ou igual a 100ms, fluxo predominantemente sistólico ao fluxo venoso pulmonar (S>D), onda E' (media dos anéis) <8cm/s e relação E/e' <0,8.

- disfunção diastólica grau II (padrão pseudonormal): relação E/A entre 0,8 e 1,5 e decresce em 50% ou mais durante a manobra de Valsalva, relação E/e'entre 9 e 12 e a velocidade da onda e' <8cm/s. Ao fluxo pulmonar, a relação S/D, menor que 1.

- disfunção diastólica grau III (padrão restritivo): relação E/A maior ou igual a 2, TD <169ms, TRIV menor ou igual a 60ms, relação E/e'>13 (ou E/e'septal maior ou igual a 15 e E/e'lateral maior que 12).

Parâmetros hemodinâmicos: os parâmetros de normalidade usados foram os definidos para cada faixa etária e sexo pela Sociedade Americana de Ecocardiografia. (Lang *et al.*, 2006)

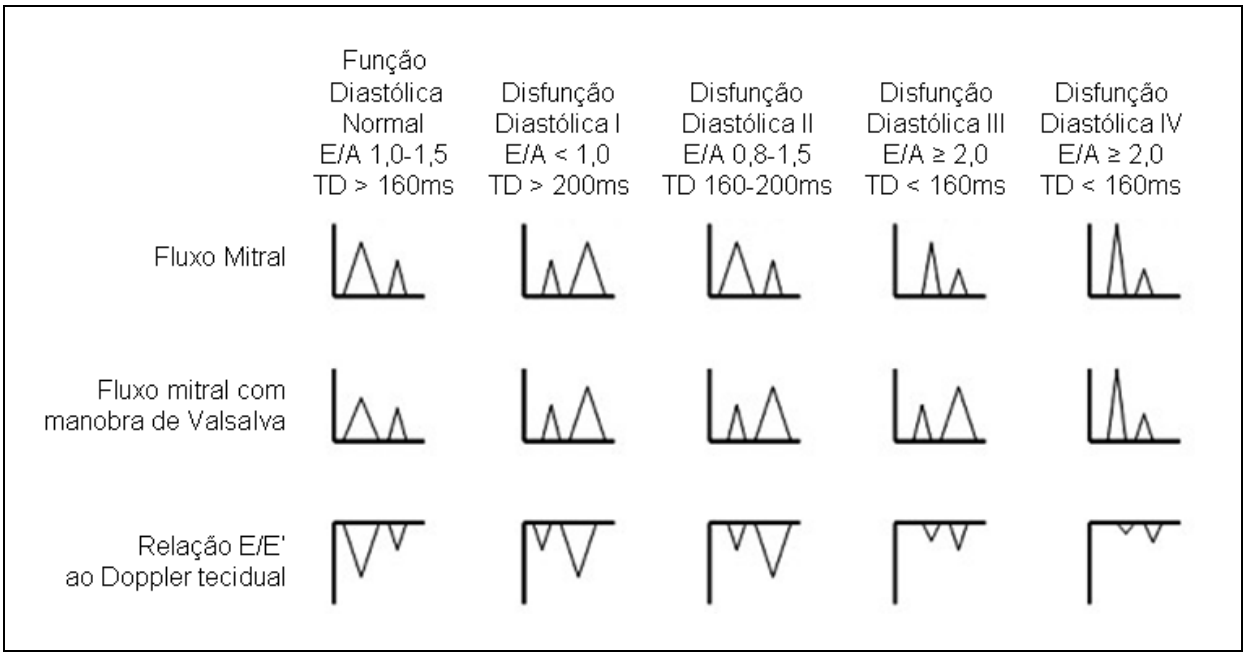

Figura 1. Padrões de função diastólica ao fluxo mitral, ao fluxo mitral com manobra de Valsalva e ao Doppler tecidual.

4.5. Procedimento de Análise dos Dados d Metodologia Estatística

Utilizou-se o software R (R Development Core Team, 2010) para as análises.

Segue-se a descrição das etapas de análise e os respectivos métodos estatísticos aplicados:

1. Dados numéricos foram expressos por média, desvio-padrão e mediana; e os dados categóricos por frequência (n) e percentual (%).

2. Para a seleção das variáveis consideradas relevantes foi utilizado o método "*elastic net regularization*", (EN) envolvendo todas as variáveis demográficas, clínicas e ecocardiográficas obtidas (idade, sexo, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, tabagismo, alcoolismo, insuficiência renal crônica, transplante hepático, uso de tafamidis, cor de pele, escore PND modificado (zero, I, II, ≥III), ecocardiograma anormal, espessura do septo interventricular, espessura da parede posterior de VE, volume átrio esquerdo, espessamento valvar, ecogenicidade, disfunção sistólica de VE, disfunção

diastólica de VE, volume átrio, debito cardíaco, volume sistólico). A EN é um método regulatório aplicado para seleção.

3. Na sequência foi aplicado a análise multivariada usando modelo de regressão logística como desfecho a variável escore PND modificado e como variáveis explicativas as demais variáveis selecionadas pela EN (idade, sexo, espessura do septo interventricular, espessura da parede posterior de VE, volume átrio esquerdo, espessamento valvar, ecogenicidade)

4. Novamente aplicou-se a análise multivariada usando modelo de regressão logística, como desfecho a variável disfunção diastólica e como variáveis explicativas, as demais variáveis selecionadas pela EN.

5. Com objetivo de identificar, de forma hierarquizada, as variáveis relevantes, aplicou-se a árvore de classificação considerando todas as variáveis selecionadas pela EN.

Para análise de concordância intra e interobservador do cálculo do volume do AE e do tempo de desaceleração da onda E do fluxo mitral foi utilizado o método de Luiz. (Luiz *et al.*, 2003) A concordância intra e interobservador foi realizada a partir de amostra aleatória de 14 estudos ecocardiográficos.

5. ASPECTOS ÉTICOS

É um estudo de série de casos não selecionados em que todas as intervenções diagnósticas e terapêuticas seguem as recomendações das diretrizes específicas para acompanhamento e tratamento das complicações da cardiomiopatia em geral. (Maron *et al.*, 2006)

O projeto do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do HUCFF-UFRJ atendendo às diretrizes nacionais e internacionais para pesquisa em seres humanos (Resolução n° 1996 do Conselho Nacional de Saúde), que regulamentam experimentos envolvendo pessoas (parecer CEP nº 295.532). A Dra. Amanda Cardoso Berensztejn foi a responsável pelo esclarecimento dos pacientes referente à inclusão dos mesmos no estudo. Todos os incluídos assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO C).

Todos os pacientes incluídos no presente projeto têm à sua disposição de forma absolutamente gratuita os testes diagnósticos e algumas medicações recomendadas pelas diretrizes para tratamento da cardiopatia em geral e suas complicações. O projeto conta ainda com a participação do Serviço Social do HUCFF-UFRJ que presta assistência aos pacientes sempre orientando no que refere aos seus direitos previdenciários e obtenção de passe livre nos transportes urbanos.

5.1. Conflitos de Interesses

A pesquisadora responsável pelo estudo não foi subvencionada. Não há nenhum interesse, particular ou financeiro, por parte da mesma na terapia estabelecida nos pacientes com amiloidose.

6. RESULTADOS

6.1. Fluxograma Dos Pacientes

Havia inicialmente 113 pacientes cadastrados no estudo, em acompanhamento no Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Melo (CEPARM), tendo 9 evoluído a óbito. Houve 16 perdas de seguimento e 88 foram incluídos como pacientes potenciais para avaliação cardiológica. Foram avaliados ecocardiograficamente 48 pacientes. Destes, 6 foram excluídos por: 1 por uso de acetato de goserelina (com possível efeito colateral insuficiência cardíaca), 1 por alcoolismo, 1 por história prévia de radioterapia, 2 por não apresentarem a mutação, e 1 por difícil avaliação ecocardiográfica por características da janela acústica, restando 42 pacientes (Figura 2).

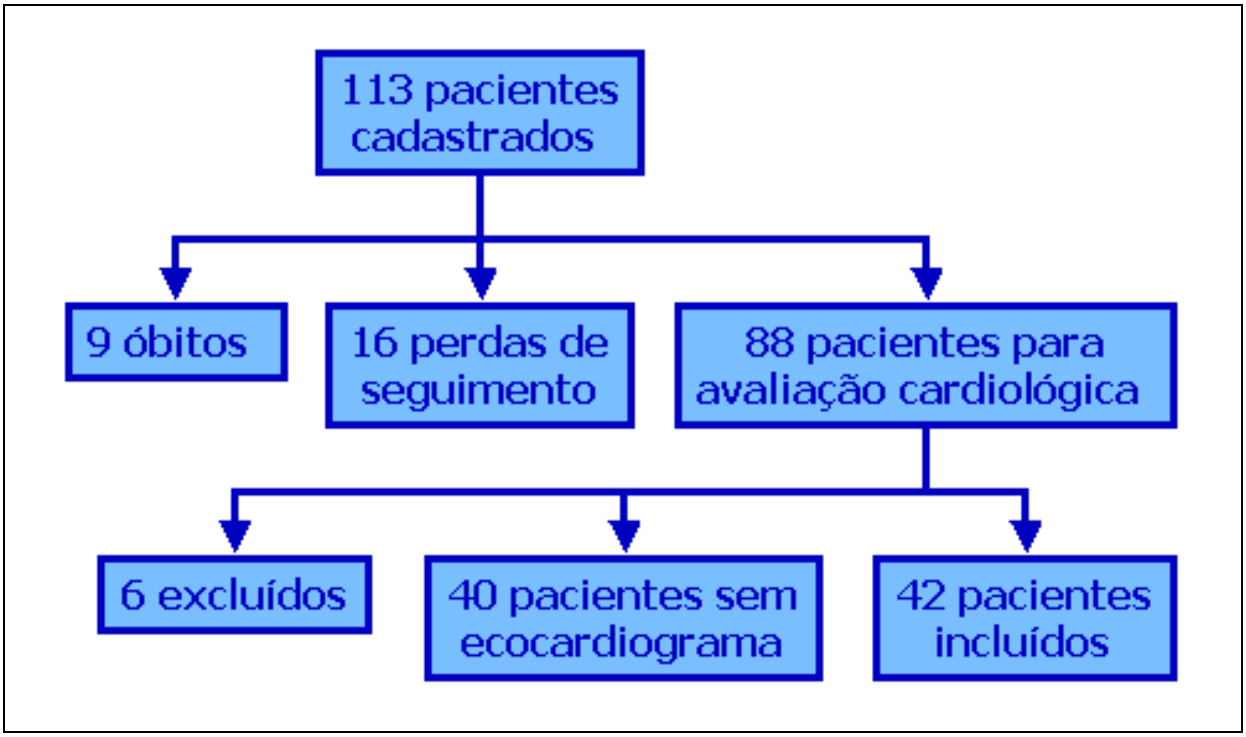

Figura 2. Fluxograma de inclusão dos pacientes do estudo.

Do grupo de 88 pacientes selecionados para avaliação cardiológica, 40 pacientes não realizaram o ecocardiograma. Trinta e seis destes por questões estratégicas. Em 2 casos, o impacto psicológico do diagnóstico da mutação foi a provável causa do não comparecimento à realização do ecocardiograma agendado. Os outros 2 pacientes não puderam comparecer por limitações do estágio neurológico da doença, um deles em estágio IIIb, outro, no estágio IV, tendo o último posteriormente evoluído a óbito.

6.2. Características Clínicas

Foram estudados 42 pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar Val30Met com idade de média de 40 ± 12 anos (18 a 72 anos), com leve predomínio do sexo feminino (57%), demais características na tabela 1. Em relação ao estágio evolutivo neurológico conforme o escore PND modificado, 45% eram carreadores assintomáticos da mutação (estagio zero); no estágio I: 14 pacientes (33%); estágio II: 4 pacientes (10%); estágio IIIa: 3 pacientes (7%) e estágio IIIb: 2 pacientes (5%).

Tabela 1. Características Clínicas da População Estudada

Variáveis	n (42)
Idade (média ± DP)	40,14 ± 11,96
Sexo, F (n, %)	24 (57%)
Carreadores Assintomáticos (n, %)	17 (40%)
Transplante Hepático (n, %)	8 (19%)
Uso de Tafamidis (n, %)	6 (14%)
Mutação Val30Met (n, %)	41 (98%)
HAS (n,%)	2 (5%)
DM (n, %)	1 (2%)
IRC (n, %)	2 (5%)
Cor de pele branca (n, %)	28 (67%)

Entre os 42 pacientes estudados, 5 (12%) apresentavam critérios para cardiomiopatia amiloidótica, Somente 1 (2%) paciente apresentava insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada Seu estudo ecocardiográfico (Figura 3) evidenciou função sistólica ventricular esquerda preservada, disfunção diastólica

grau I, relação E/E': 21 (indicando pressões de enchimento ventriculares esquerdas elevadas), aumento atrial esquerdo, aumento da espessura da septo interventricular e da parede posterior do ventrículo esquerdo, espessamento valvar homogêneo e aspecto granular miocárdico.

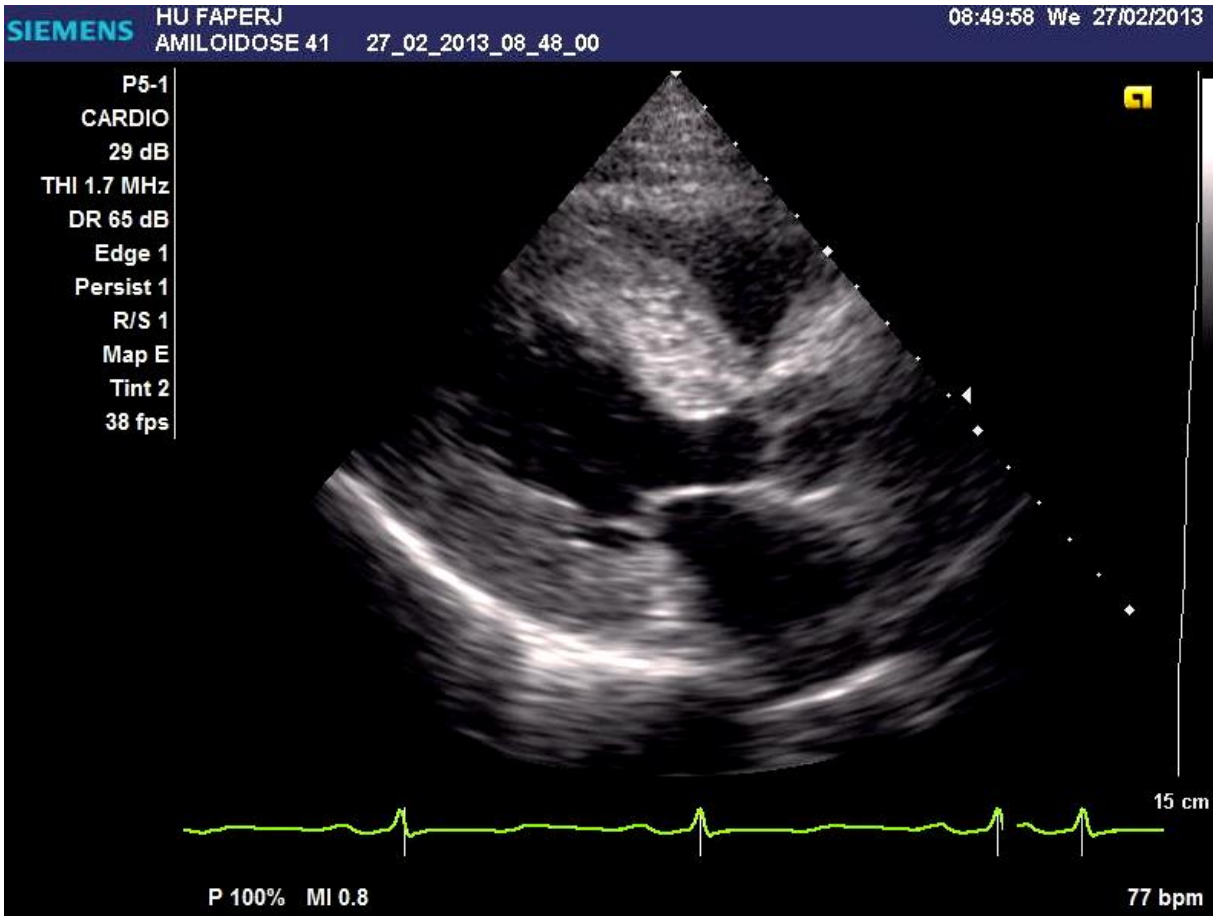

Figura 3. Imagem ecocardiográfica ao modo bidimensional sincronizada ao eletrocardiograma, corte paraesternal longitudinal em que se observa aumento das espessuras do septo interventricular e da parede posterior do ventrículo esquerdo e hiperrenfrigência (aspecto granular) do miocárdio.

6.3. Aspectos Ecocardiográficos

A maioria dos 42 pacientes (Tabela 2) apresentava ecocardiograma normal (88%), sendo que nenhum apresentava disfunção sistólica ventricular esquerda ou

direita, conforme os critérios previamente descritos (fração de ejeção de VE média de 71%).

Tabela 2. As características ecocardiográficas – variáveis categóricas (população estudada)

Caracteristicas	Número (%)
Ecocardiograma anormal	5 (12)
Função sistólica VE normal*	42 (100)
Disfunção diastólica grau I	10 (24%)
Disfunção diastólica grau II	1 (2,4%)
Espessamento valvar	5 (12%)
Ecogenicidade miocárdica aumentada	5 (12%)

*Avaliação objetiva ao bidimensional

Em relação aos padrões de função diastólica, o predomínio foi do padrão normal, com 31 pacientes (74%) incluídos nesta categoria (Figura 3). Alteração do relaxamento foi encontrada em 10 pacientes, padrão pseudonormal em apenas 1 paciente. Dentre os 10 pacientes com alteração do relaxamento, metade (5) eram carreadores assintomáticos da mutação Val30Met.

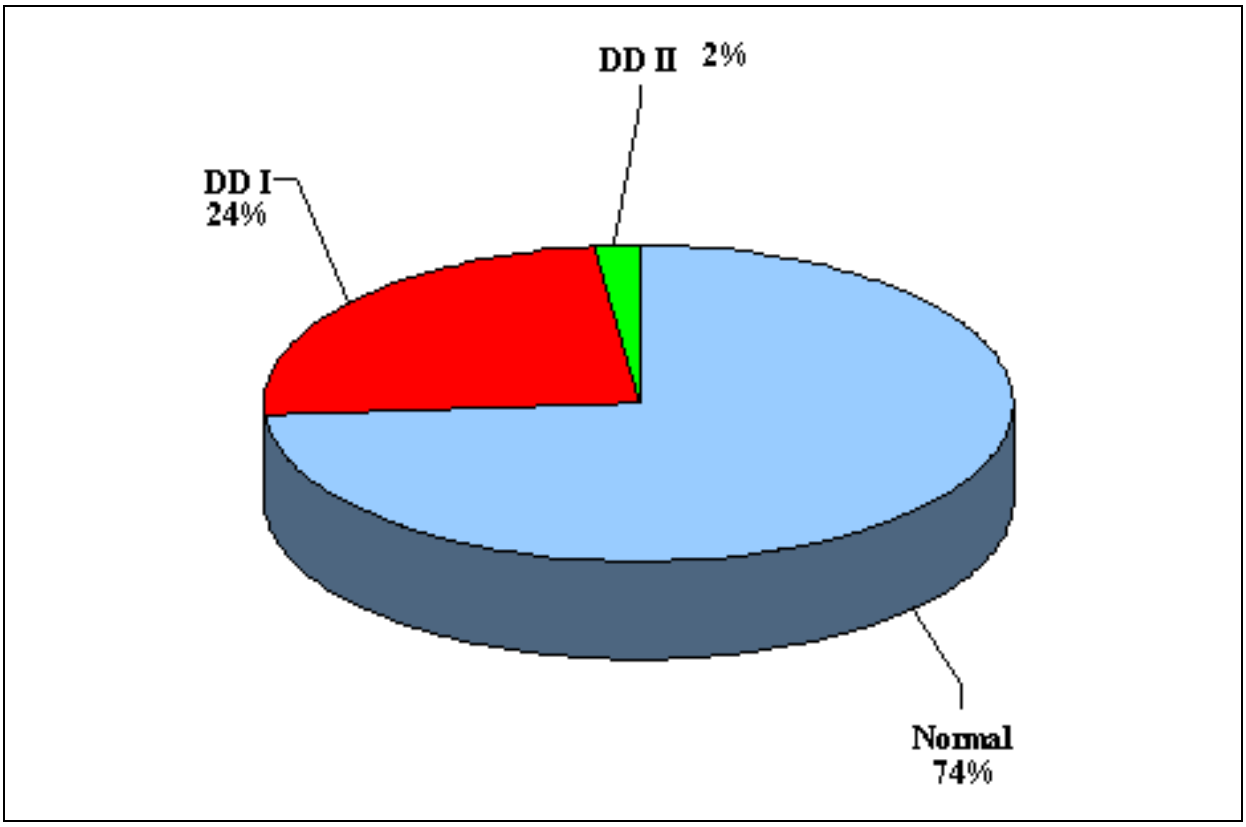

Figura 4. Padrão de Função Diastólica da População Estudada.

As figuras 5, 6 e 7, abaixo, demonstram a robustez do diagnóstico de disfunção diastólica nesta casuística.

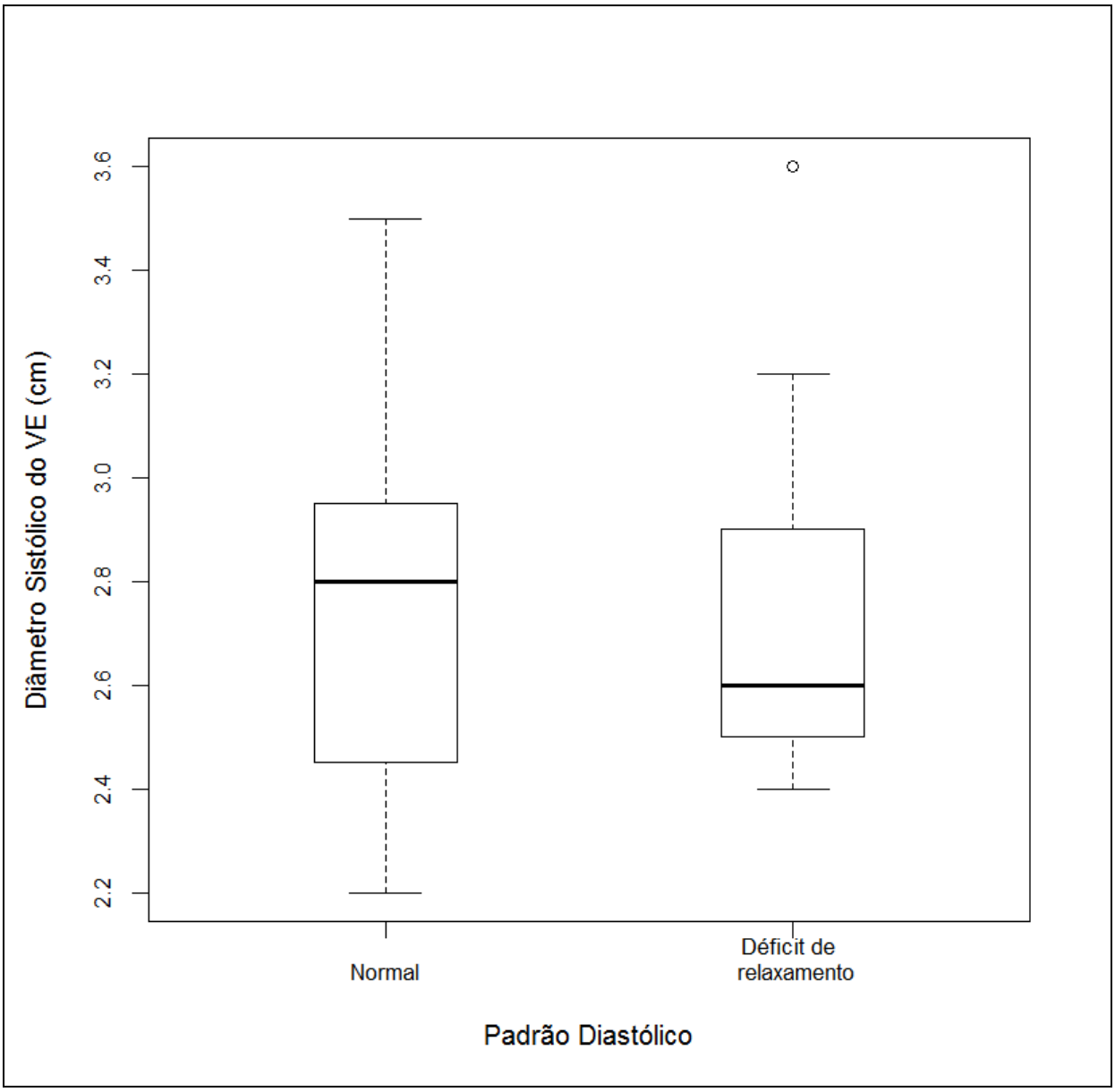

Figura 5. Mediana, intervalo interquartil e valores extremos do diâmetro sistólico do VE em pacientes com função diastólica normal e déficit de relaxamento.

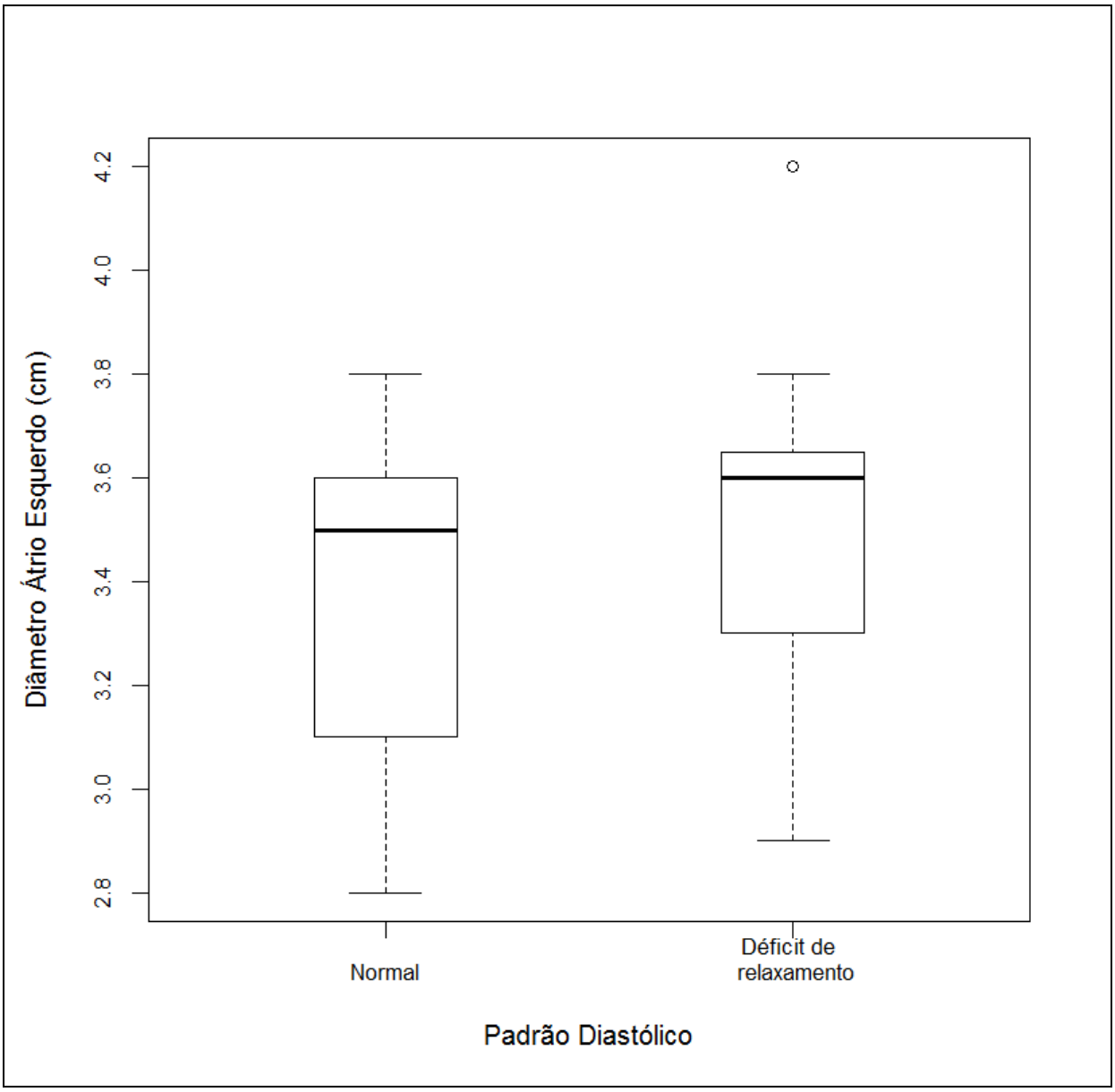

Figura 6. Mediana, intervalo interquartil e valores extremos do diâmetro do AE em pacientes com função diastólica normal e déficit de relaxamento.

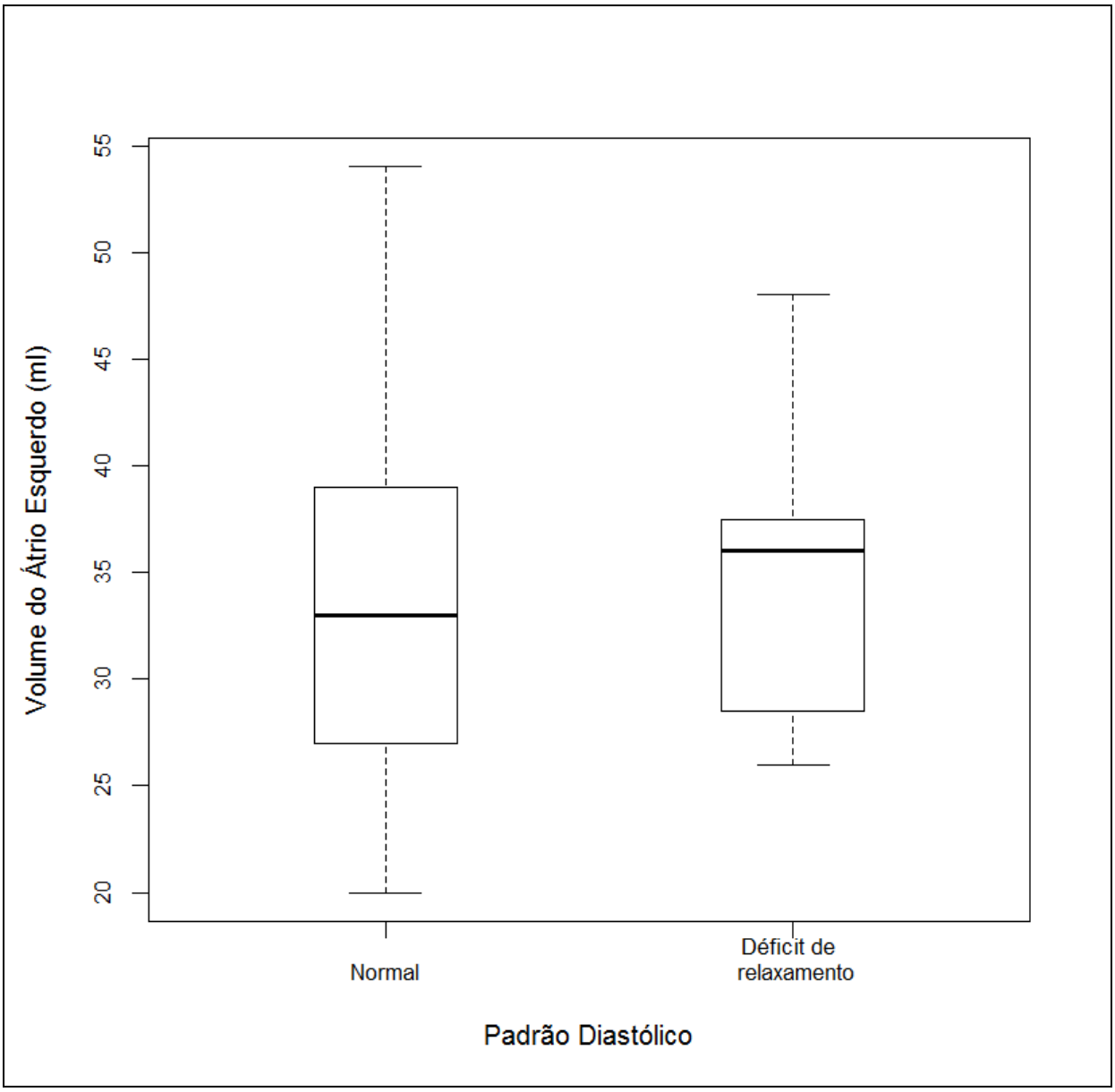

Figura 7. Mediana, intervalo interquartil e valores extremos do volume do AE em pacientes com função diastólica normal e déficit de relaxamento.

Na tabela 3 estão descritas as características ecocardiográficas continuas dos pacientes do estudo. As mesmas são descritas pela mediana e interquartis.

Tabela 3. As características ecocardiográficas – variáveis contínuas (população estudada)

Características	Mediana e interquartis
Diâmetro Diastólico do VE (mm)	46 (IQ 43-48)
Diâmetro Sistólico do VE (mm)	27 (IQ 25-29)
Fração de ejeção (%)	71 (IQ 68-74)
Diâmetro AE (mm)	35 (IQ 31-36)
Volume AE (mL)	34 (IQ 28-39)
Volume AE indexado (mL/m^2)	19 (IQ 16-22)
Aorta (mm)	27 (IQ 25-29)
Espessura do septo interventricular (mm)	9 (IQ 8-10)
Espessura da parede posterior (mm)	9 (IQ 8-10)
Fração de ejeção – Teicholz (%)	72 (IQ 68-74)
TD da onda E do anel mitral (mseg)	183 (IQ 167-206)
Área do átrio direito (cm^2)	12 (IQ 11-15)
Volume diastólico final do VE (mL)	98 (IQ 82-108)
Volume sistólico final do VE (mL)	28 (IQ 22-34)
Ventrículo direito: base (mm)	34 (IQ 32-37)
Ventrículo direito: médio (mm)	28 (IQ 25-31)
Ventrículo direito: longitudinal (mm)	68 (IQ 65-74)
Velocidade IT (cm/s)	2 (IQ 0-2,2)
PSAP (mmHg)	22 (IQ 0-25)
Excursão do anel tricúspide (mm)	21 (IQ 20-23)
Velocidade Onda S’ VD (cm/s)	13 (IQ 12-15)
Velocidade Onda E’ VD (cm/s)	13 (IQ 10-14)
Velocidade Onda E mitral (cm/s)	75 (IQ 66-87)
Velocidade Onda A mitral (cm/s)	65 (IQ 53-78)
Relação E/A	1,2 (IQ 0,9-1,4)
Velocidade Onda E’ septal (cm/s)	10 (IQ 8-12)
Velocidade Onda A’ septal (cm/s)	10 (IQ 8-11)
Velocidade Onda S’ septal (cm/s)	9,5 (IQ 8-10)
Velocidade Onda E’ lateral (cm/s)	15 (IQ 12-16)
Velocidade Onda A’ lateral (cm/s)	13 (IQ 9-13)
Velocidade Onda S’ lateral (cm/s)	11 (IQ 10-12)
Relação E/E’	7 (IQ 5-8)
Velocidade Onda S’ pulmonar (cm/s)	48 (IQ 48-57)
Velocidade Onda D’ pulmonar (cm/s)	45 (IQ 38-52)
Velocidade Onda a’ pulmonar (cm/s)	22 (IQ 20-24)
Duração da onda a’ pulmonar (mseg)	150 (IQ 122-167)
Diâmetro do TSVE (mm)	21 (IQ 20-22)
Débito Cardíaco (L/min)	5,2 (IQ 4,6-6,5)
Índice Cardíaco (L/min/m^2)	3,1 (IQ 2,7-3,6)
Volume de Ejeção do VE (mL)	75 (IQ 62-87)
Diâmetro da veia cava inferior (cm)	1,4 (IQ 1,2-1,5)
Espessura da parede livre do VD (mm)	4,7 (IQ 4,2-5,4)

TDM: tempo de desaceleração da onda E do fluxo mitral

Nesta série de casos não foi observada a presença de espessamento do septo interatrial, embora 5 (12%) apresentassem aumento da espessura do septo interventricular. Em 5 (12%) pacientes, documentou-se a presença de ecogenicidade miocárdica aumentada, atribuída nesta população à infiltração amiloide.

Na tabela 4 estão demonstradas algumas das principais características clínicas e ecocardiográficas dos 11 (26%) pacientes com disfunção diastólica, e sua comparação com a população com função diastólica normal.

Tabela 4. Caracteristicas clinicas e ecocardiograficas dos pacientes com e sem disfunção diastolica.

Características	Com disfunção diastólica (11)	Sem disfunção diastólica (31)
Idade (anos, média ± DP)	52,6 ± 12,1	35,6 ± 8,1
Sexo, F (n, %)	7 (64%)	17 (55%)
Carreadores Assintomáticos (n, %)	2 (18%)	15 (48%)
Transplante Hepático (n,%)	5 (45%)	3 (10%)
Uso de Tafamidis (n,%)	1 (9%)	5 (16%)
HAS (n,%)	2 (18%)	0 (0)
DM (n, %)	1 (9%)	0 (0)
IRC (n,%)	2 (18%)	0 (0)
Diâmetro AE (mm, média ± DP)	35 ± 0,35	34 ± 0,30
Volume AE (mL, média ± DP)	34 ± 7,3	33 ± 9,7
VSF VE (mL, média ± DP)	27 ± 7,4	28 ± 8,4

A prevalência de pacientes submetidos ao transplante hepático no grupo com disfunção diastólica é de 45%. No entanto, 16% dos pacientes com função diastólica normal fazem uso do fármaco Tafamidis, que é indicado nos estágios iniciais da PAF Val30Met, o que pode corroborar o achado de que a disfunção diastólica é preponderante em estágios mais avançados da patologia.

6.4. Análise Multivariada

A rede de regularização elástica (*elastic net regularization*, EN) selecionou como variáveis relevantes: idade no dia da realização do ecocardiograma (anos); sexo (masculino ou feminino); volume atrial esquerdo; espessura das paredes ventriculares septal e posterior; espessamento valvar e aparência granular do septo interventricular.

O modelo de regressão logística para o desfecho disfunção diastólica, tendo como variável explicativa as demais variáveis selecionadas pela rede regularização elástica, mostrou que a idade (p=0,13) foi a única variável com significância aceitável clinicamente (Tabela 5). O modelo contava com poucos pacientes e muitas variáveis ecocardiográficas. Consequentemente, a precisão das estimativas dos coeficientes da regressão logística é pouca, isto é, os erros padrões dos coeficientes são grandes. Portanto, nenhum coeficiente apresentou significância estatística. Entretanto, o modelo completo (com todas as variáveis), explica 72% da variação dos dados (R^2= 0,7250084).

Tabela 5. Desfecho Disfunção Diastólica

Coeficientes	Estimativas	Erro padrão	Valor de z	Pr(>|z|)
Intercepto	2,7478	9,0643	0,303	0,762
Idade	0,2902	0,1917	1,514	0,130
Sexo, F	-4,2711	3,5997	-1,187	0,235
Volume AE	-0,1448	0,1044	-1,387	0,165
Espessura SS	-7,7018	23,1595	-0,333	0,739
Espessura PP	-4,7650	23,0858	-0,206	0,836
Espessamento valvar	20,4981	5682,2338	0,004	0,997
Ecogenicidade	26,9223	6755,7855	0,004	0,997

R^2= 0,7250084

A árvore de classificação foi aplicada considerando-se todas as variáveis do estudo e em seguida as variáveis selecionadas pela EN, sem diferença entre as etapas.

A árvore de classificação (Figura 8) identificou a idade no exame, com ponto de corte em 40 anos, como a variável explicativa de maior relevância para o desfecho disfunção diastólica. Nenhuma outra variável se apresentou como relevante no modelo. Em pacientes abaixo de 40 anos, há 90% de probabilidade de não haver disfunção diastólica (dado para estratificação).

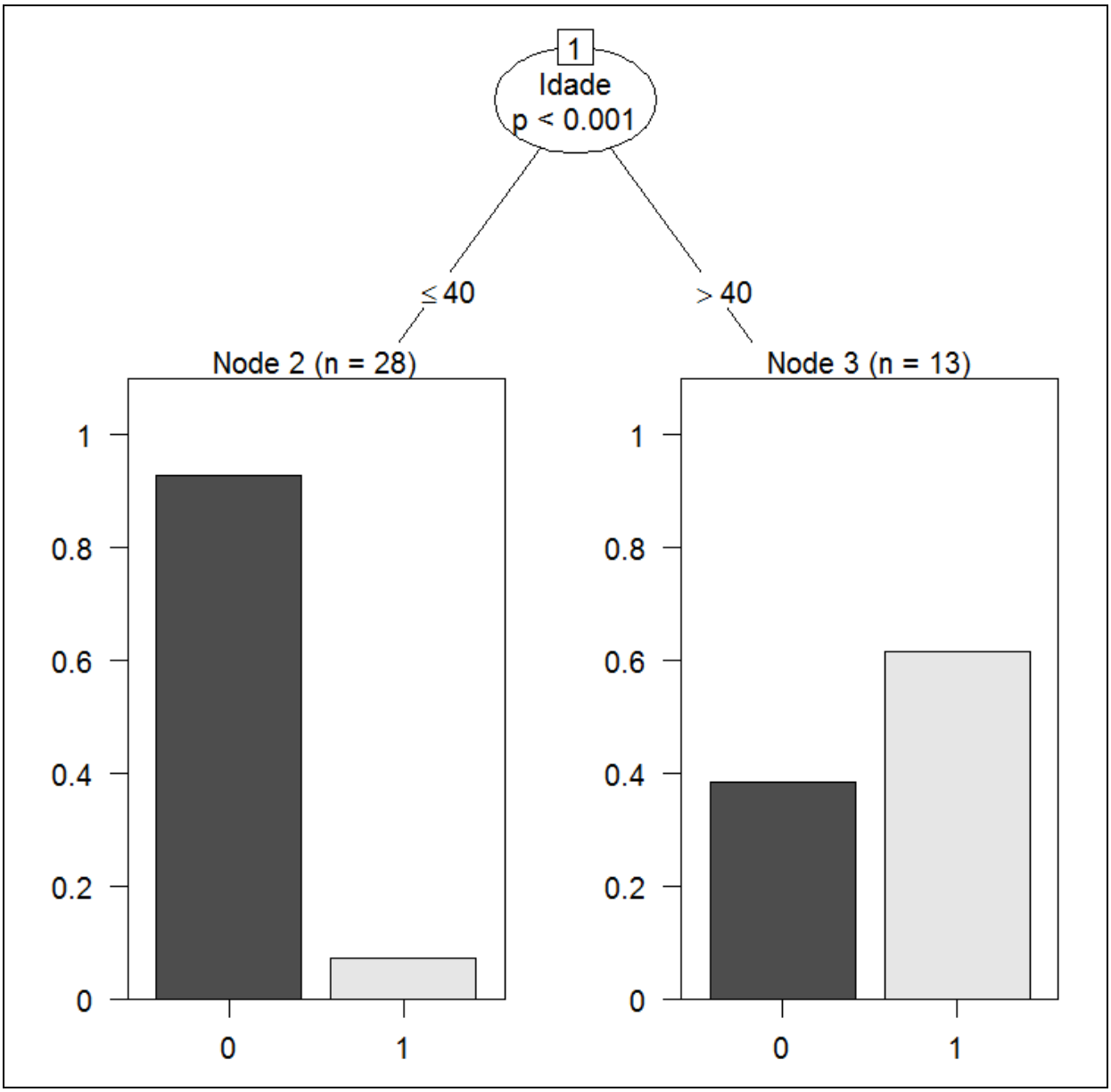

Figura 8. Árvore de classificação relacionando idade com a presença de disfunção diastólica (com exclusão do único paciente com disfunção diastólica grau II). Estão representados em preto os pacientes com função diastólica normal e em cinza os com disfunção diastólica.

6.5. Relação Entre a Classificação Neurológica (Pnd) e Alteração no Ecocardiograma

O escore PND (polyneuropathy disability score) modificado não foi variável selecionada pelo EN. Da mesma forma, não se relacionou com as variáveis ecocardiográficas pela regressão logística e nem pela árvore de classificação.

6.6. Análise da Concordância Intra e Interobservador do Cálculo de Volume Atrial Esquerdo e do Tempo de Desaceleração da Onda e do Fluxo Mitral

Conforme descrito, para análise de concordância intra e interobservador foi utilizado o método de Luiz. (Luiz *et al.*, 2003)

As variáveis selecionadas para concordância foram o volume atrial esquerdo e tempo de desaceleração da onda E do fluxo mitral por serem ligadas à variável de interesse disfunção diastólica. Considerando-se as medidas de volume atrial esquerdo avaliadas, na análise da concordância interobservador, notou-se que na presença de 9mL de diferença na aferição, houve uma discordância de cerca de 20% (Figura 9). A diferença de até 9mL no volume atrial esquerdo não indexado foi considerada como não relevante clinicamente. O gráfico abaixo demonstra exatamente o que foi descrito acima.

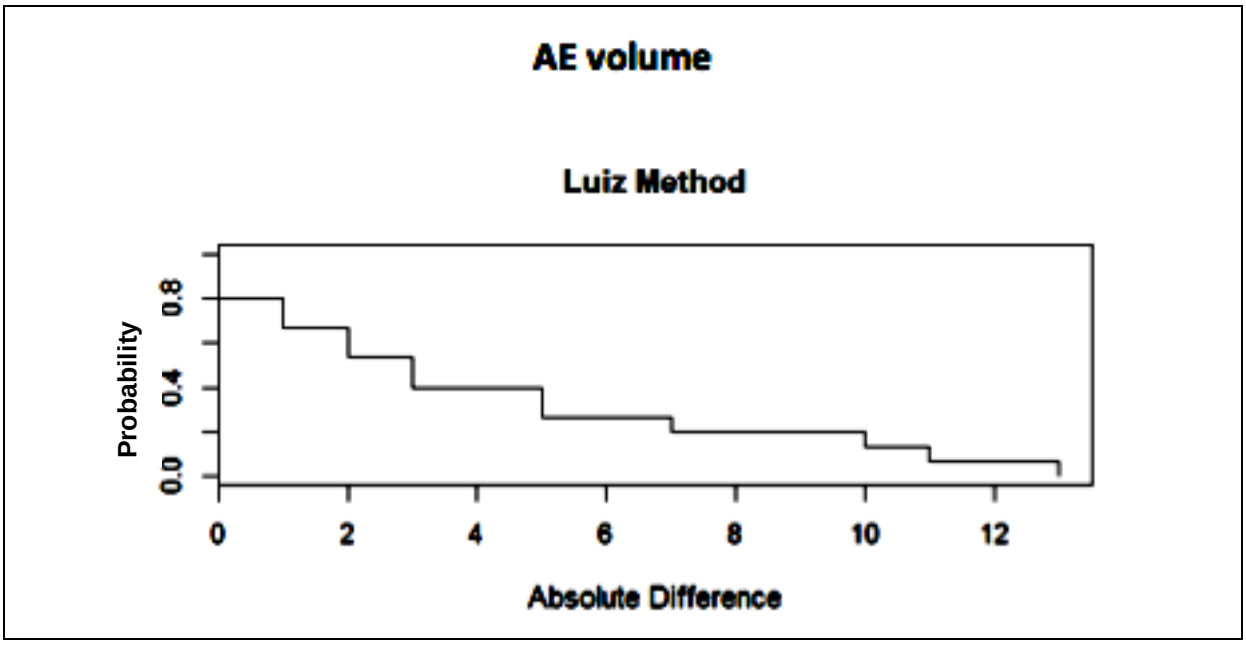

Figura 9. Análise intraobservador do volume atrial esquerdo

Para análise de concordância intraobservador para a variável volume átrio esquerdo considerando-se uma diferença de até 9 mL como clinicamente irrelevante, houve uma discordância de cerca de 5% nas aferições (Figura 10).

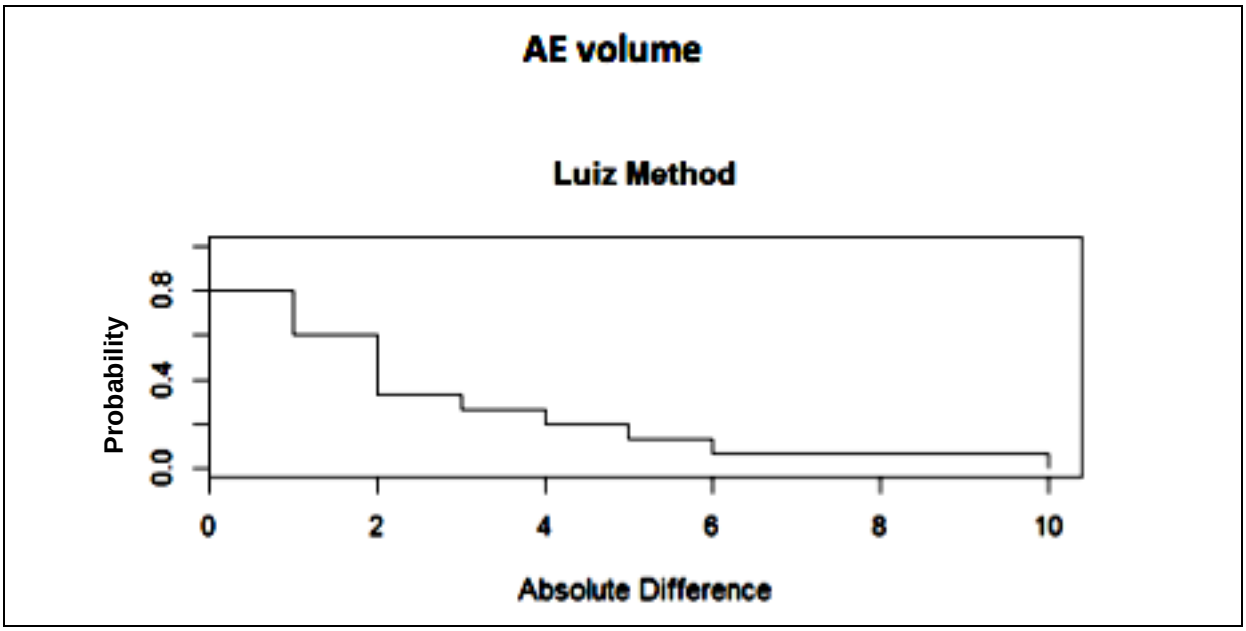

Figura 10. Análise intraobservador do volume atrial esquerdo

Em relação ao tempo de desaceleração, a concordância intraobservador e interobservador foi de 100% (Figuras 11 e 12).

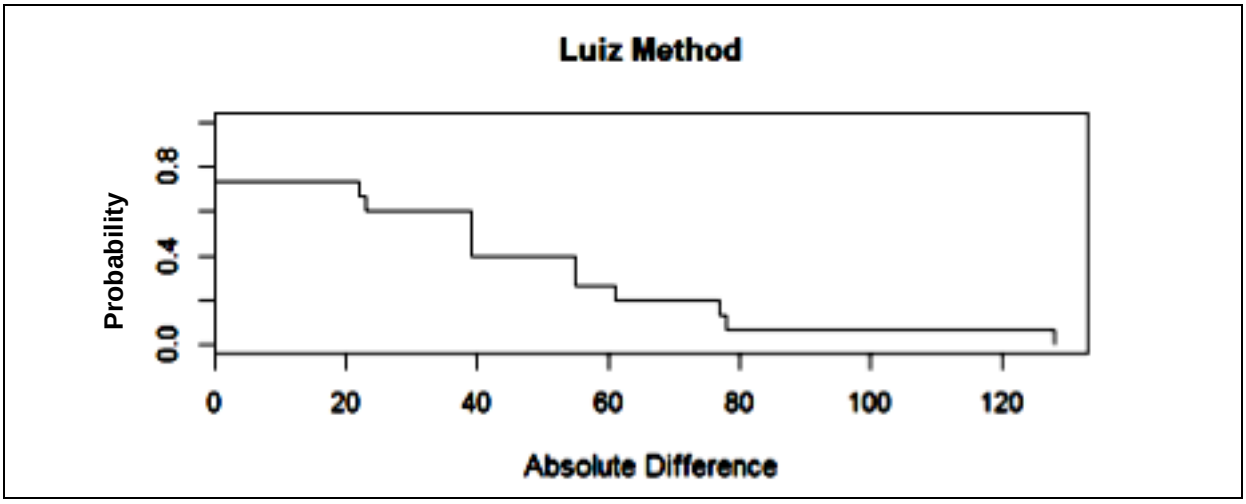

Figura 11. Análise interobservador do tempo de desaceleração

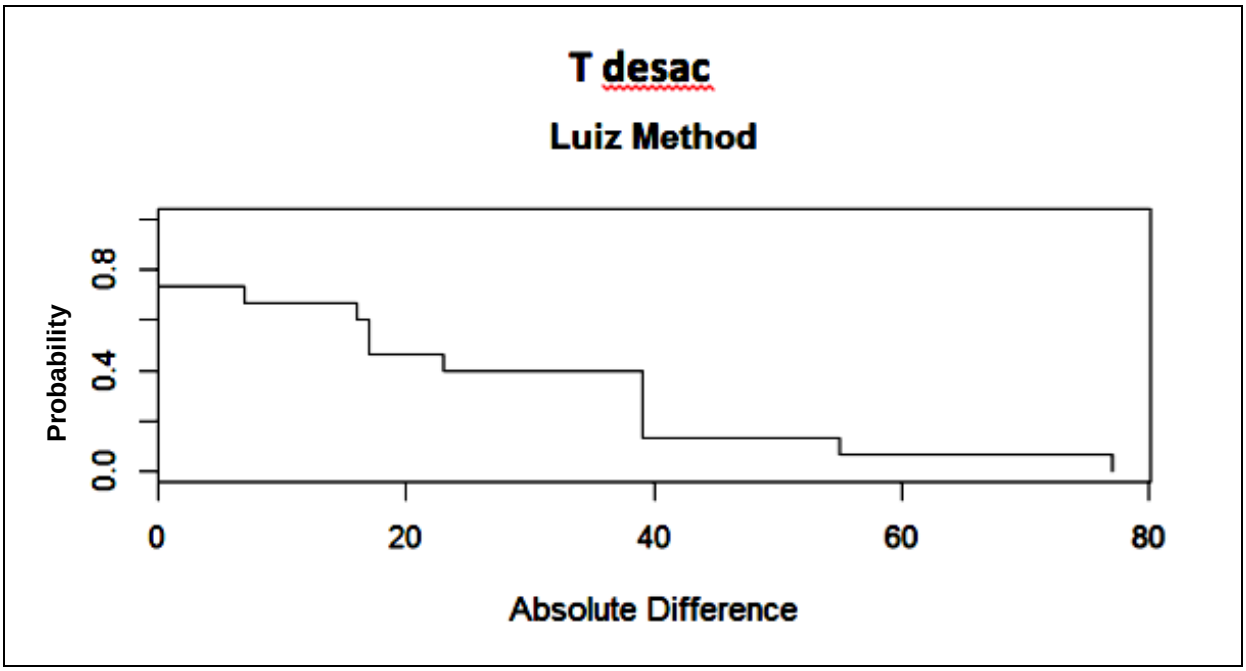

Figura 12. Análise intraobservador do tempo de desaceleração

7. DISCUSSÃO

A população estudada apresentou características clínicas semelhantes ao perfil de pacientes com diagnóstico de PAF tipo I encontrado nos trabalhos nacionais (Bittencourt *et al.*, 2005; Cruz, 2012) e relatos portugueses. (Saraiva, 2002) A média de idade de 40±12 anos encontra-se bem abaixo dos valores encontrados no trabalho de Rapezzi e colaboradores (2013), que foi de 67 (60-73) anos e foi próxima à média de idade relatada em população do norte de Portugal e Japão cujo início da doença ocorre geralmente na terceira, quarta década de vida. (Rapezzi *et al.*, 2013) Também, em relação à literatura internacional, este estudo tem um perfil clínico semelhante à população descrita no registro THAOS. (Coelho, Maurer e Suhr, 2013) A população estudada apresentou um número maior de pacientes carreadores assintomáticos da mutação Val30Met e um predomínio de função sistólica ventricular esquerda preservada.

Analisando o ecocardiograma, apenas um paciente (2%) apresentava disfunção diastólica grau II e 24%, disfunção diastólica grau I. Não se observou a presença de espessamento do septo interatrial nesta população, embora 5 apresentassem aumento da espessura do septo interventricular. Em 5 pacientes, documentou-se a presença de ecogenicidade miocárdica aumentada, atribuída à infiltração amiloide. Todos os pacientes estudados apresentavam função sistólica preservada. Os achados descritos são compatíveis com os relatos na literatura mundial, em que se observa disfunção diastólica precoce, encontrando-se disfunção sistólica em casos tardios da patologia. (Selvanayagam *et al.*, 2007; Rapezzi *et al.*, 2008; Falk e Dubrey, 2010)

Em relação ao perfil diastólico dos achados de ecocardiografia, na população estudada observou-se que a mesma pode ocorrer precocemente, inclusive nos carreadores assintomáticos e de grau de gravidade menor, atribuível à presença de número maior de pacientes assintomáticos carreadores da mutação Val30Met. O estudo de Hongo e Ikeda (1986), com população de características clínicas similares, apresentou graus de anormalidades ecocardiográficas mais avançados,

com disfunção diastólica presente em todos pacientes estudados. Uma justificativa para esta discordância no que se refere ao padrão diastólico é que no presente estudo não foi possível verificar a correlação entre a variável tempo de doença e a disfunção diastólica. (Hongo e Ikeda, 1986)

Este estudo avaliou pacientes brasileiros com Polineuropatia Amiloidótica Familiar tipo I ou amiloidose ligada à transtirretina, majoritariamente portadores da mutação Val30Met (somente 1 com a mutação Val122Ile) acompanhados por um centro de referência brasileiro (CEPARM). Incluiu portadores assintomáticos e pacientes com manifestações da patologia. O mesmo gerou indícios de que a idade (≤40 e >40anos) é uma boa variável para discriminar pacientes com disfunção diastólica. Isto foi demonstrado pela árvore de classificação que identificou como relevante a idade. Na presença de idade ≤40, a probabilidade de pacientes não ter disfunção diastólica é cerca de 90%.

É consensual que, em uma população geral, a ausência de disfunção diastólica em indivíduos com idade ≤40 anos é comum. Não obstante, a maioria dos estudos em amiloidose com ecocardiograma apontam para um acometimento cardíaco maior, principalmente no que se refere à disfunção diastólica, independentemente da idade da população em questão. Isto se deve ao fato de que a doença se manifesta por infiltração da substância amiloide no coração. Tais estudos, apesar de sua importância, refletem a realidade da amiloidose cardíaca em geral. Entretanto, a extrapolação dos seus resultados para pacientes com amiloidose ligada à transtirretina, majoritariamente portadores da mutação Val30Met, pode não ser adequada, uma vez que a evolução dos pacientes com esta mutação difere das demais formas. Portanto, a informação da relação entre idade e disfunção diastólica nos portadores da mutação Val30Met é provida de relevância clínica considerável.

O escore PND (*polyneuropathy disability score*) modificado não foi variável selecionada pelo EN. Da mesma forma, não se relacionou com as variáveis ecocardiográficas pela regressão logística e nem pela árvore de classificação. Tal fato poderia ser atribuído à composição de quase metade da população estudada por pacientes carreadores assintomáticos da mutação Val30Met, corroborado pela baixa frequência de cardiomiopatia amiloidótica (12%).

Embora a idade de início da doença seja menor, em concordância com o demonstrado em publicações de pacientes caucasianos originários de área endêmica, utilizá-la como estratégia para o diagnóstico de envolvimento cardíaco, especificamente de disfunção diastólica em pacientes com o diagnóstico de Polineuropatia Amiloidotica Familiar com mutação Val30Met, nunca foi relatado em estudo prévio. O maior achado deste trabalho é que nos pacientes portadores de PAF Val30Met, o conhecimento de que a idade pode desempenhar um papel na predição da presença de disfunção diastólica, o que poderá contribuir para melhor estratificação dos pacientes e potencialmente predizer desfechos cardiovasculares.

A importância da realização do ecocardiograma na PAF tem sido consistentemente demonstrada por fornecer o grau de comprometimento cardíaca. (Hongo e Ikeda, 1986) Entretanto, na maioria das regiões brasileiras, o exame ecocardiográfico bidimensional não está disponível a todos, e a predição de comprometimento cardíaco deve se assentar em bases clínicas, radiológicas e eletrocardiográficas, o que ressalta a relevância do resultado deste estudo.

Sabe-se que pacientes com PAF Val30Met e insuficiência cardíaca têm pior prognóstico. (Rapezzi *et al.*, 2010) Nesta série de casos, a insuficiência cardíaca foi incomum (somente 1 paciente apresentava insuficiência cardíaca diastólica). Nesta população, a árvore de classificação discriminou a idade como variável relevante para a predição de disfunção diastólica. Foi demonstrado que a idade ≤ 40 anos praticamente exclui a possibilidade de envolvimento cardíaco, particularmente, a presença de disfunção diastólica. A estratificação ecocardiográfica de acometimento cardíaco decorrente da amiloidose se mostrou de maior relevância no subgrupo de pacientes com PAF Val30Met acima de 40 anos.

Para aplicações práticas, os autores sugerem que todo paciente com PAF Val30Met no seu primeiro contato médico deva ter um exame clínico completo e um ECG. Aqueles com insuficiência cardíaca descompensada devem ser tratados como tal e aqueles com idade ≤ 40 anos sem sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca devem ser considerados sem comprometimento cardíaco, particularmente os sem disfunção diastólica, e deverão ser seguidos com ECG anuais. Aqueles pacientes sem insuficiência cardíaca e com idade > 40 anos deverão realizar o estudo ecocardiográfico. Se o ecocardiograma for normal, tal paciente deverá ser seguido

semestralmente. Se o ecocardiograma for anormal, dependendo das alterações encontradas, os pacientes deverão ser tratados de acordo e seguidos proximamente.

O grande número de pacientes em estágio neurológico PND modificado zero (45%) pode ser explicado pelo perfil do ambulatório de Polineuropatia Amiloidótica Familiar em CEPARM em que a maioria dos membros da família expressam vontade de fazer o estudo genético, sendo este positivo, os mesmos permanecem em acompanhamento.

No grupo estudado há 8 pacientes já submetidos a transplante hepático. Foi considerada a possibilidade de medicamentos imunossupressores que poderiam causar alterações cardiovasculares. É sabido que a cardiomiopatia amiloidótica progride mesmo após o transplante cardíaco, (Liepnieks, Zhang e Benson, 2010) o que justifica sua inclusão no estudo e a presença de disfunção diastólica relacionada a imunossupresores na literatura é controversa. A idade dos pacientes transplantados na presente casuística foi maior que 40 anos motivo pelo qual achamos que estas medicações não interferiram no resultado do presente estudo.

Da mesma forma, 14% dos pacientes da presente casuística vinham em uso de Tafamidis. Ainda não há relatos sobre o efeito do Tafamidis na progressão da doença cardíaca. (Ando *et al.*, 2013)

8. LIMITAÇÕES

O presente estudo foi realizado com uma população pequena, em virtude de se tratar de uma doença rara, com pacientes oriundos de todo o território nacional, pois o CEPARM é o centro de referência da Amiloidose Familiar no Brasil. No entanto, as características clínicas da população estudada são semelhantes às dos trabalhos publicados.

Novas técnicas ecocardiográficas, dentre elas o Doppler tecidual e avaliação da deformação miocárdica, “strain rate” e “spleckle tracking”, são ferramentas importantes para a quantificação da contração e deformação miocárdica regionais. Através de tais métodos, o acometimento funcional precoce na amiloidose cardíaca pode ser detectado quando os resultados da ecocardiografia convencional são ainda normais ou inconclusivos. (Koyama, Davidoff e Falk, 2004; Bellavia *et al.*, 2007; Porciani *et al.*, 2009; Sun *et al.*, 2009; Liu *et al.*, 2011) Por outro lado, estas técnicas recentes ainda não se encontram amplamente disponível devido ao seu elevado custo, particularmente na rede pública de saúde onde são acompanhados a maioria dos pacientes.

Neste estudo, pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus tipo 2 (DM) e insuficiência renal crônica (IRC) não foram excluídos. Como as mesmas são prevalentes na população geral, seria importante entender o comportamento da função diastólica em pacientes com doenças concomitantes. O registro THAOS (Coelho, Maurer e Suhr, 2013) mostra prevalência semelhante de tais comorbidades em relação ao presente estudo.

Nesta série de casos, os pacientes com disfunção diastólica apresentaram idade média maior à encontrada nos pacientes com função diastólica normal. Não obstante, Fischer e colaboradores demonstraram em um estudo populacional de uma comunidade que a prevalência de disfunção diastólica nos maiores de 65 anos foi de 15,8%, na presença de comorbidades, e sem outras doenças, de 5%. (Fischer *et al.*, 2003) Assim sendo, a disfunção diastólica não poderia ser atribuída somente à idade avançada, nem mesmo na presença de outras doenças.

Todas as limitações acima descritas não prejudicam os resultados encontrados e sua contribuição para a prática clínica cardiológica.

9. RELEVÂNCIA CLÍNICA

O presente estudo explorou a hipótese de os dados anatômicos e funcionais do coração documentados pelo ecocardiograma estarem relacionados na PAF Val30Met. Foram destacadas as informações sobre disfunção diastólica.

Deve ser ressaltado que dois dos métodos estatísticos empregados no presente estudo: rede de regularização elástica (*elastic net regularization*), para selecionar as variáveis importantes e a árvore de classificação, para identificar de forma hierarquizada as variáveis relevantes, não foram utilizados em nenhum dos estudos da literatura referentes à PAF Val30Met. Além disso, neste estudo foram utilizados outros métodos como regressão logística e o método de Luiz para concordância inter e intraobservador. A utilização de diversos métodos estatísticos permite melhor avaliação da consistência dos resultados. O estudo indica que através da avaliação ecocardiográfica e do conhecimento da idade poder-se-á melhor definir a estratificação de pacientes com polineuropatia amiloidótica familiar com possível contribuição prognóstica. A consistência desse achado por vários métodos indica alta possibilidade de que essa informação tenha um real valor.

Apesar dos avanços tecnológicos, o presente estudo mostra que a variável idade é essencial para a avaliação inicial do paciente com PAF Val30Met.

10. CONCLUSÕES

Nesta série de casos não selecionados de pacientes com PAF com a mutação Val30Met, conclui-se que:

1. A maioria apresenta os dados ecocardiográficos dentro dos limites da normalidade. A prevalência de ecocardiogramas anormais foi de 12%. Porém, alteração da função diastólica pode ocorrer precocemente, inclusive nos carreadores assintomáticos.

2. Estágios avançados de disfunção diastólica não foram frequentes. A disfunção diastólica grau I não se relacionou com o estágio evolutivo neurológico conforme o escore PND modificado (*Polyneuropathy Disability Score*).

3. O conhecimento de que a idade pode desempenhar um papel na predição da presença de disfunção diastólica deverá contribuir para melhor estratificação dos pacientes e potencialmente predizer desfechos cardiovasculares.

4. Não houve associação de dados ecocardiográficos e demográficos com o estágio evolutivo neurológico. A utilização de diversos métodos estatísticos permitiu melhor avaliar a consistência destes resultados.

REFEFÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-ZAHRANI, G. B. et al. Doppler myocardial imaging compared to standard two-dimensional and Doppler echocardiography for assessment of diastolic function in patients with systemic amyloidosis. **J Am Soc Echocardiogr,** v. 22, n. 3, p. 290-8, Mar 2009.

ANDO, Y. et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. **Orphanet J Rare Dis,** v. 8, p. 31, 2013.

ANDO, Y.; NAKAMURA, M.; ARAKI, S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. **Arch Neurol,** v. 62, n. 7, p. 1057-62, Jul 2005.

AOUAR, L. M. M. E. et al. Relação entre volume do átrio esquerdo e disfunção diastólica em 500 casos de uma população brasileira. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia,** v. 101, p. 52-58, 2013.

BELLAVIA, D. et al. Detection of left ventricular systolic dysfunction in cardiac amyloidosis with strain rate echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr,** v. 20, n. 10, p. 1194-202, Oct 2007.

BENSON, M. D. The hereditary amyloidoses. **Best Practice & Research in Clinical Rheumatology,** v. 17, n. 6, p. 909-927, Dec 2003.

BITTENCOURT, P. L. et al. Phenotypic expression of familial amyloid polyneuropathy in Brazil. **Eur J Neurol,** v. 12, n. 4, p. 289-93, Apr 2005.

COELHO, T. et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. **J Neurol,** v. 260, n. 11, p. 2802-14, Nov 2013.

COELHO, T.; MAURER, M. S.; SUHR, O. B. THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. **Curr Med Res Opin,** v. 29, n. 1, p. 63-76, Jan 2013.

CRUZ, M. W. Regional differences and similarities of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) presentation in Brazil. **Amyloid,** v. 19 Suppl 1, p. 65-7, Jun 2012.

DUBREY, S. W. et al. Familial and primary (AL) cardiac amyloidosis: echocardiographically similar diseases with distinctly different clinical outcomes. **Heart,** v. 78, n. 1, p. 74-82, Jul 1997.

EWING, J. A. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. **Jama,** v. 252, n. 14, p. 1905-7, Oct 12 1984.

FALK, R. H. Diagnosis and Management of the Cardiac Amyloidoses. **Circulation,** v. 112, n. 13, p. 2047-2060, 2005.

FALK, R. H.; DUBREY, S. W. Amyloid heart disease. **Progress in cardiovascular diseases,** v. - 52, n. - 4, p. - 15, 2010.

FISCHER, M. et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community: Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. **European Heart Journal,** v. 24, n. 4, p. 320-328, 2003.

GARCIA-PAVIA, P. et al. [Familial approach in hereditary transthyretin cardiac amyloidosis]. **Rev Esp Cardiol,** v. 64, n. 6, p. 523-6, Jun 2011.

HIRSCHFIELD, G. M. Amyloidosis: a clinico-pathophysiological synopsis. **Semin Cell Dev Biol,** v. 15, n. 1, p. 39-44, Feb 2004.

HONGO, M.; IKEDA, S. Echocardiographic assessment of the evolution of amyloid heart disease: a study with familial amyloid polyneuropathy. **Circulation,** v. 73, n. 2, p. 249-56, Feb 1986.

KLEIN, A. L. et al. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. **J Am Coll Cardiol,** v. 13, n. 5, p. 1017-26, Apr 1989.

_____. Prognostic significance of Doppler measures of diastolic function in cardiac amyloidosis. A Doppler echocardiography study. **Circulation,** v. 83, n. 3, p. 808-16, Mar 1991.

_____. Serial Doppler echocardiographic follow-up of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. **J Am Coll Cardiol,** v. 16, n. 5, p. 1135-41, Nov 1990.

KOYAMA, J.; DAVIDOFF, R.; FALK, R. H. Longitudinal myocardial velocity gradient derived from pulsed Doppler tissue imaging in AL amyloidosis: a sensitive indicator of systolic and diastolic dysfunction. **J Am Soc Echocardiogr,** v. 17, n. 1, p. 36-44, Jan 2004.

LANG, R. M. et al. Recommendations for chamber quantification. **Eur J Echocardiogr,** v. 7, n. 2, p. 79-108, Mar 2006.

LIEPNIEKS, J. J.; ZHANG, L. Q.; BENSON, M. D. Progression of transthyretin amyloid neuropathy after liver transplantation. **Neurology,** v. 75, n. 4, p. 324-327, 2010.

LIU, D. et al. Echocardiographic evaluation of systolic and diastolic function in patients with cardiac amyloidosis. **Am J Cardiol,** v. 108, n. 4, p. 591-8, Aug 15 2011.

LUIZ, R. R. et al. Assessment of agreement of a quantitative variable: a new graphical approach. **J Clin Epidemiol,** v. 56, n. 10, p. 963-7, Oct 2003.

MARON, B. J. et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. **Circulation,** v. 113, n. 14, p. 1807-16, Apr 11 2006.

MOYSSAKIS, I. et al. Left atrial systolic function in primary and familial amyloidosis: assessment from left atrial volume change. **Clin Cardiol,** v. 27, n. 9, p. 528-32, Sep 2004.

_____. Echocardiographic features of primary, secondary and familial amyloidosis. **Eur J Clin Invest,** v. 29, n. 6, p. 484-9, Jun 1999.

PETTERSSON, T.; KONTTINEN, Y. T. Amyloidosis—Recent Developments. **Seminars in Arthritis and Rheumatism,** v. 39, n. 5, p. 356-368, 2010.

PLANTE-BORDENEUVE, V.; SAID, G. Familial amyloid polyneuropathy. **Lancet Neurol,** v. 10, n. 12, p. 1086-97, Dec 2011.

PLEHN, J. F.; FRIEDMAN, B. J. Diastolic dysfunction in amyloid heart disease: restrictive cardiomyopathy or not? **J Am Coll Cardiol,** v. 13, n. 1, p. 54-6, Jan 1989.

PLEHN, J. F.; SOUTHWORTH, J.; CORNWELL, G. G., 3RD. Brief report: atrial systolic failure in primary amyloidosis. **N Engl J Med,** v. 327, n. 22, p. 1570-3, Nov 26 1992.

PORCIANI, M. C. et al. Tissue Doppler and strain imaging: a new tool for early detection of cardiac amyloidosis. **Amyloid,** v. 16, n. 2, p. 63-70, 2009.

QUEIROZ, M. C. D. C. **Frequência do comprometimento cardiovascular em pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar tipo I**. 2014. (Doutorado). Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro-RJ.

RAPEZZI, C. et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in transthyretin-related cardiac amyloidosis: towards tailoring of therapeutic strategies? **Amyloid,** v. 13, n. 3, p. 143-53, Sep 2006.

_____. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. **Eur Heart J,** v. 34, n. 7, p. 520-8, Feb 2013.

_____. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. **Nat Rev Cardiol,** v. 7, n. 7, p. 398-408, Jul 2010.

_____. Gender-related risk of myocardial involvement in systemic amyloidosis. **Amyloid,** v. 15, n. 1, p. 40-8, Mar 2008.

ROBBINS, J. Thyroxine-binding proteins. ***Prog Clin Biol Res*,** v. 5, p. 25, 1976.

SARAIVA, M. J. Sporadic cases of hereditary systemic amyloidosis. In: (Ed.). **N Engl J Med**. United States, v.346, 2002. p.1818-9.

SELVANAYAGAM, J. B. et al. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis. **J Am Coll Cardiol,** v. 50, n. 22, p. 2101-10, Nov 27 2007.

SIQUEIRA-FILHO, A. G. et al. M-mode and two-dimensional echocardiographic features in cardiac amyloidosis. **Circulation,** v. 63, n. 1, p. 188-96, Jan 1981.

SUHR, O. B. et al. Do troponin and B-natriuretic peptide detect cardiomyopathy in transthyretin amyloidosis? **J Intern Med,** v. 263, n. 3, p. 294-301, Mar 2008.

SUN, J. P. et al. Differentiation of hypertrophic cardiomyopathy and cardiac amyloidosis from other causes of ventricular wall thickening by two-dimensional strain imaging echocardiography. **Am J Cardiol,** v. 103, n. 3, p. 411-5, Feb 1 2009.

TEICHHOLZ, L. E. et al. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. **Am J Cardiol,** v. 37, n. 1, p. 7-11, Jan 1976.

ANEXOS

ANEXO A
Ficha do Programa de Avaliação Cardiovascular de Portadores de Polineuropatia Amiloidótica Familiar tipo I

IDENTIFICAÇÃO
01-Nome :
02- N° Prontuário |__|__|__|__|__|__|__|
03- Data de Nascimento |__|__|__|__|__|__|
04-Etnia
|__|
(1) Não branca (2) Branca
05- Sexo
|__|
(1) Masculino (2) Feminino
06-Naturalidade:
07-Data da Avaliação Inicial |__|__|__|__|__|__|
08-Endereço:
09-Telefone 1: Telefone 2:
10-Data do diagnóstico da mutação da Transtirretina: |__|__|__|__|__|__|
11-Escore de Comprometimento Neurológico |__||__||__||__|
0- Ausência de alteração periférica
I- Alteração sensorial nos membros sem distúrbio motor
II- Dificuldade em caminhar sem necessidade de apoio
IIIa- Necessidade de um ponto de apoio (muleta ou bengala) para caminhar
IIIb- Necessidade de dois pontos de apoio(duas muletas, por exemplo)
IV- Requerimento de cadeira de rodas ou confinamento ao leito.

HISTÓRIA CLÍNICA RELEVANTE
12-Diagnóstico de Insuficiência Cardíaca Esquerda (escore clínico >3) |__|
(1) Sim (2) Não (3) Ignora
Dispnéia / dificuldade de respirar:
-caminhando depressa no plano ou em aclive leve: **1**
-em passo usual no plano: **1**
-obrigado a parar por falta de ar, caminhando no plano, passo normal: **2**
-obrigado a parar por falta de ar, ao caminhar 100 m no plano: **2**
Frequência cardíaca: 91 a 110 bpm: **1**
> 110 bpm: **2**
Estertores nas bases pulmonares: **1**
Estertores nas bases e ápices pulmonares: **2**
Pressão venosa jugular aumentada isolada: **1**
Pressão venosa jugular aumentada associada a edema: **2**
Pressão venosa jugular aumentada associada a hepatomegalia: **2**
Distensão dos vasos dos lobos superiores no Rx de Tórax: **1**

Edema intersticial pulmonar: **2**
Edema intersticial pulmonar + derrame pleural: **2**
13- Classe Funcional da NYHA |__|
(1) Classe I (2) Classe II (3) Classe III (4) Classe IV

***DOENÇAS ASSOCIADAS NÃO CARDÍACAS**
(1) Sim (2) Não
14-Diabetes |__|
15-Disfunção Respiratória |__|
16-Doença coronariana |__|
17-Insuficiência Renal Crônica |__|
18-Doença vascular cerebral |__| 19-Câncer |__|
20-Hipertensão |__| 21-Outros |__|

*** HÁBITOS**
22- Tabagismo |__|
(1) Sim (2) Não
23-Alcoolismo Crônico (presença de duas ou mais respostas positivas) |__|
(1) Sim (2) Não
-Se alguma vez sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida ou parar de beber.
-Se as pessoas o aborrecem porque criticam o seu modo de beber. -Se se sente culpado pela maneira com que costuma beber. -Se costuma beber pela manhã para diminuir o nervosismo ou ressaca.

*** ESCOLARIDADE**
24-Que nível de escolaridade você chegou a completar? |__|
1-Analfabeto
2-Nunca foi a escola, mas sabe ler e escrever
3-Ensino Fundamental incompleto
4-Ensino Fundamental completo
5-Ensino Médio incompleto
6-Ensino Médio completo
7-Ensino Superior completo

***ALTERAÇÕES NO ECG DE REPOUSO CONVENCIONAL**
(1) Sim (2) Não
25-Normal |__|
26-Bradicardia sinusal < 50bpm ou pausa sinusal > 3,0 seg |__|
27-BAV 1°grau |__|
28-Disturbio condução A V (2° e/ou 3° grau) |__|
29-Alterações de ST-T |__|
30-Baixa voltagem |__|
31-Fibrilação Atrial |__|
32-Extra-SístolesVentriculares |__|
33-BRE |__|
34-Área Eletricamente Inativa (Q > 40ms em 2 derivações contínuas) |__|
a) anterior (b) inferior (c) posterior (d) lateral (e) ântero-lateral
35-BRD |__|
36-HBAE |__|

37-Marcapasso |__|
38-Dispersão do QT |__||__|

***ELETROCARDIOGRAFIA DINÂMICA (HOLTER)**
(1) Sim (2) Não
39-Taquicardia com QRS estreito ≥ 150 bpm > 30 segundos |__|
40-Taquicardia com QRS estreito ≥ 150 bpm < 30 segundos |__|
41-Taquicardia com QRS estreito < 150 bpm > 30 segundos |__|
42- Taquicardia com QRS estreito < 150 bpm < 30 segundos |__|
43-Taquicardia com QRS alargado ≥ 150 bpm duração ≥ 3 bat |__|
44-Taquicardia com QRS alargado < 150 bpm duração ≥ 3 bat |__|
45-Bradicardia sustentada < 35 bpm |__|
46-Bloqueio sinoatrial |__|
47-Pausa sinusal ≥ 3 segundos |__|
48-Ritmo escape juncional |__|
49-Bradicardia sinusal inapropriada |__|
50-Taqui-bradicardia |__|
51-Bradiarritmia pós-parada cardíaca |__|
52-Bloqueio AV 2° grau Mobitz Tipo 1 |__|
53-Bloqueio AV 2° grau Mobitz Tipo 2 |__|
54-Bloqueio AV 3° grau |__|
55-Fibrilação e/ou Flutter atrial |__|
56-Distúrbio de condução intraventricular |__|
57-Falha de marcapasso |__|
58-Desfibrilador - qualquer documentada descarga |__|
59-Sincope - qualquer relato |__|
60-Arritmia ventricular complexa multiforme > 10/hora |__|

*** ECOCARDIOGRAMA**
(1) Sim (2) Não
61-Normal |__|
62-Evidência de anormalidade contrátil segmentar |__|
(a) anterior (b) inferior (c) posterior (d) lateral (e) apical
63-Alteração de contratilidade difusa |__|
64-Disfunção sistólica de VE leve |__|
65-Disfunção sistólica de VE moderada |__|
66-Disfunção sistólica de VE grave |__|
67-Diâmetro da aorta mm |__|__|
68-Diâmetro do átrio esquerdo mm
69-SIV mm |__|__|
70-PP mm |__|__|
71-Diâmetro diastólico de VE mm
72-Diâmetro sistólico de VE mm
73-FEVE % Teichholz |__|__|
74-Velocidade sistólica do anel mitral lateral |__|__|
75- Velocidade sistólica do anel mitral septal |__|__|
76-Disfunção Diastólica |__|
(a) Ausente (b) Padrão de Déficit de Relaxamento (c)Padrão pseudonormal (d) Padrão restritivo reversível (e) Padrão restritivo fixo
75- Velocidade sistólica do anel mitral septal

77- Onda E |__|__|
78- Onda A |__|__|
79- Onda E' anel lateral |__|__|
80- Onda A' anel lateral |__|__|
81-Onda E' anel septal |__|__|
82- Onda A'anel septal |__|__|
83- Velocidade da onda S |__|__|
84- Velocidade da onda D |__|__|
85- Velocidade da onda A |__|__|
86-Duração da onda A |__|__|
87- PSAP |__|__|
88- Espessamento Valvar |__|
89- Espessamento do septo interatrial |__|
90- Aumento de ecogenicidade miocárdica |__|

*** TESTE *TILT***
91- Repouso AF |__|__|
92- Repouso BF/AF |__|__|
93- ASR AF |__|__|
94- ASR BF/AF |__|__|
95- Inc AF |__|__|
96- Inc BF/AF |__|__|

ANEXO B

Ficha de Avaliação Ecocardiográfica

Avaliação Ecocardiográfica – Paramiloidose

(Projeto: Aspectos ecocardiográficos em pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar tipo I)

Identificação:
Data de nascimento:
Sexo:
Peso:
Altura:

Data:

Medidas:

Átrio esquerdo (Modo M/Bidimensional)
Diâmetro:
Volume:
Volume indexado:

Aorta (raiz):

Ventrículo esquerdo (Modo M/Bidimensional)
SS:
PP:
VED:
VES:
FE (Teicholz):
Volume diastólico final:
Volume sistólico final:

Átrio direito
Área:
PSAP:
-Velocidade:

Ventrículo direito
Base:
Midlevel:
Longitudinal:
Diâmetro (paraesternal modo M)
TAPSE:
Doppler tecidual:
-Onda S lateral:
-E'lateral:

Fluxo mitral
E:
A:
E/A:
T desac:

Doppler tecidual VE
E' septal:
A'septal:
S septal:
E'lateral:

A’lateral:
S’lateral:
E/E’:

Fluxo veia pulmonar superior direita
S:
D:
a:
a dur:

Trato de Saída do VE
Diâmetro:
TVI:

Débito Cardíaco:
Índice Cardíaco:
SV:

Válvulas
(Graduação: 0-ausente; 1-mínima; 2-leve; 3-moderada; 4-grave)

VAo:
Regurgitação:
Estenose:
-gradiente máximo:
-gradiente médio:
Espessamento:

Válvula mitral:
Regurgitação:
Estenose:
-gradiente máximo:
-gradiente médio:
Espessamento:

Válvula tricúspide:
Regurgitação:
Espessamento:

Válvula pulmonar:
Regurgitação:

Veia cava inferior
Diâmetro:
Variação >50%:

Ecogenicidade
Brilho:

Espessura VD:

ANEXO C

Termo de Consentimento Livre Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Aspectos Ecocardiográficos em Pacientes Portadores de Polineuropatia Familiar

Nome:

O Sr(a). está sendo convidado a participar de um estudo sobre a avaliação do seu coração através da realização de um ecocardiograma. O ecocardiograma transtorácico é um exame de ultrassonografia, indolor, não-invasivo, que permitirá a avaliação das partes e do funcionamento do coração através de uma tela de monitor. A duração do exame é de aproximadamente trinta a quarenta minutos.

O estudo será conduzido nos Serviços de Neurologia e Cardiologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Será solicitado que o Sr(a). compareça em um horário previamente agendado para a realização do ecocardiograma, entre as 8 e as 17 horas, de segunda à sexta-feira.

O estudo permitirá avaliar se há comprometimento do coração e nos portadores de Polineuropatia Amiloidótica Familiar e naqueles sem sintomas da doença. Acredita-se que o acometimento do coração na Polineuropatia Amiloidótica Familiar tipo I esteja subestimado, visto que não há dados precisos na literatura com tais informações. Pretende-se avaliar se há algum dano no coração e estimar a sua frequência.

Serão perguntados dados como o seu nome, idade, sexo, peso e altura. Todas as informações obtidas por questionamento ou em exames permanecerão confidenciais e serão utilizadas somente para fins do protocolo de pesquisa. O seu nome nunca será revelado e o Sr(a). será identificado por um número em todos os relatórios e publicações oriundos desta pesquisa.

O Sr(a)., ao participar do estudo, terá como benefício a realização do ecocardiograma transtorácico, que permitirá a avaliação do seu coração por um ultrassom, permitindo saber se há alguma alteração. O exame é indolor e não acarreta desconforto ou danos, e o Sr(a). permanecerá deitado durante sua realização. Não haverá despesa pessoal referente ao procedimento bem como qualquer remuneração, visto que não há agente financiador da pesquisa em questão.

Em qualquer etapa do estudo, o Sr(a). poderá ter acesso ao profissional responsável pela realização do exame, Dra. Amanda Cardoso Berensztejn, através do telefone (21) 98050-5775 ou do endereço eletrônico *amandacard@hotmail.com*. A responsabilidade do profissional é a realização do exame e descrição do seu resultado. Caso haja qualquer dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho- HUCFF-UFRJ, Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, nº 255 – Cidade Universitária – Ilha do Fundão, Sala 01D-46/1º andar, telefone (21) 25622480, de

segunda a sexta-feira, das 8 às 15 horas, ou através do endereço eletrônico *cep@hucff.ufrj.br*.

Os dados obtidos serão utilizados para publicação científica, mas nenhuma informação pessoal será divulgada.

Consentimento:

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações sobre o estudo acima citado que li ou que foram lidas para mim.

Discuti com a Dra. Amanda Cardoso Berensztejn sobre a minha decisão em participar desse estudo. Estão claros para mim os propósitos do estudo, o procedimento a ser realizado, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos. Está claro que a minha participação é isenta de despesas e remunerações. Concordo voluntariamente em participar desse estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou prejuízos e sem perda de atendimento nessa instituição ou de qualquer benefício que eu possa ter adquirido. Eu receberei uma cópia desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e outra ficará com a pesquisadora responsável por essa pesquisa. Estou ciente de que eu (ou meu representante legal) e a pesquisadora responsável deveremos rubricar todas as folhas desse TCLE e assinar a últimas página.

_____

Nome do Sujeito da Pesquisa

Data: / /

_____

Assinatura do Sujeito da Pesquisa

_____

Nome do Representante Legal

Data: / /

_____

Assinatura do Representante Legal

_____

Nome do Pesquisador Responsável

Data: / /

_____

Assinatura do Pesquisador Responsável

ANEXO D

Parecer do CEP

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
((HUCFF/ UFRJ))

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Aspectos Ecocardiográficos em Pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar

Pesquisador: Amanda Cardoso Berensztejn
Área Temática:
Versão: 3
CAAE: 06510313.6.0000.5257
Instituição Proponente: FACULDADE DE MEDICINA - UFRJ ((FM/UFRJ))
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 295.532
Data da Relatoria: 23/05/2013

Apresentação do Projeto:
Protocolo 047-13 do grupo III. Respostas recebidas em 13.5.13
Constam os seguintes arquivos da cópia digital: 1) projeto de pesquisa envolvendo seres humanos; 2) carta resposta às pendências; ambos postados em 13/5/2013.

Objetivo da Pesquisa:
Ver parecer 250.953.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
Ver parecer 250.953.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
Ver parecer 250.953.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
Ver parecer 250.953.

Recomendações:
As respostas às pendências devem ser pontualmente apresentadas, isto é, de forma ordenada com numeração.

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2562-2480 **Fax:** (21)2562-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1) a pesquisa deverá: ¿ser adequada aos princípios científicos que a justifiquem e com possibilidades concretas de responder à incertezas¿ (Resolução 196/96, III, 3a); ¿estar fundamentada na experimentação prévia realizada em laboratórios, animais ou em outros fatos científicos (Resolução 196/96, III, 3b); qual(is) a(s) pergunta(s)? A bibliografia consultada permite (ou não) concluir exatamente o quê sobre o comprometimento cardíaco nesta doença?

Resposta: O ecocardiograma transtorácico faz parte da rotina de avaliação cardiovascular da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. Existem lacunas na literatura sobre a frequência e progressão das manifestações cardíacas da patologia. Acredita-se que tal acometimento esteja subdiagnosticado e pretende-se, com os exames ecocardiográficos realizados de rotina, estimar sua frequência e gravidade.

Análise: pendência atendida.

2) as características da população e estudar (amostra de conveniência) não são mencionadas em relação às seguintes variáveis: estado geral de saúde, comorbidades (diabetes, hipertensão arterial, obesidade), medicações utilizadas, gravidez, menopausa (Resolução 196/96, III, 3a).

Resposta: A população estudada são os pacientes já alocados no centro de referencia de Polineuropatia Amiloidótica Familiar (CEPARM), que vieram encaminhados ao serviço por indicação de médico assistente na vigência de história familiar ou manifestação clínica, ou através de busca pessoal em sítio da internet para inclusão no centro. As características da população, comorbidades, medicamentos, serão descritos nos resultados do estudo, visto que trata-se de uma tese descritiva.

Análise: pendência atendida.

3) não é descrito o plano de recrutamento dos sujeitos (Resolução 196/96, III, 3d).

Resposta: A população estudada são os pacientes já alocados no centro de referencia de Polineuropatia Amiloidótica Familiar (CEPARM), que vieram encaminhados ao serviço por indicação de médico assistente na vigência de história familiar ou manifestação clínica, ou através de busca pessoal em sítio da internet para inclusão no centro. A avaliação ecocardiográfica faz parte da rotina de exames realizados pelos pacientes.

Análise: pendência atendida.

4) não há explicitação das responsabilidades do pesquisador da instituição (Resolução 196/96, III,

2f).
Resposta: Conforme descrito no TCLE, eu, a pesquisadora responsável, realizarei os exames ecocardiográficos e analisarei seus resultados, junto à descrição das características da população do estudo.
Análise: pendência atendida.

5) não há explicitação de critérios para suspender ou encerrar a pesquisa (Resolução 196/96, VI, g).
Resposta: Não se aplica, pois o CEPARM é o centro de referência de Polineuropatia Amiloidótica Familiar e a avaliação cardiovascular é parte contínua do acompanhamento dos pacientes, o que inclui o ecardiograma.
Análise: pendência atendida.

6) não há detalhamento da instalação do serviço onde se processará o exame (Resolução 196/96, VI, h).
Resposta: Os exames ecocardiográficos são realizados rotineiramente no Serviço de Ecocardiografia (SME-Cardiologia), no HUCFF.
Análise: pendência atendida.

7) não há detalhamento do orçamento financeiro em relação ao exame proposto (recursos SUS / não SUS) (Resolução 196/96, VI, j e 9.11).
Resposta: O ecocardiograma faz parte da avaliação cardiológica de tais pacientes, que pertencem ao HUCFF, ao SUS, sem ônus para a instituição. As folhas de papel das fichas de avaliação e cartucho para impressão são responsabilidades da pesquisadora responsável (gasto pessoal).
Análise: pendência atendida.

8) não há declaração de que os resultados da pesquisa serão tornados públicos, sejam eles favoráveis ou não (Resolução 196, VI, m).
Resposta: Os resultados serão tornados públicos, favoráveis ou não. Trata-se de uma tese descritiva.
Análise: pendência atendida.

9) o cronograma de execução do projeto não identifica a etapa de realização do ecocardiograma.

Resposta: O ecocardiograma é realizado após a inclusão do paciente no centro de referência, seu consentimento com a participação no estudo, conforme disponibilidade de horários do laboratório de ecocardiografia.
Análise: pendência atendida.

TCLE:
a) exige-se que o esclarecimento dos sujeitos se faça em linguagem acessível (Resolução 196/96, IV, 1): ecocardiograma transtorácico, ultrassonografia, estruturas, monitor, doença manifesta, diagnóstico genético, todas as informações, questionamento, comprometimento, publicações;
Resposta: As questões acima foram respondidas no TCLE corrigido.
Análise: pendência atendida.

b) não há justificativa do estudo (Resolução 196, IV, 1a), nem descrição do procedimento proposto;
Resposta: A questão acima foi respondida no TCLE corrigido.
Análise: pendência atendida.

c) não fala dos benefícios esperados e não descreve os desconfortos do exame proposto (Resolução 196/96, IV, 1b);
Resposta: A questão acima foi respondida no TCLE corrigido.
Análise: pendência atendida.

d) não fala dos métodos alternativos existentes (Resolução 196, IV, 1c);
Resposta: A questão acima foi respondida no TCLE corrigido.
Análise: pendência atendida.

e) não fala na forma de acompanhamento e assistência, assim como, de seus responsáveis (Resolução 196/96, IV, 1d);
Resposta: A questão acima foi respondida no TCLE corrigido.
Análise: pendência atendida.

f) não fala das formas de ressarcimento das despesas decorrentes da participação na pesquisa (Resolução 196/96, IV, 3h);

Resposta: A questão acima foi respondida no TCLE corrigido.
Análise: pendência atendida.

g) não fala das formas de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa (Resolução 196/96, IV, 1i).
Resposta: A questão acima foi respondida no TCLE corrigido.
Análise: pendência atendida.

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

Considerações Finais a critério do CEP:
1)De acordo com o item VII, 13.d, da Resolução CNS no 196/96, o pesquisador deverá apresentar relatórios anuais (parciais ou finais, em função da duração da pesquisa). Nos trabalhos sobre fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos ou não registrados no país, os relatórios deverão ser semestrais (Resolução CNS no 251/97, item V.1.c).

2)Eventuais emendas (modificações) ao protocolo devem ser apresentadas, com justificativa, ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada.

RIO DE JANEIRO, 06 de Junho de 2013

Assinador por:
Carlos Alberto Guimarães
(Coordenador)

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2562-2480 **Fax:** (21)2562-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br