

Aristóteles Comte de Alencar Neto

Avaliação não invasiva da rigidez miocárdica pela técnica ultrassonográfica 2D-SWE (bidimensional shear wave elastography) e da função microvascular pelo PET-CT 13-N AMÔNIA em pacientes com amiloidose transtirretina

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências Programa de Cardiologia

Orientador: Prof.Dr.Fábio Fernandes

São Paulo

2023

Aristóteles Comte de Alencar Neto

Avaliação não invasiva da rigidez miocárdica pela técnica ultrassonográfica 2D-SWE (bidimensional shear wave elastography) e da função microvascular pelo PET-CT 13-N AMÔNIA em pacientes com amiloidose transtirretina

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências Programa de Cardiologia

Orientador: Prof.Dr.Fábio Fernandes

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Alencar Neto, Aristoteles Comte de
Avaliação não invasiva da rigidez miocárdica pela
técnica ultrassonográfica 2D-SWE (bidimensional
shear wave elastography) e da função microvascular
pelo PET-CT 13-N AMÔNIA em pacientes com amiloidose
transtirretina / Aristoteles Comte de Alencar Neto.
-- São Paulo, 2023.

Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Fabio Fernandes.

Descritores: 1.Amiloidose 2.Microcirculação
3.Elastografia 4.Cardiomiopatia restritiva 5.Pré-
Albumina

USP/FM/DBD-216/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

A DEUS pela graça da vida, pelo dom da medicina e infinita benevolência para com seus filhos.

A meus pais Aristóteles e Ângela Alencar, pelos ensinamentos, apoio e exemplos no caminho pela busca ao conhecimento e sabedoria.

Aos meus irmãos, Alexandre e Aline que suavizam os impactos de minhas quedas e direcionam meu caminho como constelações em alto mar.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor Fábio Fernandes, que tão bem me recebeu no Departamento de Cardiomiopatias do INCOR, que nutrindo minhas habilidades, ensinou-me muitas outras, permitindo minha evolução na pesquisa. Obrigado pelo precioso tempo dedicado.

Ao amigo Caio Cafezeiro, parceiro acadêmico nessa longa jornada, que me ajudou a superar diversos obstáculos para a conclusão da pesquisa.

À Comissão Científica do INCOR, representada pela diretora Dra. Renata do Val, cuja coordenação e execução desse complexo protocolo de pesquisa, envolvendo diferentes setores do HCFMUSP, foi realizada de forma primorosa e humanizada.

A todos os monitores e coordenadores da Comissão Científica, na pessoa de Suênia Carvalhal, Thais Borges e Cláudia Curcio por tornarem agradáveis os períodos no centro de pesquisa, transformando horas de trabalho em atividades agradáveis e proveitosas.

Aos amigos Bruno Bueno e João Rissato por compartilharem da mesma vontade de realizar uma pesquisa de qualidade e atenderem com excelência os nossos pacientes.

Aos pacientes que acompanhamos durante esses anos de pesquisa, que mesmo diante das situações adversas, disponibilizaram tempo para colaborar com esse trabalho.

Aos meus amigos Brenno Rizerio, Bruno Carter e Diego Carter, André Henaes, Vagner Madrini e Francisco Akira por toda amizade e pelo convívio fraternal durante minha estada em São Paulo.

Ao Dr. Gilson Feitosa Filho pelas preciosas orientações antes do início dessa jornada.

Ao Dr. Ronaldo Fernandes Rosa que me recebeu na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo orientando os passos iniciais.

Normalização

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

LISTAS	x
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	x
LISTA DE TABELAS E FIGURAS	xiii
Resumo	xvi
Abstract	xviii
INTRODUÇÃO	2
Amiloidose Cardíaca.....	2
ELASTOGRAFIA (SWE).....	4
PET-CT 13N-AMÔNIA.....	6
OBJETIVOS	9
Primários.....	9
Secundários.....	9
MÉTODOS	11
Desenho do estudo.....	11
Critérios de inclusão	11
Critérios de exclusão	11
Métodos de Imagem	12
Elastografia Cardíaca.....	12
PET / CT com amônia rotulada com nitrogênio-13 (amônia 13N).....	14
Ecocardiograma	18
Cintilografia PYP ^{99m} Tc	18
Eletrocardiograma.....	19

Exames laboratoriais.....	19
Teste de caminhada de 6 minutos	19
Estatística.....	20
RESULTADOS	22
Variáveis demográficas e laboratoriais da população do estudo	22
Elastografia Cardíaca	29
Comparação da EMD entre os 3 grupos	30
Correlações EMD	36
Curva ROC.....	43
Função microvascular pelo PET-CT 13N-Amônia	51
Reserva de Fluxo Coronariano Global.....	51
Reserva de Fluxo Coronariano Segmentar.....	56
Escore de cálcio.....	58
Curva ROC.....	60
Pacientes com RFC menor que 2,0	62
DISCUSSÃO	65
ELASTOGRAFIA	65
PET-CT 13N-AMÔNIA.....	68
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	73
CONCLUSÃO.....	76
Referências Bibliográficas	78

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC = Amiloidose cardíaca.

AD = Átrio direito

AE = Átrio esquerdo

ATTR com AC = Amiloidose transtirretina com acometimento cardíaco.

ATTR sem AC = Amiloidose transtirretina sem acometimento cardíaco.

ATTRh = Amiloidose transtirretina hereditária

ATTRh-AC = Acometimento cardíaco por amiloidose transtirretina hereditária.

ATTRwt = Amiloidose transtirretina selvagem

BAV = Bloqueio átrio ventricular.

BDAS = Bloqueio divisional anterossuperior.

BNP = Peptídeo natriurético cerebral (do inglês, brain natriuretic peptide).

BPM = Batimentos por minuto.

BRD = Bloqueio ramo direito.

BRE = Bloqueio ramo esquerdo.

CMR = Cardiomiopatia restritiva

DDVE = Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo .

DSVE = Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo.

FAC = Fractional area changed (variação da área do VD).

GC = Grupo controle.

HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica

HU = Unidades Hounsfield

IC = Insuficiência cardíaca

IMC = Índice de massa corporal em metros.

INCOR = Instituto do Coração

kPa = Kilopascal

PAM = Pressão arterial média.

PAS = Pressão arterial sistólica.

PLAX = Parasternal long axis

PSAX = Parasternal short axis

PYP-99m Tc^m = Pirofosfato de tecnécio

QPS = Quadros por segundo.

RFC = Reserva de fluxo coronariano.

ROC = Receiver operating characteristic

SLGVD = Strain longitudinal do ventrículo direito.

SLGVd = Strain longitudinal global do ventrículo direito.

SLGVE = Strain longitudinal do ventrículo esquerdo.

SLGVE = Strain longitudinal global do ventrículo esquerdo.

SWE= Shear Wave Elastography (elastografia por onda de cisalhamento)

TAPSE = Tricuspid annular plane systolic excursion (excursão sistólica do anel tricúspide em direção ao ápice).

TTR = Proteína transtirretina.

VD = Ventrículo direito

VE = Ventrículo izquierdo

Vs = Versus

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 Características de base dos pacientes.....	23
Tabela 2 Perfil Genético dos pacientes com amiloidose cardíaca.	29
Tabela 3 Elastografia cardíaca.....	30
Tabela 4 Correlações Septo basal (PLAX) com dados clínicos, ecocardiograma bidimensional, cintilografia cardíaca com PYP.....	36
Tabela 5 Sensibilidade e especificidade da EMD (ventrículo direito) como preditor de acometimento cardíaco.....	43
Tabela 6 Sensibilidade e especificidade da EMD (Septo PLAX) como preditor de acometimento cardíaco.....	46
Tabela 7 Comparação da RFC Global, por territórios epicárdicos em paciente com e sem amiloidose cardíaca.....	51
Tabela 8 Correlação da variável RFC global com parâmetros clínicos e laboratoriais.....	53
Tabela 9 Correlação da variável RFC global com parâmetros ecocardiográficos e captação com cintilografia em 1 e 3 horas.....	54
Tabela 10 Comparação da RFC nos 17 segmentos cardíacos em paciente com e sem amiloidose cardíaca.....	57
Tabela 11 Escore de cálcio	59
Tabela 12 Sensibilidade e especificidade da RFC como preditor de acometimento cardíaco.....	61
Figura 1 Aquisição Modo B e SWE de paciente com amiloidose cardíaca. a) septo PLAX; b) septo médio PSAX; c) septo basal PSAX; d) VD PLAX.	14
Figura 2 Exemplo de laudo PET-CT 13N AMÔNIA paciente com amiloidose cardíaca.....	17
Figura 3 Perfil genético dos pacientes com mutação do gene TTR.	29
Figura 4 Elastografia Septo (PLAX) (P=0,013*)	31
Figura 5 Mapa de calor rigidez segmento basal (PLAX) dos 3 grupos.....	31
Figura 6 Elastografia Basal (PSAX) (P=0,03*)	32
Figura 7 Elastografia Média (PSAX) (p>0,05)	33

Figura 8 Elastografia Apical (PSAX) ($p > 0,05$)	33
Figura 9 Mapa de calor rigidez segmento apical do septo (PSAX) dos 3 grupos.	34
Figura 10 Elastografia Ventrículo Direito (PLAX)($P < 0,001$).....	34
Figura 11 Mapa de calor rigidez segmento ventrículo direito (PLAX) dos 3 grupos.	34
Figura 12 Variação da EMD (média) nos segmentos basal-médio-apical no grupo AC, ATTR e GC.....	35
Figura 13 Correlação EMD septo basal (PLAX) com dados clínicos.....	39
Figura 14 Correlação EMD septo basal (PLAX) com troponina e BNP.....	39
Figura 15 Correlação EMD septo basal (PLAX) com parâmetros de função sistólica do ventrículo esquerdo.	39
Figura 16 Correlação EMD septo basal (PLAX) com parâmetros morfológicos ao ecocardiograma.....	40
Figura 17 Correlação EMD septo basal (PLAX) com parâmetro de função diastólica do ventrículo esquerdo.	40
Figura 18 Correlação EMD septo basal (PLAX) com parâmetro de função sistólica do ventrículo direito	41
Figura 19 Correlação EMD septo basal (PLAX) com captação na cintilografia com pirofosfato em 1 e 3 horas.....	41
Figura 20 Representação didática das correlações com significância estatística da EMD septo basal (PLAX).....	42
Figura 21 Curva ROC da EMD (septo PLAX).....	45
Figura 22 Curva ROC da EMD (ventrículo direito).	49
Figura 23 Curva ROC EMD septo (PLAX) e VD (PLAX) combinadas.....	50
Figura 24 Reserva de Fluxo Coronariano Global em pacientes com mutação do gene da transtirretina com e sem amiloidose cardíaca.	52
Figura 25 Mapa de calor da RFC Global.....	52
Figura 26 Representação didática das correlações significativas da RFC global.	55
Figura 27 Mapa de calor da RFC dos 17 segmentos	57
Figura 28 Distribuição Escore de cálcio no grupo com AC e o grupo sem AC (ATTR).....	59

Figura 29 Curva ROC Reserva fluxo coronariano global	60
Figura 30 Pacientes do grupo ATTR com amiloidose cardíaca com RFC global compatível com doença isquêmica.	63
Figura 31 Pacientes do grupo ATTR sem amiloidose cardíaca com RFC global compatível com doença isquêmica.	63

Resumo

ALENCAR NETO AC. Avaliação não invasiva da rigidez miocárdica pela técnica ultrassonográfica 2D-SWE (bidimensional shear wave elastography) e da função microvascular pelo PET-CT 13-N AMÔNIA em pacientes com amiloidose transtirretina [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

INTRODUÇÃO: O acometimento cardíaco (AC) na amiloidose transtirretina hereditária (ATTRh) ocorre por deposição de fibrilas amiloides no coração, resultando em enrijecimento e disfunção diastólica. A elastografia por ondas de cisalhamento, de maneira não invasiva e sem emissão de radiação ionizante, avalia quantitativamente a rigidez tecidual, componente passivo da diástole. Além das alterações morfológicas clássicas decorrentes do depósito contínuo das fibrilas amiloides no interstício cardíaco, há também depósito perivascular na microcirculação cardíaca. Um novo aspecto que pode esclarecer ainda mais sobre a fisiopatologia dessa doença é a avaliação da função microvascular pelo PET 13N-Amônia.

OBJETIVO: Avaliar a rigidez miocárdica, por meio da elasticidade miocárdica diastólica (EMD), em pacientes ATTRh com, sem AC e um grupo controle (GC). Comparar a reserva de fluxo coronariano (RFC) global pelo PET 13N-Amônia em pacientes com e sem acometimento cardíaco (AC) e estudar a correlação entre a EMD e RFC com dados clínicos, níveis séricos de troponina e BNP, além de parâmetros morfológicos e funcionais à ecocardiografia e a cintilografia marcada com pirofosfato (PYP-99m Tc).

METODOLOGIA: prospectivo, transversal, 60 pacientes divididos em 3 grupos: ATTRh com AC (n:20), ATTRh sem AC (n:20) e GC (n:20). A EMD foi avaliada na parede septal do ventrículo esquerdo (VE) (segmentos basal, médio e apical) e na parede livre do ventrículo direito (VD). Foram também submetidos a ECO-2D, ECG, Troponina, BNP, teste de caminhada e cintilografia marcada com pirofosfato (PYP-99m Tc). Os dados foram analisados a partir de uma ANOVA

de uma via, verificando a rigidez miocárdica, aferida pela EMD, entre os 3 grupos. Em seguida, as comparações pareadas foram ajustadas pela técnica de Tukey. Além disso os 40 pacientes ATTRh (20 com e 20 sem AC) foram submetidos ao estudo do fluxo sanguíneo miocárdico por PET-CT 13-N AMÔNIA em repouso e em estresse com dipiridamol. Utilizou-se o teste-T para comparação de médias dos grupos e a técnica estatística de correlação para determinar se, e com que intensidade, pares de variáveis estão associadas. A covariância padronizada para as variáveis paramétricas foi analisada através do coeficiente de Pearson e para as não paramétricas foi utilizado coeficiente de Spearman (ρ).

RESULTADOS: A EMD foi um fator significativo para distinção entre os grupos ao ser analisada no septo basal PLAX ($p=0,013$), septo basal PSAX ($p=0,03$) e na parede livre do VD PLAX ($p=0,004$). O segmento apical apresentou rigidez similar entre os grupos, sugerindo um padrão de preservação apical. À avaliação post hoc, a EMD na região basal foi significativamente maior entre o grupo ATTRh com AC do que no grupo controle, porém sem diferença significativa entre ATTRh com AC e ATTRh sem AC, sugerindo que esse último grupo apresenta valores intermediários entre o paciente doente e o paciente saudável. Por vez, a EMD no VD no ATTRh com AC foi maior que os outros dois grupos (tabela 1 e figura 1). A RFC global foi reduzida no grupo com AC ($1,849 \pm 0,379$ vs $2,952 \pm 0,7$, $p < 0,001$), assim como a avaliação da RFC segmentada por territórios de artérias epicárdicas (tabela 1). A RFC correlacionou-se inversamente com a idade, classe funcional, troponina e BNP e diretamente com a distância total caminhada, pressão arterial média e captação em 1h e 3h na PYP-99m TCM.

CONCLUSÃO: A rigidez miocárdica está aumentada e a reserva de fluxo coronariano está reduzida em pacientes com amiloidose cardíaca. Observa-se padrão de rigidez sugestivo de preservação apical. O padrão de acometimento microvascular é difuso e semelhante à doença coronariana triarterial. Avaliar a rigidez miocárdica e a função microvascular pode ser importante no estudo do acometimento cardíaco na amiloidose por transtirretina.

Descritores: Amiloidose, Microcirculação, Elastografia, Cardiomiopatia restritiva, Pré-Albumina.

Abstract

ALENCAR NETO AC. Non-invasive assessment of myocardial stiffness using 2D-SWE (two-dimensional shear wave elastography) ultrasound technique, and microvascular function using PET-CT 13-N AMMONIA in patients with transthyretin amyloidosis [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

INTRODUCTION: Cardiac involvement (CI) in hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRh) occurs due to the deposition of amyloid fibrils in the heart, resulting in stiffness and diastolic dysfunction. Shear wave elastography, a non-invasive and radiation-free method, quantitatively evaluates tissue stiffness, a passive component of diastole. In addition to the classic morphological changes resulting from continuous deposition of amyloid fibrils in the cardiac interstitium, there is also perivascular deposition in the cardiac microcirculation, a new aspect that can further clarify the pathophysiology of this disease is the evaluation of microvascular function using PET 13N-Ammonia.

OBJECTIVE: To evaluate myocardial stiffness, through diastolic myocardial elasticity (DME), in ATTRh patients with and without CI, and in a control group (CG). To compare global coronary flow reserve (CFR) by PET 13N-Ammonia in patients with and without CI and to study the correlation between DME and CFR with clinical data, serum levels of troponin and BNP, as well as morphological and functional parameters by echocardiography and pyrophosphate-marked scintigraphy (PYP-99m TcM).

METHODOLOGY: A prospective, cross-sectional study was conducted with 60 patients divided into three groups: ATTRh with CI (n:20), ATTRh without CI (n:20), and CG (n:20). DME was evaluated in the septal wall of the left ventricle (LV) (basal, mid, and apical segments) and in the free wall of the right ventricle

(RV). They were also subjected to 2D-ECO, ECG, troponin, BNP, walking test, and pyrophosphate-marked scintigraphy (PYP-99m TCm). Data were analyzed using one-way ANOVA, verifying myocardial stiffness, as assessed by DME, among the three groups. Then, paired comparisons were adjusted by the Tukey technique. In addition, the 40 ATTRh patients (20 with and 20 without CI) who underwent myocardial blood flow assessment using rest and stress ¹³N-Ammonia PET-CT with dipyridamole. The T-test was used to compare means between groups, and correlation statistical technique was used to determine if, and to what extent, pairs of variables are associated. The standardized covariance for parametric variables was analyzed using Pearson's coefficient, and for non-parametric variables, Spearman's coefficient (rho) was used.

RESULTS: DME was a significant factor for distinguishing among the groups when analyzed in the basal septum PLAX ($p=0.013$), basal septum PSAX ($p=0.03$), and in the RV free wall PLAX ($p=0.004$). The apical segment showed similar stiffness among the groups, suggesting an apical preservation pattern. In the post hoc evaluation, DME in the basal region was significantly higher in the ATTRh with CI group than in the control group, but without significant differences between ATTRh with CI and ATTRh without CI groups, suggesting that the latter group has intermediate values between the sick and healthy patients. Conversely, DME in the RV in ATTRh with CI was higher than the other two groups (table 1 and figure 1). Global CFR was reduced in the CI group (1.849 ± 0.379 vs. 2.952 ± 0.7 , $p < 0.001$), as well as the evaluation of CFR segmented by epicardial artery territories (table 1). CFR was inversely correlated with age, functional class, troponin, and BNP, and directly with total walking distance, mean arterial pressure, and uptake at 1h and 3h in PYP-99m TCm.

CONCLUSION: Myocardial stiffness is increased, and coronary flow reserve is reduced in patients with cardiac amyloidosis. A stiffness pattern suggestive of apical preservation is observed. The pattern of microvascular involvement is diffuse and similar to that of tri-arterial coronary disease. Evaluating myocardial stiffness and microvascular function may be important in studying cardiac involvement in transthyretin amyloidosis.

Descriptors: Amyloidosis, Microcirculation, Elastography, Cardiomyopathy, restrictive, Prealbumin.

1 Introdução

INTRODUÇÃO

Amiloidose Cardíaca

Diversas doenças podem causar disfunção diastólica, levando ao aparecimento de insuficiência cardíaca por muitas vezes grave e refratária. Dentre elas, a amiloidose cardíaca apresenta grande relevância nesse cenário. O acometimento da função sistólica nessa doença costuma ser tardio, com declínio inicial da função diastólica, sendo importante reconhecer suas formas iniciais e seus mecanismos fisiopatológicos(1).

A amiloidose é um grupo de doenças em que o depósito de proteínas estruturalmente anormais (fibrilas amiloides) afeta a estrutura e a função de múltiplos órgãos, como fígado, rim, olhos, sistema nervoso, trato gastrointestinal e coração, aumentando a morbidade e mortalidade dos pacientes acometidos (2, 3).

Mais de 30 proteínas podem causar amiloidose e, entre essas, cinco podem afetar o coração. No entanto, os subtipos mais comuns de amiloidose que infiltram o coração são: 1) depósito de imunoglobulina cadeia leve, também chamada de amiloidose AL ou primária(4); 2) depósito de transtirretina (TTR) denominada amiloidose ATTR, que pode ser de origem genética, também chamada de forma hereditária familiar (ATTRh) e a forma selvagem (ATTRwt). A detecção e a diferenciação entre essas duas formas são de fundamental importância, pois apresentam tratamento e evolução clínica diferentes.

A deposição de proteína amiloide no miocárdio resulta em disfunção diastólica inicialmente e com deterioração tardia da função sistólica do ventrículo esquerdo, além de arritmias e bloqueios frequentes. A manifestação clínica é a insuficiência cardíaca (IC) (5, 6). A amiloidose cardíaca (AC) é a principal causa de cardiomiopatia restritiva (CMR)(7, 8) e, apesar de ser considerada uma

doença rara, é cada vez mais reconhecida devido à maior consciência clínica e melhor diagnóstico por imagem. Outro paradigma que também mudou ao longo do tempo foi em relação ao tratamento. Considerada uma doença incurável, hoje há possibilidade de novos tratamentos para a amiloidose de cadeia leve (AL) e principalmente para a amiloidose associada à transtirretina (ATTR). Para um diagnóstico precoce e mudança da história natural, há o interesse de que novas abordagens diagnósticas sejam propostas, posto que um elevado índice de suspeição é necessário para o diagnóstico de AC (9).

A amiloidose ATTR, tanto na forma ATTRh quanto na ATTRwt, é causada por alterações na Transtirretina, uma proteína sintetizada pelo fígado transportadora de vitamina A e hormônio tiroxina. A ATTRh decorre de mutações no gene TTR, que está localizada no braço longo do cromossomo 18. Foram descritas na literatura mais de 150 mutações no gene TTR, quase todas potencialmente amiloidogênicas. As mutações se manifestam como um padrão autossômico de herança dominante com a maioria dos pacientes com ATTR apresentando mutação heterozigoto de TTR (10). O alelo mais comum nos EUA é o Val142Ile, encontrado em 4% dos indivíduos afro-americanos. No Brasil, a mudança da valina por metionina na posição 50 é a mutação mais comum (Val50Met). Em países como Japão, existe um padrão bimodal de apresentação nessa mutação: uma forma precoce que ocorre por volta de 20 a 40 anos, caracterizado por perda da sensibilidade térmica e sensorial, história familiar, elevada penetrância, disfunção autonômica e distúrbios de condução. Na forma tardia, iniciando por volta de 50 anos de idade, os pacientes apresentam sintomas motores e quantos sensitivos em extremidades inferiores, baixa penetrância fenotípica, discreta disautonomia e maior comprometimento cardíaco. A presença de sintomas neurológicos ou sistêmicos devem sugerir aos clínicos a possibilidade de amiloidose ATTRh(11-14).

A ATTRwt não possui relação familiar e anteriormente era chamada de forma senil, pois tipicamente afeta indivíduos do sexo masculino com idade média de 77 anos, porém essa nomenclatura está em desuso pois é sabido que também pode afetar indivíduos com idade menor que 50 anos. A amiloidose selvagem é mais frequente do que se imaginava, podendo ser detectada à

necropsia em até 20% dos indivíduos com IC com função sistólica preservada (ICFEP) sem diagnóstico in vivo e em 13% de pacientes hospitalizados com ICFEP com espessamento da parede ventricular >12 mm(15, 16).

O acometimento cardíaco ocorre por deposição de fibrilas amiloides no coração, causando espessamento difuso de ambos ventrículos, aparelho valvar e atrial (17). A deposição se localiza principalmente no interstício cardíaco, circundando os miócitos, mas também podem ser encontrados nas pequenas artérias coronárias, válvulas e pericárdio parietal. Na forma AL, o acúmulo de amiloide é usualmente subendocárdico e difuso, enquanto na ATTR (particularmente ATTRwt), pode ser irregular com áreas de envolvimento transmural. Na AC ATTR, o fenótipo pode variar, com um subgrupo com hipertrofia septal assimétrica, mimetizando o fenótipo de cardiomiopatia hipertrófica (CMH)(18, 19).

As paredes ventriculares esquerda e direita espessadas resultam em um ventrículo restritivo, rígido e pouco complacente, resultando em anormalidades de enchimento diastólico progressivo, de forma que disfunção sistólica é esperada apenas na doença grave e avançada(20)

ELASTOGRAFIA (SWE)

A rigidez miocárdica (RM) desempenha um papel fundamental na função diastólica do ventrículo esquerdo (VE)(21). Anormalidades do relaxamento do VE e da RM são um dos principais mecanismos fisiopatológicos em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP)(22).

A avaliação do relaxamento ativo na prática clínica é realizada através do ecocardiograma bidimensional e Doppler pulsado e tecidual. Porém, a rigidez miocárdica ainda carece de técnicas não invasivas, dependendo ainda da avaliação através do cateterismo cardíaco, única opção validada(23).

A avaliação diastólica compreende dois componentes: o relaxamento ativo, dependente de pré e pós carga, e a avaliação das propriedades passivas

do tecido – sua dureza ou rigidez. A rigidez miocárdica representa um parâmetro importante para diagnóstico e prognóstico, porém sua avaliação não é englobada pelo ecocardiografia convencional, dependendo ainda da avaliação através do cateterismo cardíaco (23, 24).

A técnica elastográfica por ultrassonografia (USE), por ondas de cisalhamento ou *shear wave elastography* (SWE), avalia quantitativamente a rigidez tecidual através do mapeamento da propagação de ondas acústicas (*shear waves*), de forma não invasiva e sem emissão de radiação ionizante. Suas velocidades são rastreadas pelo equipamento de ultrassonografia após ocorrer deformação tecidual, gerada por impulsos de radiação acústica (ARFI) do próprio transdutor. Assumindo a correlação da rigidez tecidual às velocidades de propagação acústica aumentadas, é possível descrever matematicamente a elasticidade dos tecidos através da mensuração de ondas acústicas específicas ($E=3dV_{sw}^2$).

A avaliação da rigidez miocárdica através do método elastográfico por ondas de cisalhamento (SWE), foi comparada com métodos invasivos padrão ouro, demonstrando boa correlação, além de discriminar alterações da rigidez associadas ao envelhecimento. Independentemente da idade, porém, houve diferença expressiva entre a rigidez muscular cardíaca de pacientes com miocardiopatia hipertrófica e indivíduos normais (24). Apenas um estudo avaliou a rigidez miocárdica utilizando USE para diferenciação de paciente com amiloidose cardíaca e pacientes normais (25), porém com metodologia distinta da proposta no presente estudo.

A avaliação elastográfica por SWE equivale a avaliar a dureza do tecido do miocárdio usando a “ponta do dedo”. Analisa as propriedades passivas do tecido, ou seja, sua dureza. Quando existem muitas formas de analisar uma mesma situação, geralmente é porque nenhuma de modo isolado é suficiente. A avaliação do componente passivo da diástole, através da elasticidade miocárdica diastólica (EMD), poderia fornecer uma resposta mais direta da constituição do tecido e permitir uma avaliação simples, segura da função diastólica e início precoce do tratamento específico.

PET-CT 13N-AMÔNIA

Biomarcadores, como as troponinas, podem estar elevados mesmo nos estágios iniciais da doença, refletindo dano direto aos cardiomiócitos e à microvasculatura coronariana. A amiloidose cardíaca pode comprometer a microvasculatura através de mecanismos como: depósito no endotélio do vaso resultando em espessamento e compressão extrínseca da microvasculatura, ou por disfunção endotelial e autonômica (26). É comum que os pacientes com essa doença apresentem dor torácica anginosa, elevação crônica de troponinas e regiões eletricamente inativas ao eletrocardiograma, sugerindo um quadro de insuficiência coronariana (27, 28). Buscou-se avaliar a função microvascular, através de medida reserva de fluxo coronariano (RFC), dos pacientes com variantes patológicas para o gene que codifica a proteína transtirretina (TTR) com e sem comprometimento cardíaco definido pelos métodos convencionais como ecocardiograma bidimensional e cintilografia PYP^{99m}Tc e adicionalmente procurou correlacionar-se a RFC com variáveis clínicas, laboratoriais e exames de imagem.

A tomografia por emissão de pósitrons (PET), tem sido cada vez mais utilizada na rotina dos laboratórios de cardiologia. Conforme sua utilização clássica, a PET permite estudar, de forma quantitativa, além da viabilidade miocárdica, também a perfusão regional. Um dos traçadores de fluxo mais utilizados, na rotina, é a amônia (N-13). A partir de sua produção, ocorre a marcação da amônia com o nitrogênio-13. Desde a administração, a dose venosa do radiofármaco em condições de repouso e sob estresse farmacológico com dipiridamol fornece a quantificação absoluta do fluxo sanguíneo do miocárdio em repouso (mL/min/g) e fluxo sanguíneo do miocárdio hiperêmico (mL/min/g). A reserva coronária é então obtida a partir da relação entre o fluxo sanguíneo hiperêmico (dipiridamol) e o fluxo sanguíneo em repouso(29).

A sigla em inglês do exame PET-CT, é formada pela junção de PET, que revela alterações no metabolismo celular, associada com a Tomografia

Computadorizada (CT), exame que produz imagens detalhadas da anatomia do paciente por meio de tecnologia digital e recursos de raio-x. A reserva de artéria coronária com PET-CT avalia quantitativamente a quantidade de sangue fornecida a cada região específica do miocárdio. Essa técnica é uma medida da disfunção vasomotora coronariana que integra os efeitos hemodinâmicos da estenose coronariana epicárdica, aterosclerose difusa, disfunção endotelial e disfunção microvascular. Particularmente na amiloidose cardíaca, alguns estudos demonstraram comprometimento da microcirculação coronariana (26-28).

O estudo da reserva de fluxo coronariano avalia a variação do fluxo sanguíneo perante um estímulo hiperêmico e surge em 1974 (30), no contexto da avaliação hemodinâmica, apenas de forma invasiva, da estenose das artérias epicárdicas na doença aterosclerótica coronariana. A técnica evoluiu, com modalidades não invasivas, utilizando radiotraçadores capazes de gerar imagens de alta qualidade(31).

A disfunção microvascular é um termo amplo, e na ausência de doença coronariana epicárdica obstrutiva, inclui diversas condições como vasoespasmos, inflamação e aterosclerose coronariana e a própria disfunção endotelial. Uma redução na relação entre o fluxo máximo e o fluxo basal indica redução da reserva de fluxo coronariano. A RFC é a composição da medida da gravidade de estenose da artéria epicárdica com disfunção microvascular, entretanto no cenário de coronárias epicárdicas (>400um) normais, a RFC alterada é sinônimo de disfunção microvascular(32).

Além das alterações estruturais e funcionais clássicas decorrentes diretamente do depósito contínuo das fibrilas amiloides, surge um novo recurso que pode esclarecer ainda mais a fisiopatologia da amiloidose cardíaca, a avaliação da função microvascular

2 Objetivos

OBJETIVOS

Primários

-Avaliar a EMD (elasticidade miocárdica diastólica) como preditor diagnóstico de comprometimento cardíaco nos pacientes ATTRh com e sem acometimento cardíaco e comparar com pacientes do grupo controle.

- Avaliar a reserva de fluxo coronariano (RFC) global pelo PET 13N-Amônia como preditor diagnóstico de comprometimento cardíaco em pacientes ATTRh com e sem acometimento cardíaco (AC).

Secundários

-Avaliar a correlação entre EMD e:

- índices de função sistólica e diastólica avaliados pelo ecocardiograma bidimensional e com speckle tracking (ECO 2D e STE).
- a carga amiloidótica avaliada pela cintilografia miocárdica com pirofosfato-99 mTc (PYP-99m TCm) nos pacientes com amiloidose TTR.
- teste de caminhada de 6 minutos, BNP e troponina.

-Avaliar a correlação entre RFC global e:

- índices de função sistólica e diastólica avaliados pelo ecocardiograma bidimensional e com speckle tracking (ECO 2D e STE).
- a carga amiloidótica avaliada pela cintilografia miocárdica com pirofosfato-99 mTc (PYP-99m TCm) nos pacientes com amiloidose TTR.
- teste de caminhada de 6 minutos, BNP e troponina.
-

3 Métodos

MÉTODOS

Desenho do estudo

Estudo transversal unicêntrico observacional com 20 pacientes saudáveis e 40 pacientes com a mutação do gene da transtirretina, sendo 20 (50%) sem e 20 (50%) com achados compatíveis com acometimento cardíaco da ATTR identificados através da ecocardiografia, biomarcadores e cintilografia com pirofosfato marcado com tecnécio.

Critérios de inclusão

- a) Idade entre 18 anos e 85 anos
- b) Variante patológica do gene da transtirretina.
- c) Para a definição de acometimento cardíaco por ATTRh deve apresentar todos os critérios abaixo:
 - Evidência de envolvimento cardíaco pela ecocardiografia ou ressonância magnética cardíaca (RMC) evidenciando medida do septo interventricular no final da diástole (SIVd) > 12mm, na ausência de etiologias que justifiquem esta alteração; e/ou histórico médico de insuficiência cardíaca, e/ou níveis de troponina e/ou BNP acima do valor de referência sem outra causa mais provável.
 - Depósito amiloide no tecido cardíaco confirmado através da coloração vermelho-congo ou presença de cintilografia miocárdica com (DPD-TC) com grau 2 ou 3 de captação cardíaca, nos casos em que a presença de gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) foi afastada.

Critérios de exclusão

- a) Presença de outro tipo de miocardiopatia como hipertensiva, valvar ou doença isquêmica do coração (ex.: infarto prévio do miocárdio documentado com marcadores de necrose miocárdica e mudanças eletrocardiográficas);
- b) Presença de outras doenças, que não Amiloidose Cardíaca, prejudicando a avaliação da capacidade funcional, como doença pulmonar obstrutiva crônica, artrite grave ou doença arterial periférica, procedimento ortopédico recente ou planejado durante o decorrer do estudo (ex.: cirurgia de coluna ou em membros inferiores) que prejudica a deambulação na avaliação do teste de 6 minutos;
- c) Doença coronariana aguda ou angina instável nos últimos 3 meses;
- d) Relato de doença do nó sinusal ou atrioventricular com indicação de marca-passo, porém sem intenção de implante;
- e) Presença de hipotireoidismo ou hipertireoidismo não tratado;
- f) Transplante prévio, hepático ou de outro órgão;
- g) Presença de neoplasia nos últimos 3 anos, exceto para baso e espinocelular carcinomas de pele ou câncer de colo de útero in situ previamente tratados;
- h) Presença de outras condições médicas ou comorbidades que na opinião do investigador poderia interferir no decorrer do estudo ou na interpretação dos dados;
- i) Gravidez;
- j) Histórico de abuso de álcool nos últimos 2 anos ou ingestão diária excessiva de álcool (para mulheres, mais de 14 unidades por semana; para homens mais de 21 unidades de álcool por semana [unidade: uma taça de vinho (125ml); = uma dose de destilado ou = 332,5ml de cerveja).

Métodos de Imagem

Elastografia Cardíaca

A avaliação da elasticidade miocárdica foi realizada em colaboração com instituição parceira (Instituto de Radiologia, INRAD). Realizada em aparelho de ultrassonografia APLIO i800 (Canon, Japão) utilizado de forma rotineira nessa instituição. Utilizada sonda convexa multifrequencial (frequência fundamental 3,5 MHz) e ajustes do equipamento para o estudo elastográfico. Através da janela acústica paraesternal, no plano paraesternal longo (PLAX) do ventrículo esquerdo foram avaliados os segmentos basais da parede anterosséptal e da parede livre do ventrículo direito e no plano paraesternal transversal do VE (PSAX) os segmentos basal, médio e apical do ventrículo esquerdo. As mensurações da elasticidade miocárdica foram obtidas no final da diástole, momento de menor movimentação do coração, sincronizado com eletrocardiograma. Os exames foram realizados por: Um médico radiologista, cego para o diagnóstico do paciente, que seleciona área de interesse e adquire as velocidades da onda de cisalhamento e dois médicos ecocardiografistas para posicionamento e aquisição das imagens bidimensionais otimizadas. Para cada região estudada, foram realizadas 9 medidas, sendo descartados os valores atípicos, e realizando uma média dos demais valores, buscando uma relação IQR/mediana < 30%.

A técnica elastográfica por ultrassonografia (USE), por ondas de cisalhamento ou *shear wave elastography* (SWE), avalia quantitativamente a rigidez tecidual através do mapeamento da propagação de ondas acústicas (*shear waves*), de forma não invasiva e sem emissão de radiação ionizante. Suas velocidades são rastreadas pelo equipamento de ultrassonografia após ocorrer deformação tecidual, gerada por impulsos de radiação acústica (ARFI) do próprio transdutor. Admitindo a correlação da rigidez tecidual com as velocidades de propagação acústica aumentadas, é possível descrever matematicamente a elasticidade dos tecidos através da mensuração de ondas acústicas específicas ($E=3dVsw^2$). O resultado obtido através dessa análise é um módulo que expressa a rigidez do tecido em KiloPascal (KPa), unidade padrão de pressão e tensão, e equivale à força de 1N aplicada uniformemente sobre uma superfície de $1m^2 \times 1000$.

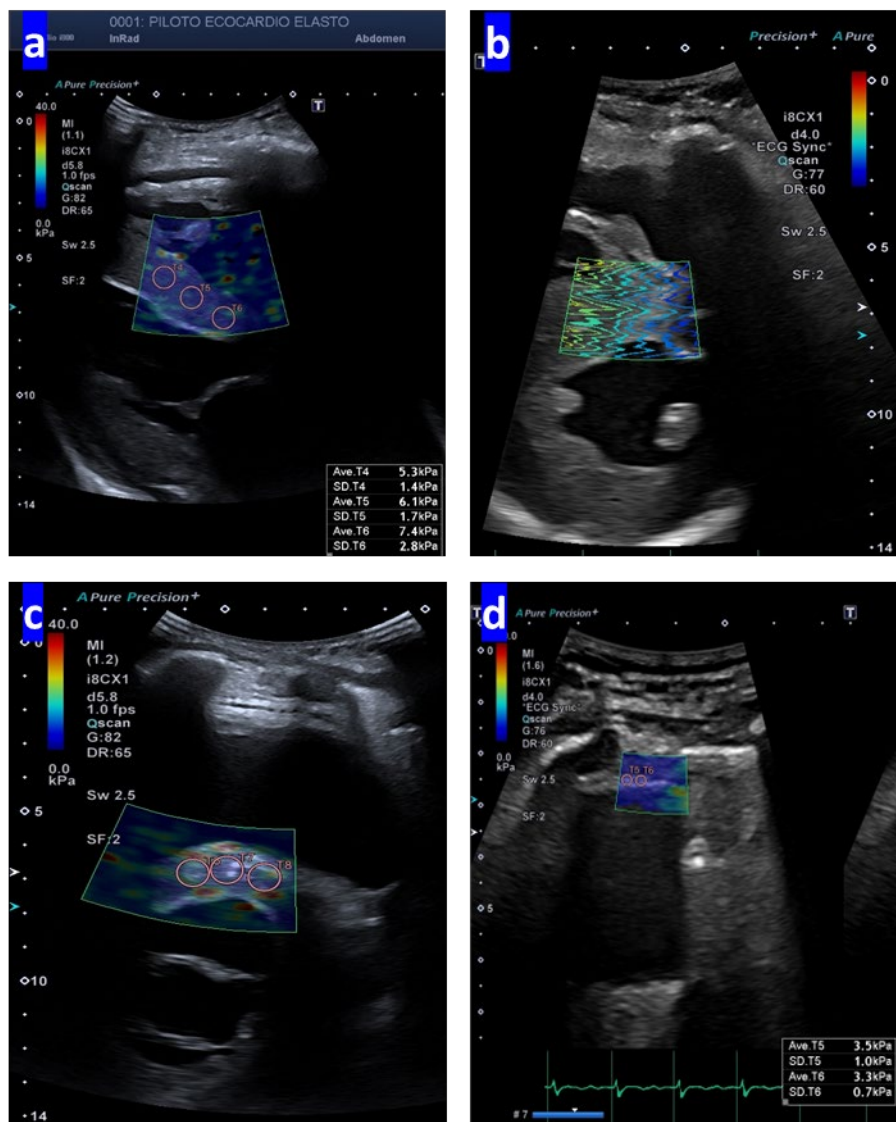


Figura 1 Aquisição Modo B e SWE de paciente com amiloidose cardíaca. a) septo PLAX; b) septo médio PSAX; c) septo basal PSAX; d) VD PLAX.

PET / CT com amônia rotulada com nitrogênio-13 (amônia 13N)

As imagens de tomografia por emissão de pósitrons (PET) foram realizadas com um scanner PET/CT Discovery 710 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, EUA) no Centro de Medicina Nuclear do Instituto de Radiologia (CMN-InRad, São Paulo, SP, Brasil) do hospital. O PET é uma ferramenta valiosa em

cardiologia devido à sua capacidade de medir o fluxo sanguíneo miocárdico em mL/g/min de forma não invasiva. Cada aquisição foi precedida por uma varredura de transmissão de tomografia computadorizada (TC) para correção de atenuação de fótons. Foi obtida uma imagem de busca da TC para localizar o coração, seguida por uma varredura de transmissão usando uma varredura de TC de baixa dose do tórax (32 mA, 120 kV, respiração livre).

A amônia- ^{13}N foi produzida por meio de um ciclotron instalado no INCOR (PETtrace™ 710; GE Healthcare), pela reação $^{16}\text{O}(p, \alpha) ^{13}\text{N}$. Nesse procedimento, a amônia- ^{13}N é sintetizada diretamente na água do alvo (produção no alvo) pela adição de etanol 5 mmol como um agente de varredura de radicais livres para evitar a formação dos íons oxo. A pureza radioquímica foi >99,9% em até 60 minutos após o término da irradiação.

Os indivíduos foram mantidos em jejum por pelo menos 6 horas antes do estudo e foram instruídos a não consumir alimentos ou bebidas que contenham metilxantina (café, chocolate, refrigerantes, chá) por pelo menos 24 horas antes do exame de PET(33).

Para a medição do fluxo sanguíneo miocárdico (MBF) em repouso e em estresse farmacológico (hiperemia induzida por Dipyridamol), a Amônia- ^{13}N foi administrada por via intravenosa ($370 \pm 555 \text{ MBq}$)(34) durante um período de 10 segundos e a linha intravenosa foi lavada com solução salina adicional durante um intervalo de 20 segundos. Protocolos de imagem padronizados foram realizados de acordo com as diretrizes da Sociedade Americana de Cardiologia Nuclear.

Uma imagem dinâmica de repouso foi realizada por 15 minutos (quadros: 20 x 5 s, 30 x 10 s, 20 x 10 s e 1 x 300 s)(35). A imagem de estresse com Dipyridamol foi realizada de forma idêntica após a infusão de Dipyridamol (0,56 mg/kg) durante 7 minutos. O radiofármaco de perfusão miocárdica foi injetado aproximadamente na metade da infusão de Dipyridamol (aos 3 minutos), quando ocorre a vasodilatação máxima e a hiperemia miocárdica. Como a meia-vida biológica do Dipyridamol é curta (2 a 3 horas), seus efeitos podem ser revertidos

simplesmente interrompendo a infusão e iniciando tratamentos específicos, se necessário.

O eletrocardiograma foi monitorado continuamente durante o procedimento, utilizando um monitor eletrocardiográfico de três canais. A pressão arterial foi monitorada a cada 3 minutos em repouso e a cada 60 segundos durante o teste de estresse, utilizando um esfigmomanômetro eletrônico (Dynamap, Critikon Inc., Tampa, EUA).

Análise de imagem PET e processamento de imagem

Considerando que a distribuição padrão do território vascular na interpretação da perfusão miocárdica pode estar sujeita a uma considerável variabilidade morfológica da árvore coronária, os conjuntos de dados PET quantitativos (usando um modelo de 17 segmentos) foram fundidos com CT usando software disponível comercialmente (CardIQ Fusion, GE Healthcare) para garantir a verdadeira e correta co-registração(36). A função de entrada do ventrículo esquerdo e as curvas TAC do miocárdio foram inseridas em um modelo de compartimento único de tecido com troca de traçador entre o plasma arterial e o tecido do miocárdio. Ele inclui uma correção linear de metabólitos para derivar da curva de sangue total atividade no ventrículo esquerdo, de acordo com DeGrado et al., 1996 (37).

A quantificação do MBF e reserva de fluxo coronário (CFR) foram determinados usando o pacote de software PMOD TM, versão 3.4002 (PMOD Technologies LLC, 2012; Zurique, Suíça). As curvas de tempo-atividade (TAC) miocárdicas e do pool sanguíneo foram obtidas a partir de frames dinâmicos corrigidos para a degradação do radioisótopo(38). O MBF regional foi medido em cada fase (repouso e estresse com dipiridamol) por meio do ajuste do modelo das TACs do pool sanguíneo e miocárdio corrigidas para vazamento e volume parcial. O CFR foi calculado como a razão do MBF em estresse em relação ao MBF em repouso (modelo de 17 segmentos de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Cardiologia Nuclear), e para os três principais territórios vasculares, identificados como segmentos anterior, anteroseptal e apical para a artéria coronária descendente anterior, segmentos inferior e

inferoseptal para a artéria coronária direita e segmentos laterais para a circunflexa esquerda, respectivamente. O CFR foi calculado como a razão do MBF hiperêmico em relação ao MBF em repouso (CFR $\geq 2,5$ foi considerado normal)(39). De acordo com a literatura (40) e apoiado em dados prognósticos (41), aceitou-se que o valor para RFC < 2.0 como anormal. Todavia, vale ressaltar que esse valor de normalidade foi desenvolvido através de estudos relacionados à doença epicárdica após apresentar melhor desempenho para prever doença aterosclerótica coronariana em cineangiocoronariografia (42), por isso optou-se também pela avaliação contínua do valor da RFC e não apenas de forma dicotômica (normal e anormal).

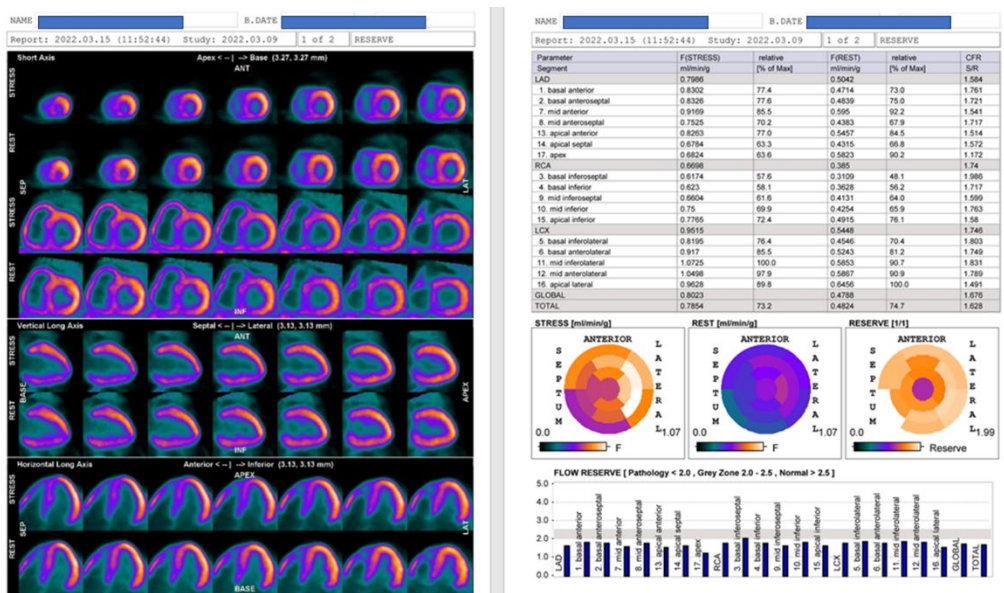


Figura 2 Exemplo de laudo PET-CT 13N AMONIA paciente com amiloidose cardíaca.

Escore de cálcio

Os escores de cálcio das artérias coronárias foram quantificados com base no algoritmo de pontuação proposto por Agatston et al. em 1990 (43), usando-se um visualizador de Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) de código aberto (Horos versão 3.3.6, 2019 The Horos Project). O escore de Agatston é um escore somado de todas as lesões coronárias calcificadas.

Inicialmente, as imagens foram importadas para o software Horos. Em seguida, todas as áreas calcificadas dentro das artérias coronárias foram selecionadas separadamente. O software mediu e somou automaticamente os escores de cálcio em imagens de tomografia computadorizada (TC).

Um limiar de atenuação de TC de >130 unidades Hounsfield (HU) é usado para a detecção de cálcio, com apenas voxels contíguos totalizando ≥ 1 mm² em área contada como “lesões” para reduzir a influência do ruído da imagem.

Ecocardiograma

Os estudos ecocardiográficos foram realizados utilizando-se o equipamento Vivid E95 da GE Healthcare (Wakeusha, Wisconsin), sendo realizadas avaliações em modo bidimensional, em tempo real, com a análise de fluxos cardíacos pela ecodopplercardiografia, análise com Doppler Tecidual, a análise por técnica de *speckle tracking* da deformação miocárdica (*strain*) longitudinal global bidimensional do ventrículo esquerdo do ventrículo direito. As imagens foram adquiridas em projeções paraesternal longitudinal de câmaras esquerdas, transversal e apical 2, 3 e 4 câmaras de acordo com padronização da Sociedade Americana de Ecocardiografia (44).

Cintilografia PYP^{99mTc}

Os exames de cintilografia miocárdica com PYP-99mTc foram realizados com obtenção de imagens após 1 e 3 horas da injeção do traçador, utilizando-se um colimador de baixa energia e alta resolução (LEHR). Foram utilizadas projeção estática anterior (1 hora e 3 horas) e projeções estática anterior, lateral esquerda e oblíqua anterior esquerda (3 horas). Quando houve captação na área cardíaca foram realizadas imagens SPECT de tórax, com tempo de 3 horas de injeção, para melhor identificação dos limites cardíacos e evitar que o “pool”

interferisse na interpretação das imagens, o que poderia acarretar em resultados falsos positivos. Utilizou-se dois critérios de interpretação das imagens: o visual e a análise semi-quantitativa. O critério visual baseou-se na escala de Perugini, onde fez-se uma análise qualitativa nas imagens de 3 horas, comparando-se o grau de concentração cardíaca do traçador com o grau de captação óssea do gradil costal. Foram realizadas análises semi-quantitativas do grau de captação do radiotraçador, comparando-se as regiões de interesse (ROIs) da área cardíaca e da área em espelho no hemitórax direito, na imagem anterior. Considerou-se fortemente sugestivo de amiloidose por transtirretina valores de relação coração/ lado contralateral $\geq 1,5$ nas imagens de 1 hora e $\geq 1,3$ nas imagens de 3 horas. Os critérios utilizados estão em conformidade com protocolo da American Society of Nuclear Cardiology e a diretriz de cintilografia com marcadores ósseos da Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (45, 46).

Eletrocardiograma

O eletrocardiograma de 12 derivações foi realizado em todos os pacientes incluídos no protocolo. Os registros foram realizados no setor de eletrocardiografia do centro de pesquisa do InCor-HCFMUSP conforme o padrão do serviço, sem interferência dos pesquisadores.

Exames laboratoriais

As concentrações plasmáticas do BNP e da troponina I foram obtidas por imunoensaio tipo sanduíche com quimiluminescência direta. Os resultados são apresentados em pg/mL para o BNP (valor de referência inferior a 100 pg/mL) e em ng/dL para a Troponina I (valor de referência de 0,04 ng/dL, percentil 99%).

Teste de caminhada de 6 minutos

O teste foi realizado em um corredor com distância demarcada de 30 metros. Sendo avaliada a distância percorrida e o grau de dispneia do paciente no início e no fim do exame.

Estatística

O tamanho da amostra empregada no estudo foi por conveniência. Utilizou-se o teste-T para comparação de médias de dois grupos/condições e os dados paramétricos foram expressos em média e desvio padrão. Nos casos em que os pressupostos de normalidade e homogeneidade foram violados, o teste equivalente não paramétrico, Mann-Whitney foi utilizado, e os dados não paramétricos, foram expressos em mediana e MAD (ou IQR) como suas estatísticas. A hipótese nula (H_0) testada é que não há diferença significativa entre as médias de todos os grupos. Quando afasta a hipótese nula, o tamanho do efeito foi estimado através do d de Cohen (0,2 - 0,5 = pequeno; 0,5 - 0,8 = moderado, >0,8 grande).

Utilizou-se a técnica estatística de correlação para determinar se, e com que intensidade, pares de variáveis estão associadas. A covariância padronizada para as variáveis paramétricas foi analisada através do coeficiente de correlação de Pearson e para as variáveis não paramétricas foi utilizado coeficiente de correlação de Spearman (ρ). Esse coeficiente varia de -1 a +1 e quanto mais próximo de +1 ou -1, maior é a força da correlação.

A análise estatística foi realizada no programa JASP Team (2022). JASP (Versão 0.16.3) (47)[Computer software] (47, 48). Todos os testes foram considerados estatisticamente significantes se valor encontrado de $p < 0,05$

Comitê de Ética e apoio financeiro

Este estudo, ELAST-2D (NCT04456582), foi apoiado financeiramente por patrocínio da Pfizer (application- ID 55925015) aprovado no Comitê de Ética do INCOR através do parecer consubstanciado (CAAE 27437019.5.0000.0068).

4- Resultados

RESULTADOS

Variáveis demográficas e laboratoriais da população do estudo

O perfil clínico e estrutural dos pacientes está listado na tabela 1. Percebe-se a diferença entre os dois grupos, reforçando a intenção de se formar um grupo ATTR-AC com indivíduos já com acometimento cardíaco estabelecido pelos métodos convencionais. Esses pacientes trazem consigo outras condições decorrentes do maior tempo de exposição ao depósito amiloide: são mais velhos, apresentam maior índice de massa cardíaca, maior hipertrofia do septo cardíaco, aumento atrial, menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), menor strain longitudinal global do ventrículo esquerdo (SLGVE) e do ventrículo direito (SLGVD), graus mais avançados de disfunção diastólica, pior capacidade funcional e pior desempenho no teste de caminhada de 6 minutos com menor distância total, além de marcadores cardíacos, como troponina e BNP, mais elevados. Apresentam-se com maior prevalência de doenças crônicas tais como: hipertensão, diabetes e hipotireoidismo; no entanto não evidenciando quadro descompensado ou de difícil controle. Apesar do diagnóstico de hipertensão os 9 pacientes relatavam não fazer uso de anti-hipertensivos, além de apresentarem níveis pressóricos normais ou reduzidos no momento da consulta. Nenhum paciente portador de DM2 necessitava de insulina para controle glicêmico. Todos os pacientes com hipotireoidismo apresentavam níveis de T4L e TSH dentro da normalidade. Não havia relato histórico de sintomas anginosos, de doença aterosclerótica coronariana ou uso de medicações anti-isquêmicas ou revascularização prévia em ambos os grupos.

Em ambos os grupos com variantes patológicas do gene da transtirretina, as mutações mais prevalentes foram a Val142Ile, seguida pela Val50Met e Thr80Ala, não ocorrendo diferenças estatisticamente significante quanto ao tipo de mutação entre os grupos (tabela 2 e figura 3).

Tabela 1 Características de base dos pacientes

	ATTR com AC (n=20)	ATTR sem AC (n=20)	Controle (n=20)	Valor p
DADOS CLÍNICOS				
Idade (anos)	69,6 ± 8,2	41,6 ± 10,8	51,7±13,3	p<.001***
Sexo M/F	16/4	11/9	11/9	
Peso (kg)	67,5 ± 10,5	72,6 ±14,8	77,5 ± 12,7	P=0,1
Altura (m)	1,68 ± 0,06	1,68 ± 0,07	1,72 ± 0,09	P=0,2
IMC^a	23,85 ± 3	25,8 ± 4,7	25,9 ±2,6	P=0,1
Frequência cardíaca (bpm)^b	74,4 ± 10,5	69,9 ± 9,5	68,4 ± 14,6	P=0,2
PAS (mmHg)^b	117,95 ± 21,38	128 ± 17,94	122,8 ± 12,94	P=0,2
PAM (mmHg)^b	89,5 ± 14,4	94,3 ± 25,1	93,4 ± 10,1	p=0,6
Histórico de síndrome túnel carpo	13/20 (65%)	3/20 (15%)	0/20 (0%)	P=0,005
Acometimento extracardíaco	14/20 (70%)	7/20 (35%)	n/a	P=0,027
-Sistema nervoso	13/14 (93%)	7/7 (100%)	n/a	-
-Pulmão	1/14 (7%)	n/a	n/a	-

Distância teste caminhada 6 minutos (m)	336,9 ± 83,7	420,4 ± 112,8	460 ± 56,9	p<.001*
Classe Funcional NYHA				P=0,001
-Classe Funcional I	4/20 (20%)	20/20 (100%)	-	-
-Classe Funcional II	14/20 (70%)	0/20 (0%)	-	-
-Classe Funcional III	2/20 (10%)	0/20 (0%)	-	-
				-
EXAMES LABORATORIAIS				-
Troponina (ng/L)^c	63,7 ± 41,2	7,15 ± 10,7	6,9 ± 11,9	p<.001*
Troponina (ng/L)^c	61 (30,7-86,2)	3 (2-4,2)	2,7 (2,5-4)	p<.001*
BNP (pg/mL)^c	435 ± 321,9	20,9 ± 20,2	17,5 ± 12,9	p<.001*
BNP (pg/mL)^c	389,5 (210-545)	14 (12,5-24)	16,5 (7,5-24)	p<.001*
ECOCARDIOGRAMA-2D				

FEVE (%)	43,1 ± 12,7	59,2 ± 2,9	62,6 ± 4,1	p<.001*
SLGVE (%)	9,2 ± 3,3	17,8 ± 1,9	19,1 ± 2,5	p<.001*
Septo (mm)	17,8 ± 3,5	8,6 ± 1,3	8 ± 0,9	p<.001*
Parede Posterior (mm)	17,5 ± 3,3	8,4 ± 1,3	7,8 ± 0,9	P<.001*
DDVE (mm)	44 ± 5,5	47 ± 2,8	48,7 ± 4,8	P<0.01**
DSVE (mm)	35 ± 6,2	31,2 ± 2,8	31,7 ± 5,2	P=0,06
Massa (indexada)	194 ± 52,9	74,158 ± 16,2	70,2 ± 11,1	P<.001*
Espessura relativa	0,8 ± 0,21	0,36 ± 0,05	0,32 (0,29-0,36)	P<.001*
Diâmetro do VD (mm)	40,8 ± 7,7	34,21 ± 5,2	33,6 ± 4,1	p<.001*
Diâmetro átrio esquerdo (mm)	49 ± 12,5	32,7 ± 4,5	34,6 ± 4	p<.001*
Volume átrio esquerdo (ml)	61 ± 16,6	28,4 ± 4	27,3 ± 7,7	p<.001*
Volume átrio direito (ml)	47,5 ± 17,36	19,2 ± 4,8	21,4 ± 6,6	p<.001*
Preservação apical	19/20 (95%)	2/20 (10%)	0/20 (0%)	
Diástole				
- Diástole normal	0/20 (0%)	14/20 (70%)	20/20 (100%)	P<0,001

-Disfunção Diástole I	1/20 (5%)	3/20 (15%)	n/a	P=0,292
-Disfunção Diástole II	5/20 (25%)	0/20 (0%)	n/a	P=0,017
-Disfunção Diástole III	12/20 (60%)	0/20 (0%)	n/a	P<0,001
-Diástole indeterminada	2/20 (10%)	0/20 (0%)	n/a	P=0,147
-Relação E/e'	20,6 ± 10,5	8,37 ± 9,2	6,3 ± 2,2	p<.001*
-Velocidade e'	4,2 ± 1,2	10,2 ± 3,5	9,8 ± 3	p<.001*
Tempo desaceleração onda E	162 ± 39,8	206,5 ± 47,7	204,4 ± 65	P=0.017
Ventrículo direito				
-SLGVD	16,1 ± 6,1	25,8 ± 3,6	24,4 ± 3,0	p<.001*
-FAC	33,2 ± 8,8	46,2 ± 10,6	44,3 ± 8	p<.001*
-Velocidade onda S do VD	6,5 ± 3,3	11,1 ± 2,1	11,8 ± 1,8	p<.001*
-TAPSE	13,2 ± 4,5	20,8 ± 3,2	22,5 ± 9	p<.001*
Derrame pericárdico				P<0,001
-Discreto	10/20 (50%)	0/20 (0%)	-	-
-Moderado	1/20 (5%)	0/20 (0%)	-	-

-Importante	0/20 (0%)	0/20 (0%)	-	-
SLGVD (%)	16,1 ± 6,1	25,8 ± 3,6	22,9 ± 8,7	p<.001*
ELETROCARDIOGRAMA				
Ritmos				
-Ritmo sinusal	9/20 (45%)	19/20 (95%)	-	P<0,01
-Ritmo não sinusal	11/20 (55%)	1/20 (5%)	-	P<0,01
Bloqueios				
-BAV1°	6/20 (30%)	2/20 (10%)	-	P=0,114
-BAV 2°	0/20 (0%)	0/20 (0%)	-	-
-BRD	2/20 (10%)	0/20 (0%)	-	-
-BRE	2/20 (10%)	0/20 (0%)	-	-
-BDAS	3/20 (15%)	0/20 (0%)	-	-
Sobrecargas				
-Ventriculo esquerdo	3/20 (15%)	2/20 (10%)	0/20 (0%)	P=0,633
-Ventriculo direito	0/20 (0%)	0/20 (0%)	0/20 (0%)	-
-Átrio esquerdo	4/20 (20%)	0/20 (0%)	0/20 (0%)	P=0,035
-Átrio direito	1/20 (5%)	0/20 (0%)	0/20 (0%)	P=0,311

Baixa Voltagem		11/20 (55%)	3/20 (15%)	0/20 (0%)	P=0,008
Alterações de repolarização		13/20 (65%)	6/20 (30%)	1/20 (5%)	P=0,027
Área inativa		6/20 (30%)	0/20 (0%)	0/20 (0%)	P=0,008
-Parede anterosseptal		1/6 (16%)	n/a	n/a	-
-Parede inferior		5/6 (84%)	n/a	n/a	-
CINTILOGRAFI A PYP⁹⁹TC					
Captação 1 hora	1	1,7 ± 0,2	1,1 ± 0,2	n/a	p<.001
Captação 3 hora	3	1,6 ± 0,1	1,1 ± 0,1	n/a	p<.001

Valores como média ± desvio padrão, ou n/n (%), ou mediana (percentil 25%-percentil 75%); n/a = não se aplica.

^a = índice de massa corporal em metros/altura²;

^b = PAS= pressão arterial sistólica; PAM: pressão arterial média; bpm = batimentos por minuto.

^c = troponina I HS, valor referência até 58 ng/L (percentil 99)

^d = peptídeo natriurético cerebral (do inglês, brain natriuretic peptide)

SLGVE = Strain longitudinal do ventrículo esquerdo

SLGVD = Strain longitudinal do ventrículo direito

FAC = Fractional area changed (variação da área do VD)

TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion (excursão sistólica do anel tricúspide em direção ao ápice)

* Nessa comparação com três grupos independentes, houve diferença estatística significativa apenas entre o grupo ATTRAC e ATTR sem AC e grupo ATTR com AC e controle. (ATTRAC ≠ CONTROLE) (ATTRAC ≠ ATTR sem AC)

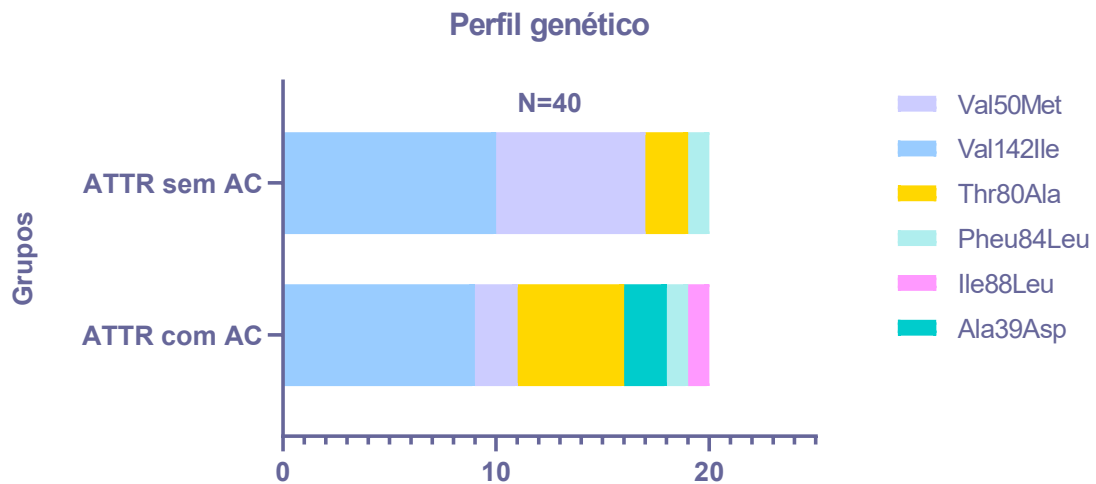
**Nessa comparação com três grupos independentes, houve diferença estatística significativa apenas entre o grupo ATTRAC e grupo controle (ATTRAC≠CONTROLE)

*** Nessa comparação com três grupos independentes, houve diferença estatística significativa entre todos os grupos.

Tabela 2 Perfil Genético dos pacientes com amiloidose cardíaca.

Variante	ATTR com AC(20)	ATTR sem AC(20)	p
Val50Met	2 (10%)	7 (35%)	0,058
Val142Ile	9 (45%)	10 (50%)	0,752
Ala39Asp	2 (10%)	0 (0%)	0,147
Thr80Ala	5 (25%)	2 (10%)	0,212
Pheu84Leu	1 (5%)	1 (5%)	1
Ile88Leu	1 (5%)	0 (0%)	0,311

Figura 3 Perfil genético dos pacientes com mutação do gene TTR.



Elastografia Cardíaca

Comparação da EMD entre os 3 grupos

Os dados foram analisados a partir de uma ANOVA de uma via que verificou o comportamento da dureza miocárdica, medido pela elasticidade miocárdica diastólica (EMD), em grupos com amiloidose transtirretina com (ATTR com AC) e sem acometimento cardíaco (ATTR sem AC) e grupo controle de pacientes saudáveis. Foi possível concluir que a EMD é diferente entre os três grupos ao ser analisada nos seguintes pontos anatômicos: septo basal interventricular (PLAX), segmento basal do septo interventricular (PSAX) e na parede livre do ventrículo direito (PLAX). Os testes *post hoc* ajustadas pela técnica de Tukey revelou que os participantes do grupo ATTR com AC apresentam dureza miocárdica significativamente mais alta que o grupo controle. O único ponto anatômico em que houve diferença entre o grupo ATTR com AC e ATTR sem AC foi no ventrículo direito. Em nenhuma análise houve diferença entre grupo ATTR e grupo controle (tabela 3 e figuras 4 a 11).

Tabela 3 Elastografia cardíaca

	ATTR com AC (n=20)	ATTR sem AC (n=19)	Controle (n=20)	Valor p	η ²
Elastografia^a					
Septo basal (PLAX)^B (kPa)	6,6 ± 1,4	5,6 ± 1,4	5,4 ± 1,1	P=0,013*	0,14
Septo basal (PSAX) (kPa)	6,7 ± 1,4	5,8 ± 1,4	5,6 ± 1,2	P=0,03*	0,11
Septo médio (PSAX) (kPa)	6,1 ± 1,7	5,3 ± 1,4	5 ± 0,8	P=0,065	-
Septo apical (PSAX) (kPa)	4,5 ± 0,9	4,3 ± 0,8	4,5 ± 0,8	P=0,6	-
VD (PLAX) (kPa)	5,4 (3,8 – 7)	3,7 ± (3,1-4,1)	4 ± (3,5 – 4,6)	P=0,004**	0,23
Focos ecogênicos	16/20 (80%)	12/20 (60%)	0/20 (0%)		

kPa = Kilopascal

^aPSAX = Parasternal short-axis ; PLAX = Parasternal long-axis

^aNa paciente ELAST-2D 006, do grupo ATTR sem AC não foi possível adquirir a dureza do septo (PLAX) por limitação janela acústica.

^aNa paciente ELAST-2D 007, do grupo ATTR sem AC não foi possível adquirir a dureza em todos os 5 pontos devido a dificuldade técnica pela limitação de janela acústica.

*Nessa comparação com três grupos independentes, houve diferença estatística significativa apenas entre o grupo ATTRAC e controle (ATTRAC≠CONTROLE)

**Nessa comparação com três grupos independentes, houve diferença estatística significativa entre o grupo ATTRAC e controle (ATTRAC≠CONTROLE) e grupo ATTRAC e ATTR sem AC (ATTRAC≠ATTR sem AC)

Figura 4 Elastografia Septo (PLAX) ($P=0,013^*$)

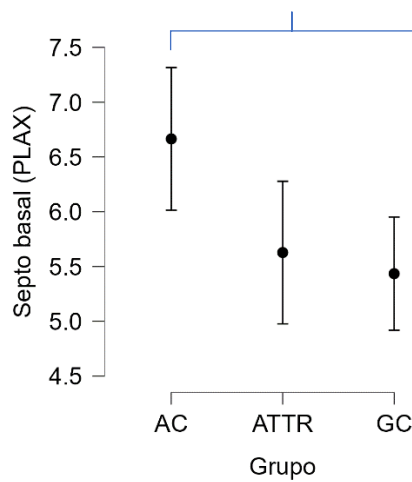


Figura 5 Mapa de calor rigidez segmento basal (PLAX) dos 3 grupos.

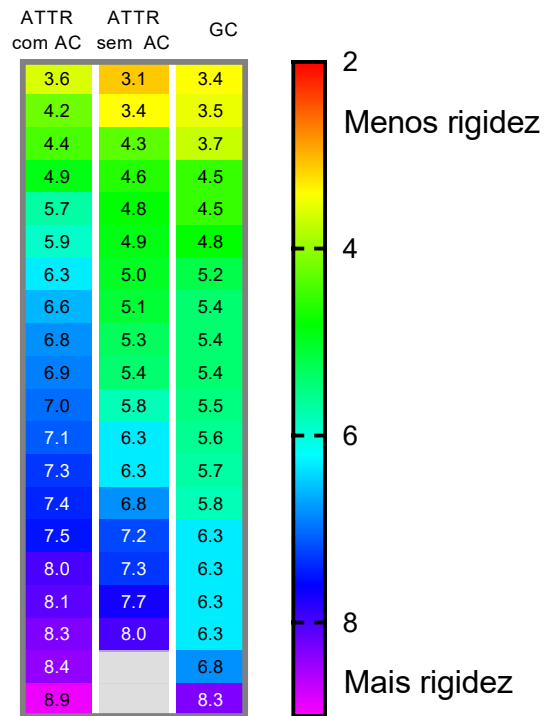


Figura 6 Elastografia Basal (PSAX) (P=0,03*)

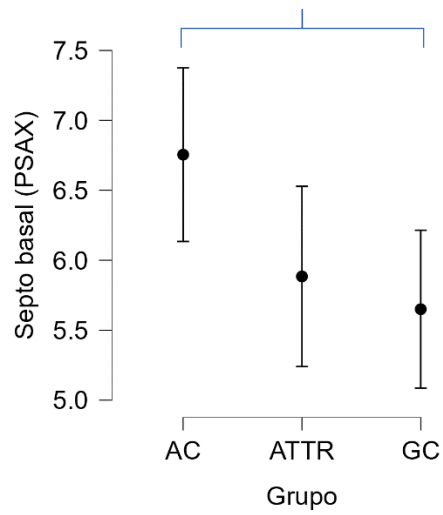


Figura 7 Elastografia Média (PSAX) ($p>0,05$)

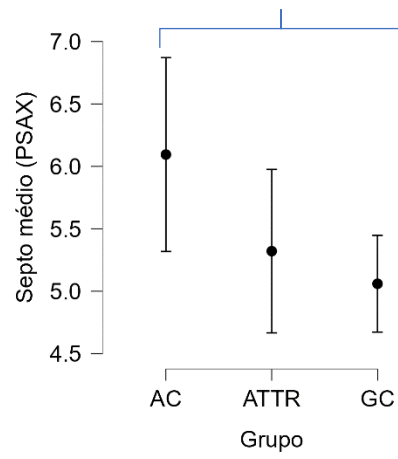


Figura 8 Elastografia Apical (PSAX) ($p>0,05$)

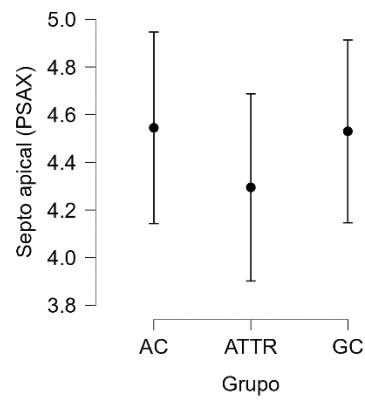


Figura 9 Mapa de calor rigidez segmento apical do septo (PSAX) dos 3 grupos.

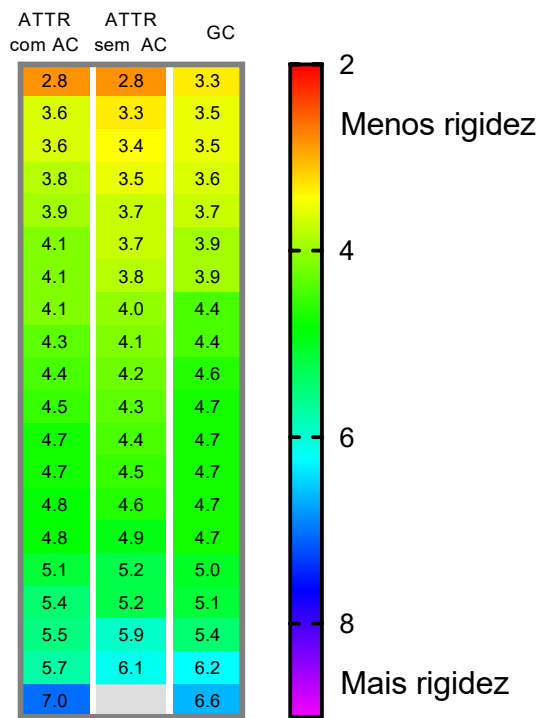


Figura 10 Elastografia Ventriculo Direito (PLAX)(P<0,001)

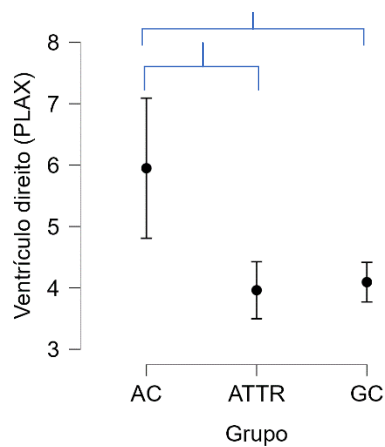
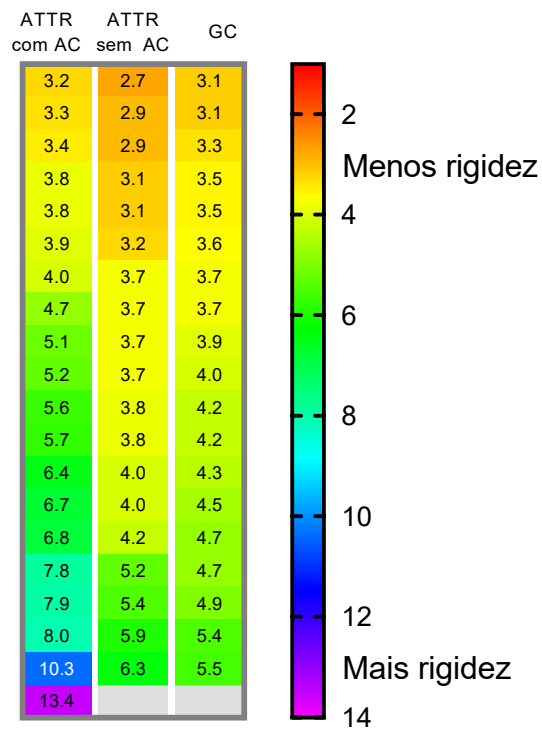
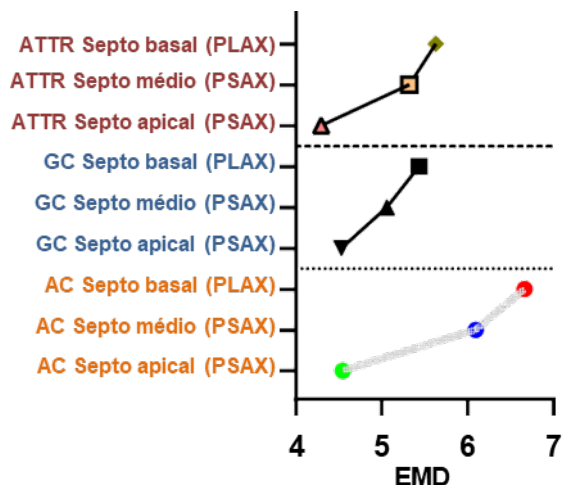


Figura 11 Mapa de calor rigidez segmento ventriculo direito (PLAX) dos 3 grupos.



Observa-se que a EMD obtida no segmento apical é similar entre os 3 grupos (figura 9), e que a rigidez apresenta um gradiente no sentido da base para o ápice cardíaco, com maior rigidez nos segmentos basais, principalmente no grupo com AC (figura 5 e 12).

Figura 12 Variação da EMD (média) nos segmentos basal-médio-apical no grupo AC, ATTR e GC.



Correlações EMD

Foram realizadas as correlações da EMD do septo basal (PLAX), septo basal (PSAX) e ventrículo direito com as variáveis clínicas, laboratoriais e com exames de imagem (tabela 4, figura 13 a 20), sendo observado que a EMD se correlaciona variáveis que representam diversos campos da amiloidose cardíaca como idade, bioquímica (troponina e BNP), variáveis de desempenho funcional como a distância do teste de caminhada de 6 minutos e variáveis morfológicas, de função sistólica e diastólica biventricular.

Tabela 4 Correlações Septo basal (PLAX) com dados clínicos, ecocardiograma bidimensional, cintilografia cardíaca com PYP

SEPTO BASAL (PLAX)	(N=60)	
--------------------	--------	--

<i>DADOS CLÍNICOS</i>	r	p
Idade (anos)	0.319*	0.015
Peso (kg)	-0.127	0.390
Altura (m)	-0.066	0.655
IMC^a	-0.153	0.309
Frequência cardíaca (bpm)^b	0.195	0.146
PAS (mmHg)^b	-0.019	0.889
PAM (mmHg)^b	0.022	0.870
Distância teste caminhada 6 minutos (m)	-0.294*	0.025
Classe Funcional - NYHA	0.406**	0.002
<i>EXAMES LABORATORIAIS</i>		
Troponina (ng/L)^c	0.331*	0.011
BNP (pg/mL)^c	0.398**	0.002
<i>ECOCARDIOGRAMA-2D</i>		
FEVE (%)	-0.520***	< .001
SLGVE (%)	-0.463***	< .001
Septo (mm)	0.358**	0.006
Parede Posterior (mm)	0.380**	0.003
DDVE (mm)	-0.137	0.305
DSVE (mm)	0.320*	0.014

Massa (indexada)	0.378**	0.003
Espessura relativa	0.294*	0.025
Diâmetro do VD (mm)	0.338**	0.010
Diâmetro átrio esquerdo (mm)	0.355**	0.007
Volume átrio esquerdo (ml)	0.346**	0.008
Volume átrio direito (ml)	0.426**	0.001
Relação E/e'	0.383**	0.003
Velocidade e'	-0.439***	< .001
Tempo desaceleração onda E	-0.057	0.675
Ventrículo direito		
-SLGVD	-0.358*	0.012
-FAC	-0.490***	< .001
-Velocidade onda S do VD	-0.413**	0.001
-TAPSE	-0.399**	0.002
<i>CINTILOGRAFIA PYP⁹⁹TC</i>		
Captação 1 hora	0.382**	0,020
Captação 3 horas	0.414 **	0,011

* p < .05, ** p < .01, *** p < .001

Figura 13 Correlação EMD septo basal (PLAX) com dados clínicos

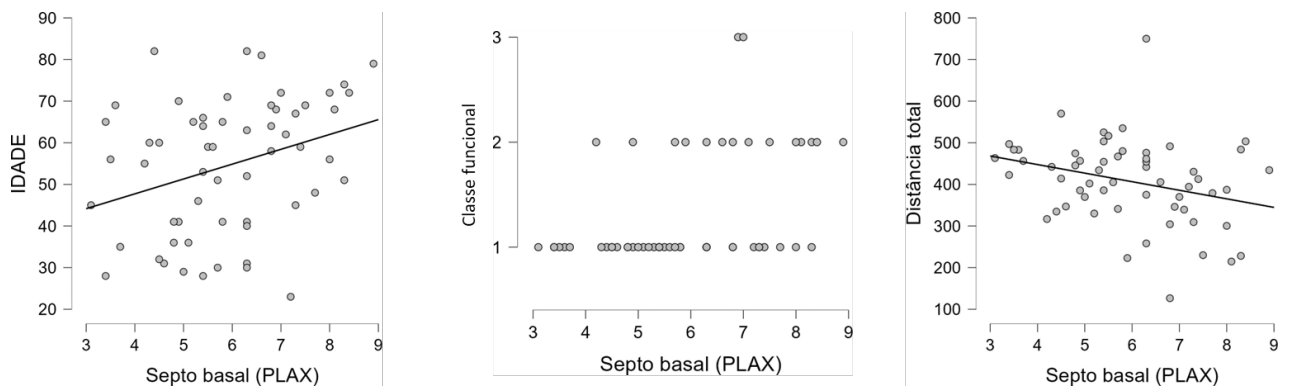


Figura 14 Correlação EMD septo basal (PLAX) com troponina e BNP

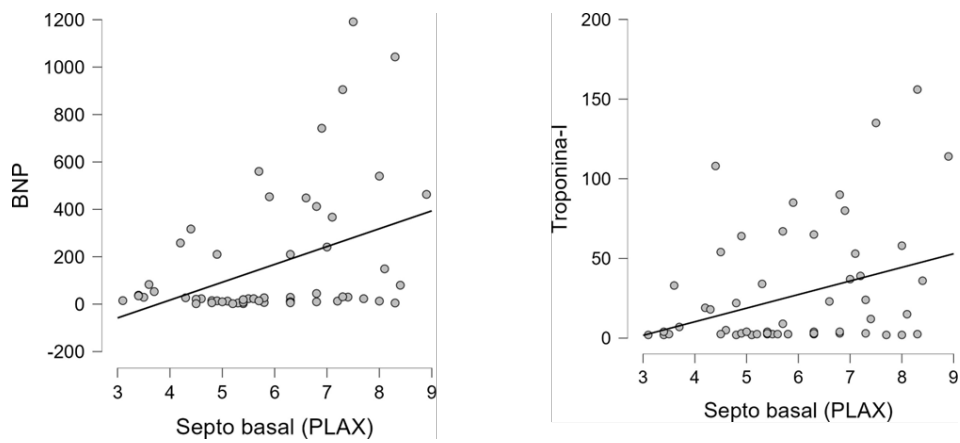


Figura 15 Correlação EMD septo basal (PLAX) com parâmetros de função sistólica do ventrículo esquerdo.

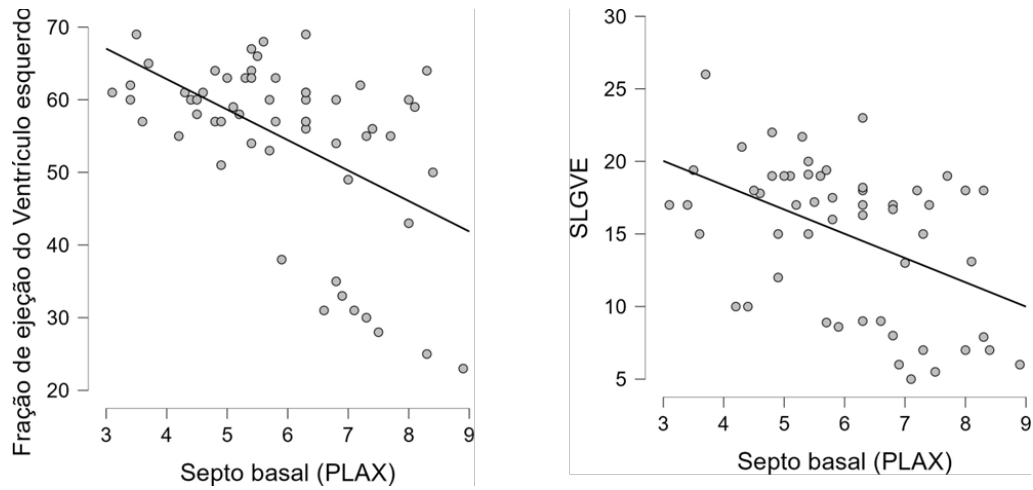


Figura 16 Correlação EMD septo basal (PLAX) com parâmetros morfológicos ao ecocardiograma.

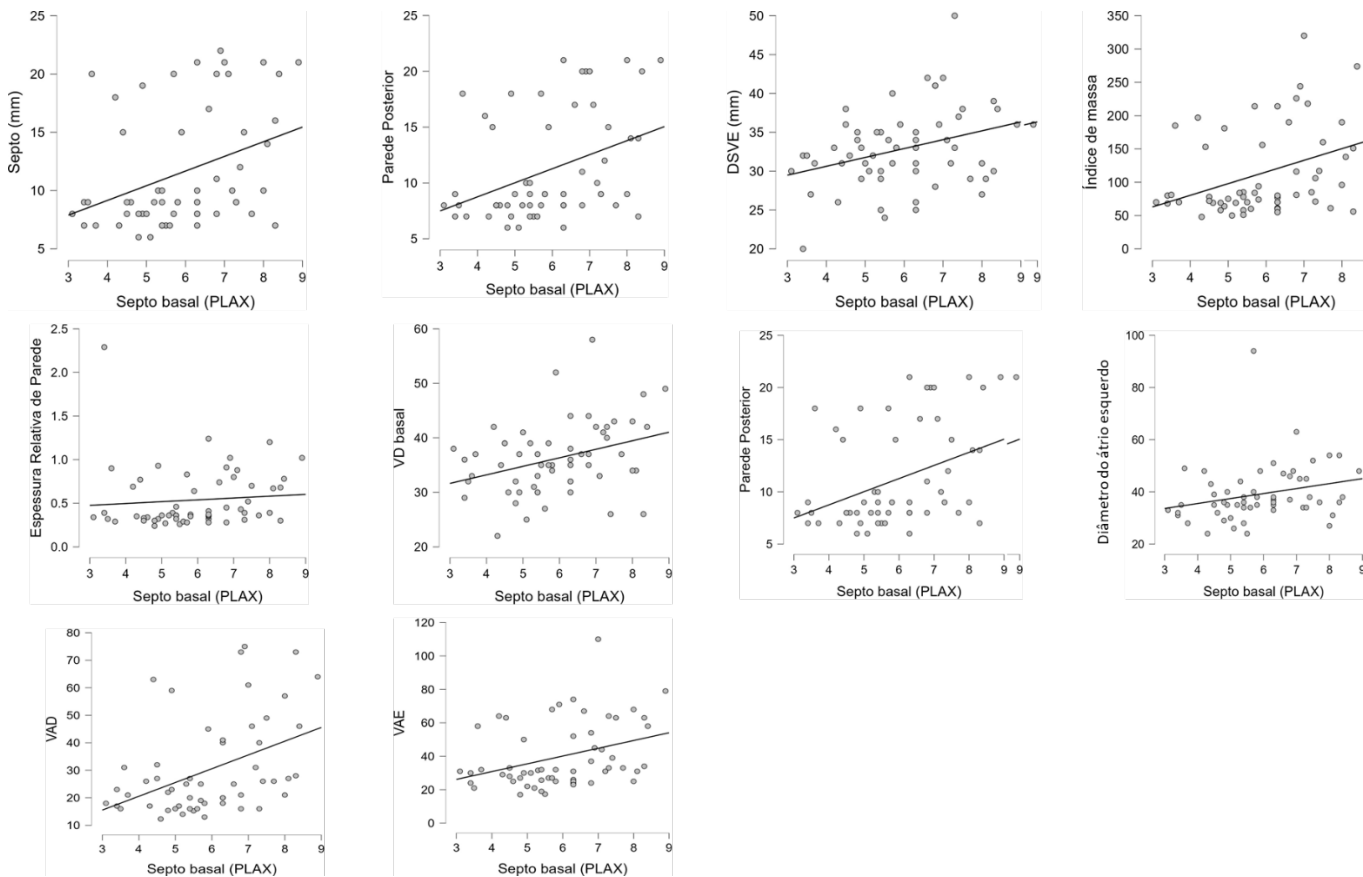


Figura 17 Correlação EMD septo basal (PLAX) com parâmetro de função diastólica do ventrículo esquerdo.

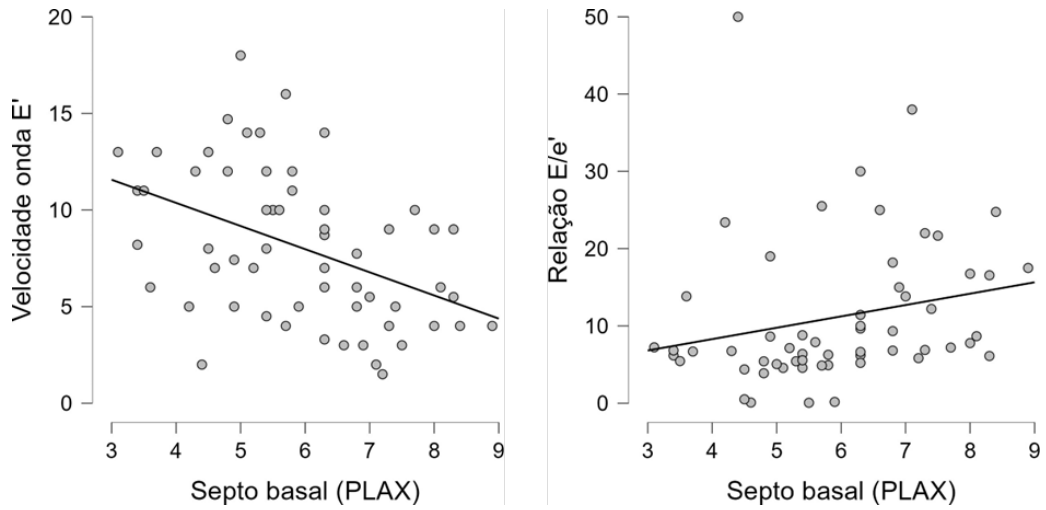


Figura 18 Correlação EMD septo basal (PLAX) com parâmetro de função sistólica do ventrículo direito

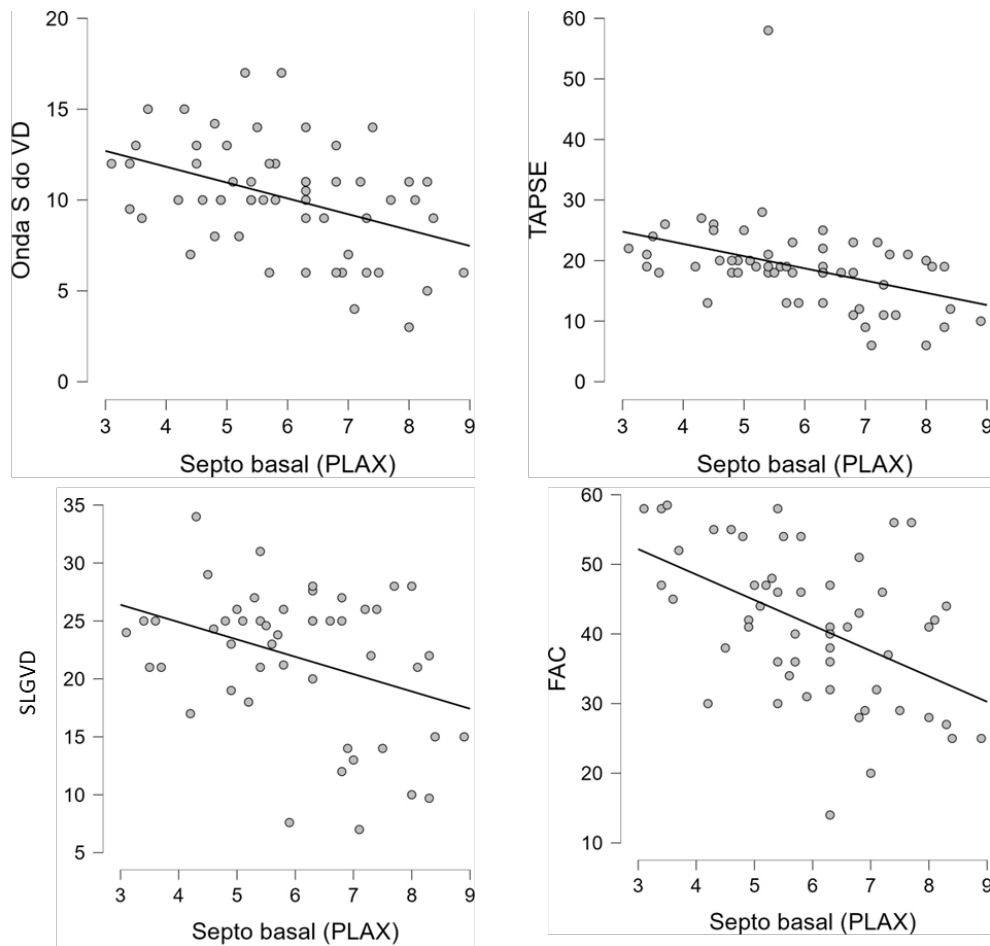


Figura 19 Correlação EMD septo basal (PLAX) com captação na cintilografia com pirofosfato em 1 e 3 horas.

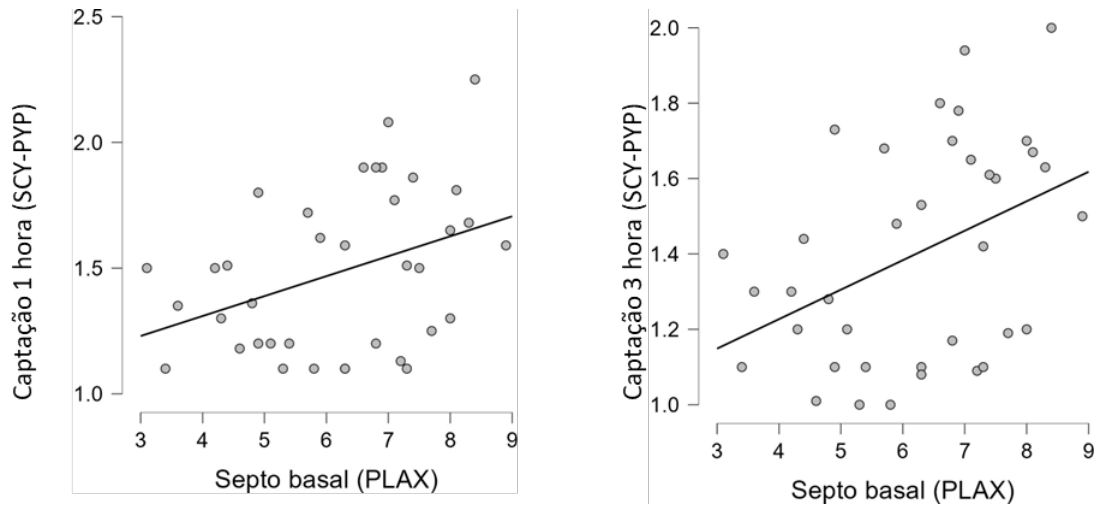
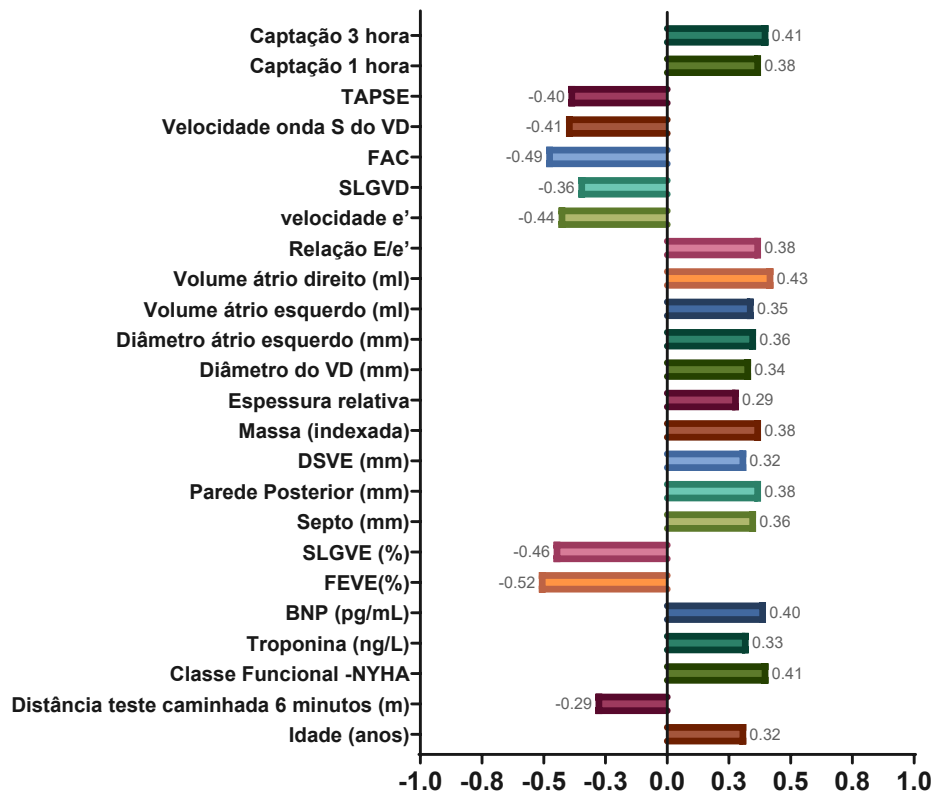


Figura 20 Representação didática das correlações com significância estatística da EMD septo basal (PLAX)



Curva ROC

Para construção da curva ROC, os pacientes foram divididos em dois grupos: com acometimento cardíaco (n=20) (ATTR com AC) e grupo sem acometimento cardíaco (n=40) (ATTR sem AC + grupo controle. Foi observado uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos, por meio da curva ROC, com um ponto de corte otimizado de: EMD > 5,8 kPa (septal PLAX) para detecção de envolvimento cardíaco com sensibilidade de 75% e especificidade de 65,79% (tabela 5); EMD > 4,6 kPa (VD) para detecção de envolvimento cardíaco com sensibilidade de 65% e especificidade de 76% (tabela 6) (figuras 21,22 e 23)

Tabela 5 Sensibilidade e especificidade da EMD (ventrículo direito) como preditor de acometimento cardíaco.

	Sensibilida de%	95% CI	Especificid ade%	95% CI	Razão de probabilida de
> 2.800	100	83,89% - 100,0%	2,632	0,1350% - 13,49%	1,027
> 3.000	100	83,89% - 100,0%	7,895	2,721% - 20,80%	1,086
> 3.150	100	83,89% - 100,0%	18,42	9,222% - 33,42%	1,226
> 3.250	95	76,39% - 99,74%	21,05	11,07% - 36,35%	1,203
> 3.350	90	69,90% - 98,22%	23,68	12,99% - 39,21%	1,179
> 3.450	85	63,96% - 94,76%	23,68	12,99% - 39,21%	1,114

> 3.550	85	63,96% 94,76%	-	28,95	17,00% 44,76%	-	1,196
> 3.650	85	63,96% 94,76%	-	31,58	19,08% 47,46%	-	1,242
> 3.750	85	63,96% 94,76%	-	47,37	32,48% 62,74%	-	1,615
> 3.850	75	53,13% 88,81%	-	52,63	37,26% 67,52%	-	1,583
> 3.950	70	48,10% 85,45%	-	55,26	39,71% 69,85%	-	1,565
> 4.100	65	43,29% 81,88%	-	63,16	47,28% 76,62%	-	1,764
> 4.250	65	43,29% 81,88%	-	71,05	55,24% 83,00%	-	2,245
> 4.400	65	43,29% 81,88%	-	73,68	57,99% 85,03%	-	2,47
> 4.600	65	43,29% 81,88%	-	76,32	60,79% 87,01%	-	2,744
> 4.800	60	38,66% 78,12%	-	81,58	66,58% 90,78%	-	3,257
> 5.000	60	38,66% 78,12%	-	84,21	69,58% 92,56%	-	3,8
> 5.150	55	34,21% 74,18%	-	84,21	69,58% 92,56%	-	3,483
> 5.300	50	29,93% 70,07%	-	86,84	72,67% 94,25%	-	3,8

> 5.450	50	29,93% 70,07%	-	92,11	79,20% 97,28%	-	6,333
> 5.550	50	29,93% 70,07%	-	94,74	82,71% 99,06%	-	9,5
> 5.650	45	25,82% 65,79%	-	94,74	82,71% 99,06%	-	8,55
> 5.800	40	21,88% 61,34%	-	94,74	82,71% 99,06%	-	7,6
> 6.100	40	21,88% 61,34%	-	97,37	86,51% 99,87%	-	15,2

Destacado em verde: ponto de corte com melhor sensibilidade e especificidade combinadas.

Figura 21 Curva ROC da EMD (septo PLAX).

(Área 0,731; $p=0,0041$; IC 0,582 – 0,879)

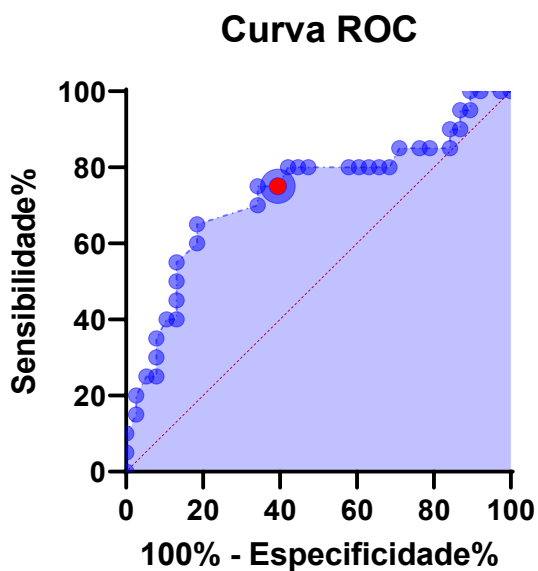


Tabela 6 Sensibilidade e especificidade da EMD (Septo PLAX) como preditor de acometimento cardíaco.

	Sensibilida de%	95% CI		Especificid ade%	95% CI		Razão de probabilid ades
> 3.250	100	83,89% 100,0%	-	2,632	0,1350% 13,49%	-	1,027
> 3.450	100	83,89% 100,0%	-	7,895	2,721% 20,80%	-	1,086
> 3.550	100	83,89% 100,0%	-	10,53	4,170% 24,13%	-	1,118
> 3.650	95	76,39% 99,74%	-	10,53	4,170% 24,13%	-	1,062
> 3.950	95	76,39% 99,74%	-	13,16	5,754% 27,33%	-	1,094
> 4.250	90	69,90% 98,22%	-	13,16	5,754% 27,33%	-	1,036
> 4.350	90	69,90% 98,22%	-	15,79	7,444% 30,42%	-	1,069
> 4.450	85	63,96% 94,76%	-	15,79	7,444% 30,42%	-	1,009
> 4.550	85	63,96% 94,76%	-	21,05	11,07% 36,35%	-	1,077
> 4.700	85	63,96% 94,76%	-	23,68	12,99% 39,21%	-	1,114

> 4.850	85	63,96% 94,76%	-	28,95	17,00% 44,76%	-	1,196
> 4.950	80	58,40% 91,93%	-	31,58	19,08% 47,46%	-	1,169
> 5.050	80	58,40% 91,93%	-	34,21	21,21% 50,11%	-	1,216
> 5.150	80	58,40% 91,93%	-	36,84	23,38% 52,72%	-	1,267
> 5.250	80	58,40% 91,93%	-	39,47	25,60% 55,28%	-	1,322
> 5.350	80	58,40% 91,93%	-	42,11	27,85% 57,81%	-	1,382
> 5.450	80	58,40% 91,93%	-	52,63	37,26% 67,52%	-	1,689
> 5.550	80	58,40% 91,93%	-	55,26	39,71% 69,85%	-	1,788
> 5.650	80	58,40% 91,93%	-	57,89	42,19% 72,15%	-	1,9
> 5.750	75	53,13% 88,81%	-	60,53	44,72% 74,40%	-	1,9
> 5.850	75	53,13% 88,81%	-	65,79	49,89% 78,79%	-	2,192
> 6.100	70	48,10% 85,45%	-	65,79	49,89% 78,79%	-	2,046
> 6.450	65	43,29% 81,88%	-	81,58	66,58% 90,78%	-	3,529

> 6.700	60	38,66% 78,12%	-	81,58	66,58% 90,78%	-	3,257
> 6.850	55	34,21% 74,18%	-	86,84	72,67% 94,25%	-	4,18
> 6.950	50	29,93% 70,07%	-	86,84	72,67% 94,25%	-	3,8
> 7.050	45	25,82% 65,79%	-	86,84	72,67% 94,25%	-	3,42
> 7.150	40	21,88% 61,34%	-	86,84	72,67% 94,25%	-	3,04
> 7.250	40	21,88% 61,34%	-	89,47	75,87% 95,83%	-	3,8
> 7.350	35	18,12% 56,71%	-	92,11	79,20% 97,28%	-	4,433
> 7.450	30	14,55% 51,90%	-	92,11	79,20% 97,28%	-	3,8
> 7.600	25	11,19% 46,87%	-	92,11	79,20% 97,28%	-	3,167
> 7.850	25	11,19% 46,87%	-	94,74	82,71% 99,06%	-	4,75
> 8.050	20	8,066% 41,60%	-	97,37	86,51% 99,87%	-	7,6
> 8.200	15	5,237% 36,04%	-	97,37	86,51% 99,87%	-	5,7

Destacado em verde: ponto de corte com melhor sensibilidade e especificidade combinadas.

Figura 22 Curva ROC da EMD (ventrículo direito).

(Área 0,758; $p=0,0013$; IC 0,619 – 0,897)

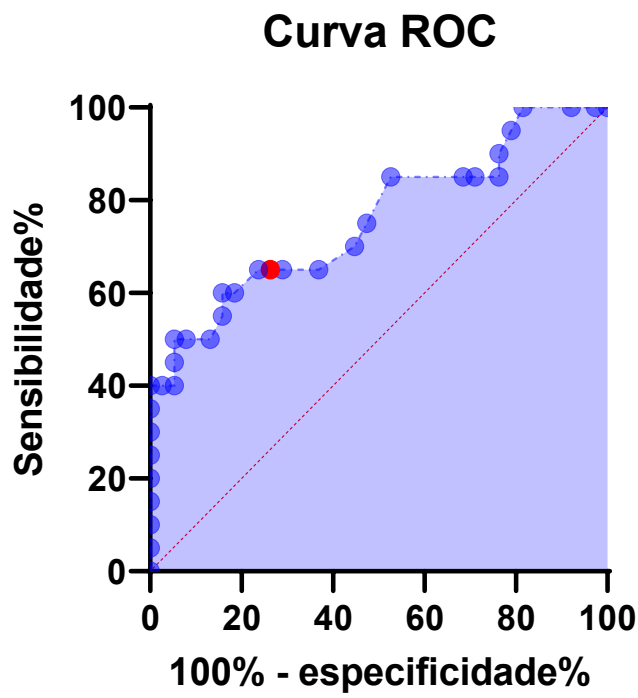
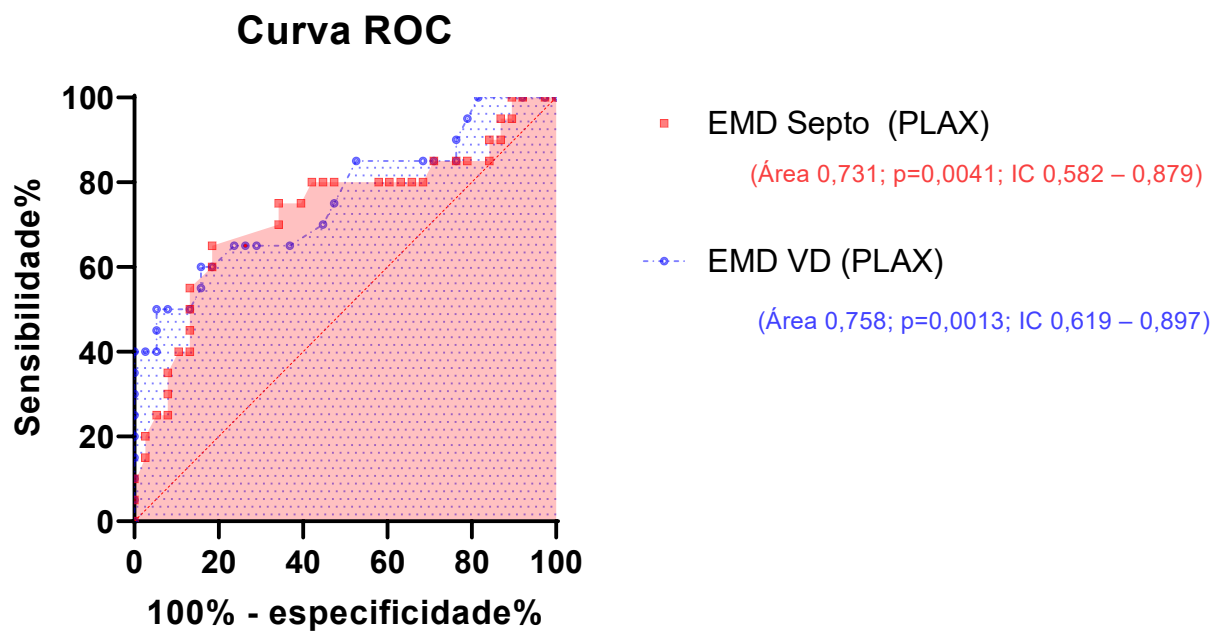


Figura 23 Curva ROC EMD septo (PLAX) e VD (PLAX) combinadas.



Função microvascular pelo PET-CT 13N-Amônia

Reserva de Fluxo Coronariano Global.

Pode-se observar que no grupo de pacientes com amiloidose cardíaca (tabela 7, figura 24 e 25) a média da RFC global está comprometida ($1,849 \pm 0,379$) (valor normalidade $> 2,0$). A RFC global correlacionou-se inversamente com a idade, classe funcional, troponina e BNP e de forma positiva com a distância total no teste de caminhada e pressão arterial média. De forma associativa que quanto mais idoso, maior classe funcional, maiores níveis séricos de troponina e BNP, pior a RFC global. O melhor desempenho no teste de caminhada, esteve associado com melhor RFC global.

Tabela 7 Comparação da RFC Global, por territórios epicárdicos em paciente com e sem amiloidose cardíaca.

	ATTR com AC (n=20)	ATTR sem AC (n=19)	Valor p	d de Cohen*
PET-CT 13N-Amônia				
RFC GLOBAL	1,849 \pm 0,379	2,952 \pm 0,7	P<0,001	1,878
Território descendente anterior	1,886 \pm 0,364	2,97 \pm 0,787	P<0,001	1,767
Território Circunflexa	1,911 \pm 0,437	3,087 \pm 0,873	P<0,001	1,704
Território Coronária Direita	1,886 (1,63-2,13)	2,9 \pm 0,804	P<0,001	-0,6

Valores como média \pm desvio padrão, ou n/n (%), ou mediana (percentil 25%-percentil 75%); n/a = não se aplica.

*Tamanho do efeito D de Cohen: 0,2-0,5= pequeno; 0,5-0,8= médio; >0,8= grande

Figura 24 Reserva de Fluxo Coronariano Global em pacientes com mutação do gene da transtirretina com e sem amiloidose cardíaca.

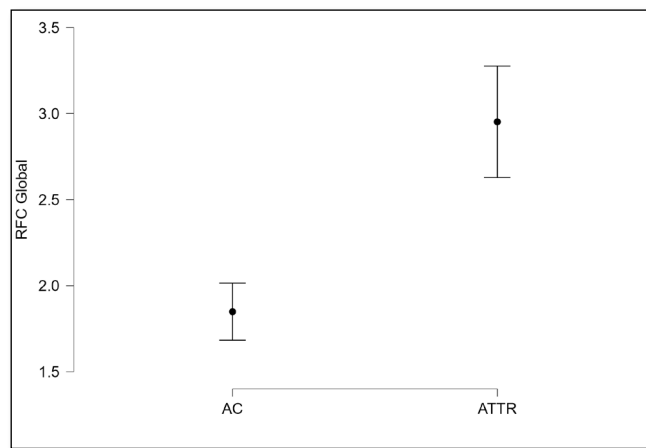
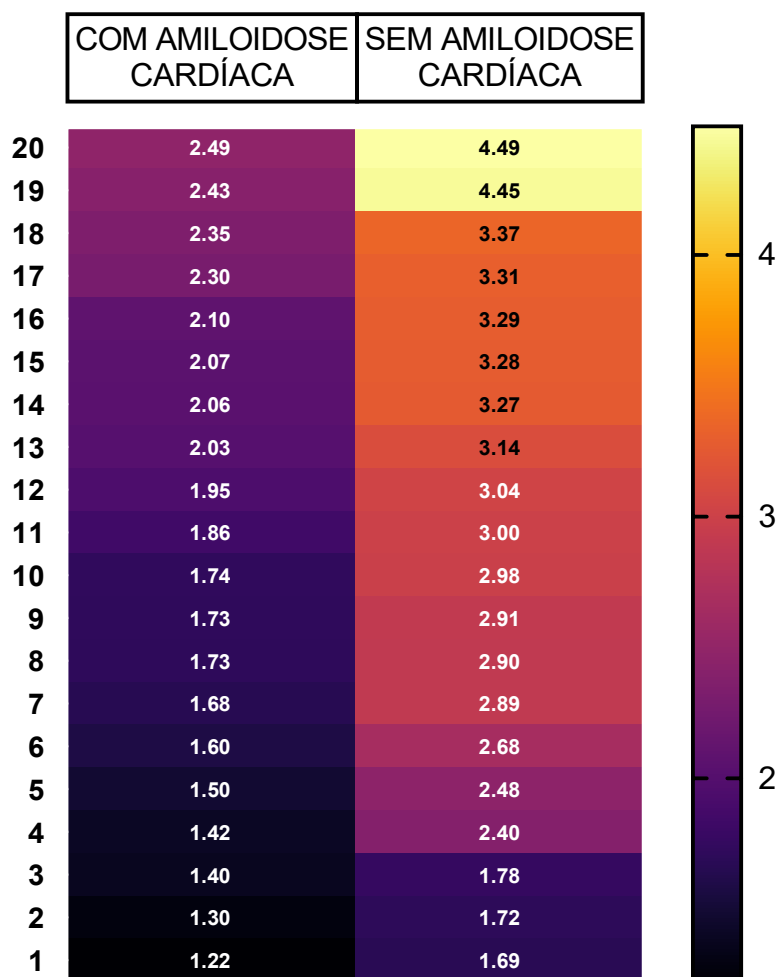


Figura 25 Mapa de calor da RFC Global.



Valor RFC normal > 2.

Da mesma forma, a RFC correlacionou-se com diversas variáveis clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas (tabela 8 e 9, figura 26), unindo diversos aspectos do ecocardiograma como função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, função sistólica do ventrículo direito, além de variáveis que quantificam remodelamento estrutural ventricular e atrial. Além dessas correlações, a RFC global possui correlação significativa com os preditores de acometimento subclínico como o SLGVE e SLGVD.

Tabela 8 Correlação da variável RFC global com parâmetros clínicos e laboratoriais.

Correlação	r	p
------------	---	---

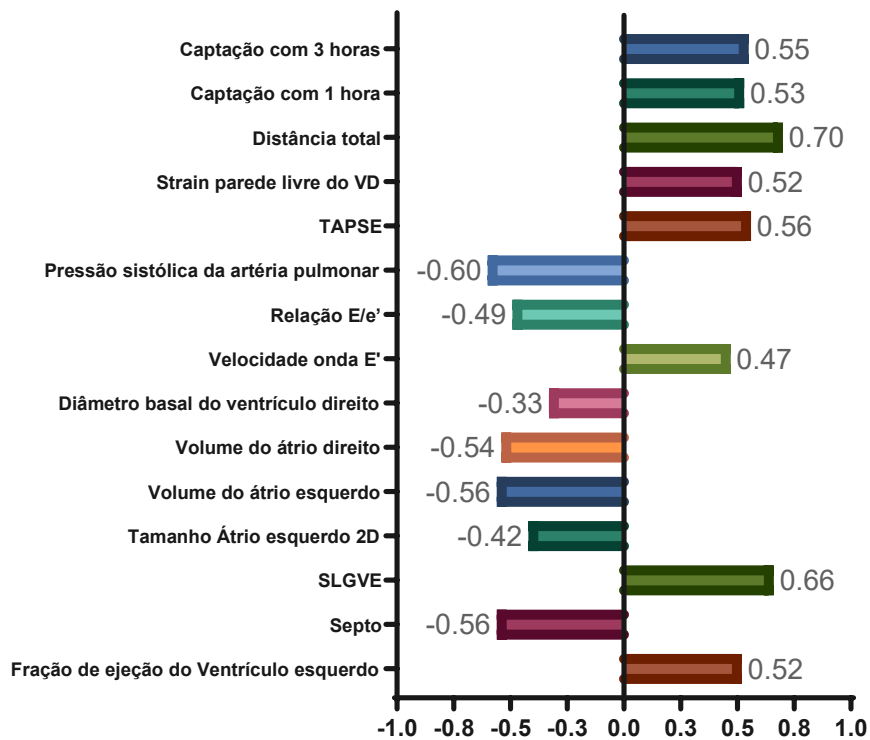
Idade	-0,701	<,001
Peso (Kg)	0,174	0,309
Altura (M)	0,309	0,067
	0,049	0,785
Frequência cardíaca (bpm)	-0,285	0,079
PAS	0,149	0,367
PAD	0,345	0,031
PAM (mmHg)	0,344	0,030
Classe Funcional	-0,553	<,001
Distância máxima (6MWT)	0,696	<,001
Troponina	-0,581	<,001
BNP	-0,734	<,001

Tabela 9 Correlação da variável RFC global com parâmetros ecocardiográficos e captação com cintilografia em 1 e 3 horas.

Correlação	r	p
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo	0,521	<,001
Septo	-0,559	<,001
DDVE	0,156	0,342
DSVE	-0,278	0,086
SLGVE	0,655	<,001

Tamanho do átrio esquerdo 2D	-0,419	0,008
Volume do átrio esquerdo	-0,555	< ,001
Volume do átrio direito	-0,538	< ,001
Diâmetro basal do ventrículo direito	-0,331	0,040
Velocidade onda E'	0,474	0,002
Relação E/e'	-0,493	0,001
Pressão sistólica da artéria pulmonar	-0,597	< ,001
FAC (fractional area change) do VD	0,276	0,098
Onda S do VD	0,310	0,055
TAPSE	0,555	< ,001
Strain parede livre do VD	0,522	0,001
Distância total	0,696	< ,001
Captação com 1 hora	0,527	< ,001
Captação com 3 horas	0,552	< ,001

Figura 26 Representação didática das correlações significativas da RFC global.



Reserva de Fluxo Coronariano Segmentar.

A avaliação segmentar da RFC (figura 27) revelou que agrupando os segmentos conforme território das artérias epicárdicas ou analisando isoladamente (tabela 10), a RFC é mais baixa no grupo com amiloidose cardíaca e com menores valores nos segmentos apicais.

Figura 27 Mapa de calor da RFC dos 17 segmentos

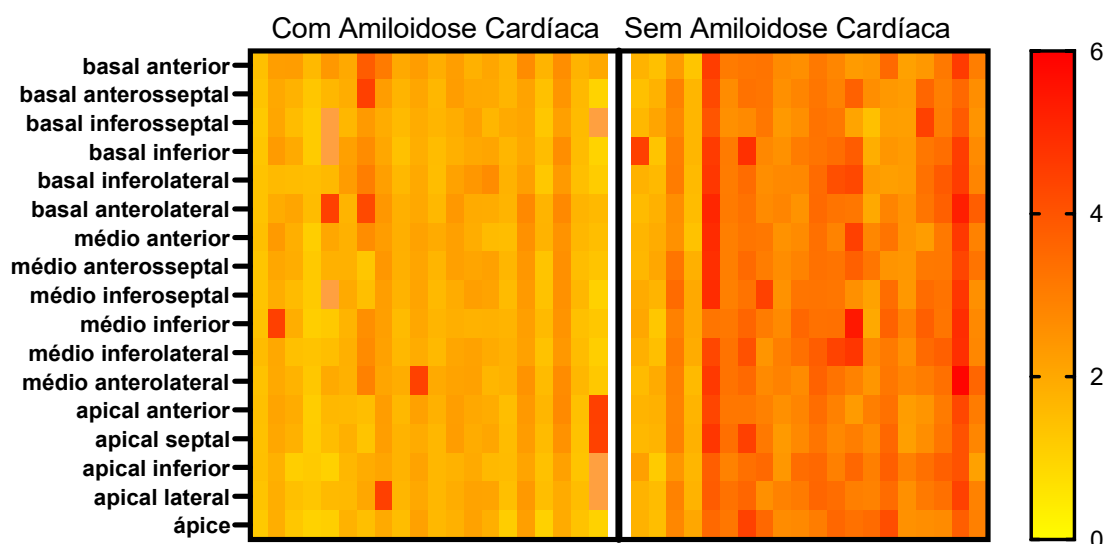


Tabela 10 Comparação da RFC nos 17 segmentos cardíacos em paciente com e sem amiloidose cardíaca.

		ATTR com AC (n=20)	ATTR sem AC (n=19)	Valor p	d de Cohen*
PET-CT 13N-Amônia					
Basal	anterior	2,202 ± 0,58	2,802 ± 0,844	P=0,006	0,843
	anterolateral	2,213 ± 0,831	3,031 ± 0,981	P=0,004	0,899
	Inferolateral	1,91 ± 0,501	3,047 ± 0,933	P<0,001	1,518
	Inferior	2,231 ± 1,737	3,133 ± 0,975	P=0,025	0,641
	Inferosseptal	2,317 ± 1,6	2,714 ± 0,785	P<0,001	0,57

	anterosseptal	1,959 ± 0,69	2,844 ± 0,696	P<0,001	1,273
Médio	anterior	1,956 ± 0,409	2,984 ± 0,909	P<0,001	0,73
	anterolateral	2,071 ± 0,708	3,113 ± 0,962	P<0,001	1,2
	Inferolateral	1,837 ± 0,390	3,26 ± 0,946	P<0,001	1,99
	Inferior	1,929 ± 0,719	3,155 ± 0,95	P<0,001	1,456
	Inferosseptal	2,172 ± 1,652	3,091 ± 0,881	P<0,001	0,755
	anterosseptal	1,862 ± 0,4	3,061 ± 0,768	P<0,001	1,953
Apical	anterior	2,0 ± 0,698	2,885 ± 0,71	P<0,001	0,72
	Lateral	2,313 ± 1,89	3,01 ± 0,708	P<0,001	0,765
	Inferior	2,067 ± 1,699	3,012 ± 0,755	P<0,001	0,66
	Septal	1,965 ± 0,69	2,964 ± 0,824	P<0,001	0,7
	ápice	1,603 ± 0,411	3,029 ± 0,741	P<0,001	0,89

Escore de cálcio

O escore de cálcio total de ambos os grupos apresentou distribuição anormal com valores medianos baixos (tabela 11). O grupo com acometimento

cardíaco apresentou valores medianos de 87 comparado com 2,5 no grupo sem acometimento ($p < 0,01$). Houve correlação positiva com a idade ($r = 0,51$ com $p < 0,001$). No grupo com acometimento cardíaco observou-se dois pacientes com valores elevados acima do percentil 90% para o grupo (figura 28), todavia a presença desses participantes não parece afetar a distribuição da RFC global que apresenta distribuição normal. A RFC global do participante 7 é de valor normal (2,30) e do participante 5 é reduzida (1,40). No indivíduo 5, ao analisar a RFC de cada território de artéria epicárdica e comparar com o escore de cálcio de cada sítio, observou-se dissociação do escore de cálcio com a RFC do território. À avaliação segmentar, a coronária direta do paciente 5 com maior presença de cálcio (1109 HU) apresentou maior RFC (9,40) e, por sua vez, a artéria coronária descendente anterior com menos presença de cálcio (467 HU), apresentou menor RFC (1,60).

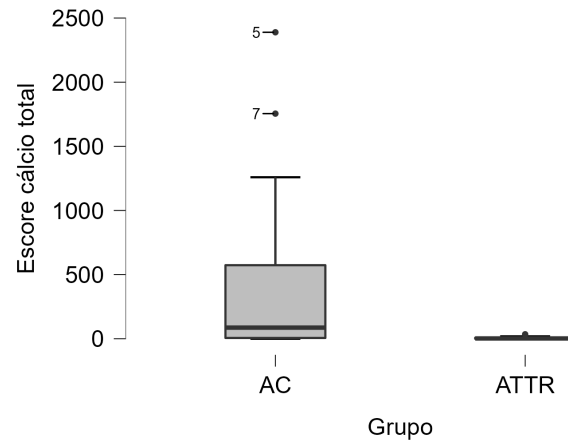
Tendo em vista a correlação do escore de cálcio com a idade, uma análise de regressão linear multivariada, com modelo de entrada retrógrado, incluindo idade e escore de cálcio, mostrou que apenas a idade se correlaciona com a RFC global (idade: $p < 0,001$; escore de cálcio: $p = 0,55$).

Tabela 11 Escore de cálcio

Grupos	Escore de cálcio total (HU)
ATTR COM AC	87 (6,25-573)
ATTR SEM AC	2,5 (0-8,2)

Valores como mediana e percentis 25-75%. $P < 0,05$.

Figura 28 Distribuição Escore de cálcio no grupo com AC e o grupo sem AC (ATTR).



Curva ROC

Para construção da curva ROC, os pacientes foram divididos em dois grupos: com acometimento cardíaco (n=20) (ATTR com AC) e grupo sem acometimento cardíaco (n=20) (ATTR sem AC). Foi observado uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos, por meio da curva ROC, com um ponto de corte otimizado de: RFC global < 2,58 para detecção de envolvimento cardíaco com sensibilidade de 100% e especificidade de 75% (tabela 11, figura 29)

Figura 29 Curva ROC Reserva fluxo coronariano global

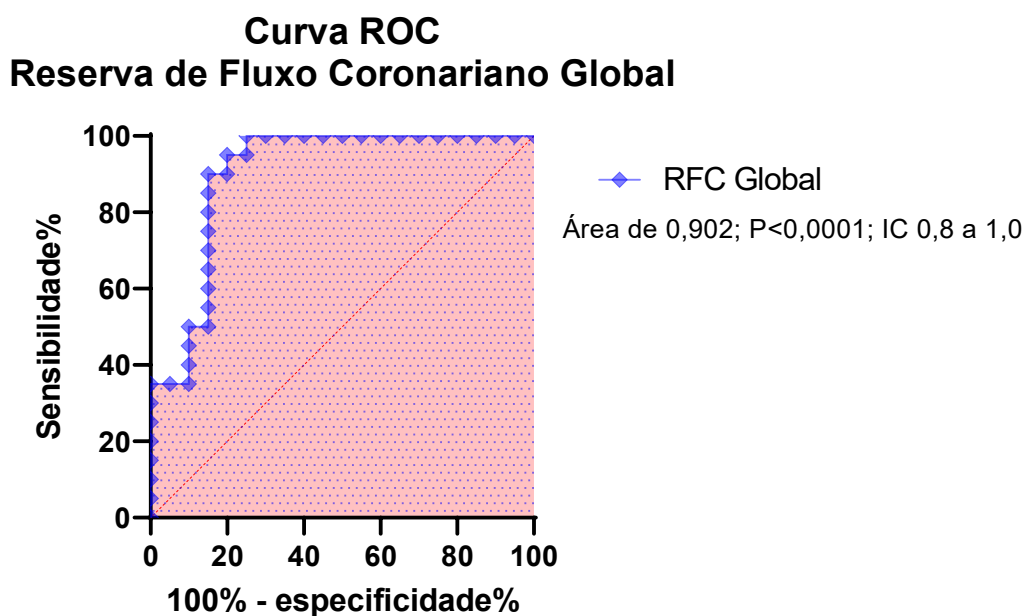


Tabela 12 Sensibilidade e especificidade da RFC como preditor de acometimento cardíaco.

	Sensitivity%	95% CI	Specificity%	95% CI	Likelihood ratio
< 1.703	35	18,12% to 56,71%	95	76,39% to 99,74%	7
< 1.722	35	18,12% to 56,71%	90	69,90% to 98,22%	3,5
< 1.730	40	21,88% to 61,34%	90	69,90% to 98,22%	4
< 1.736	45	25,82% to 65,79%	90	69,90% to 98,22%	4,5
< 1.758	50	29,93% to 70,07%	90	69,90% to 98,22%	5
< 1.821	50	29,93% to 70,07%	85	63,96% to 94,76%	3,333
< 1.909	55	34,21% to 74,18%	85	63,96% to 94,76%	3,667
< 1.994	60	38,66% to 78,12%	85	63,96% to 94,76%	4
< 2.048	65	43,29% to 81,88%	85	63,96% to 94,76%	4,333
< 2.067	70	48,10% to 85,45%	85	63,96% to 94,76%	4,667
< 2.087	75	53,13% to 88,81%	85	63,96% to 94,76%	5
< 2.201	80	58,40% to 91,93%	85	63,96% to 94,76%	5,333
< 2.327	85	63,96% to 94,76%	85	63,96% to 94,76%	5,667
< 2.378	90	69,90% to 98,22%	85	63,96% to 94,76%	6

< 2.414	90	69,90% to 98,22%	80	58,40% to 91,93%	4,5
< 2.452	95	76,39% to 99,74%	80	58,40% to 91,93%	4,75
< 2.481	95	76,39% to 99,74%	75	53,13% to 88,81%	3,8
< 2.580	100	83,89% to 100,0%	75	53,13% to 88,81%	4
< 2.784	100	83,89% to 100,0%	70	48,10% to 85,45%	3,333
< 2.894	100	83,89% to 100,0%	65	43,29% to 81,88%	2,857
< 2.901	100	83,89% to 100,0%	60	38,66% to 78,12%	2,5
< 2.943	100	83,89% to 100,0%	55	34,21% to 74,18%	2,222
< 2.988	100	83,89% to 100,0%	50	29,93% to 70,07%	2
< 3.017	100	83,89% to 100,0%	45	25,82% to 65,79%	1,818
< 3.088	100	83,89% to 100,0%	40	21,88% to 61,34%	1,667
< 3.205	100	83,89% to 100,0%	35	18,12% to 56,71%	1,538
< 3.278	100	83,89% to 100,0%	30	14,55% to 51,90%	1,429
< 3.287	100	83,89% to 100,0%	25	11,19% to 46,87%	1,333
< 3.302	100	83,89% to 100,0%	20	8,066% to 41,60%	1,25
< 3.340	100	83,89% to 100,0%	15	5,237% to 36,04%	1,176
< 3.906	100	83,89% to 100,0%	10	1,777% to 30,10%	1,111
< 4.469	100	83,89% to 100,0%	5	0,2565% to 23,61%	1,053

Destacado em verde: ponto de corte com melhor sensibilidade e especificidade combinadas.

Pacientes com RFC menor que 2,0

Os gráficos a seguir destacam os pacientes de cada grupo que apresentaram RFC global com valores compatíveis com pacientes com doença isquêmica importante (figura 30 e 31).

Figura 30 Pacientes do grupo ATTR com amiloidose cardíaca com RFC global compatível com doença isquêmica.

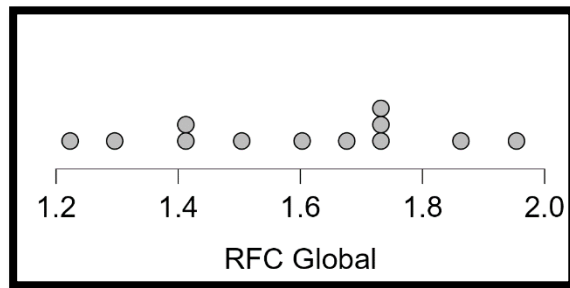
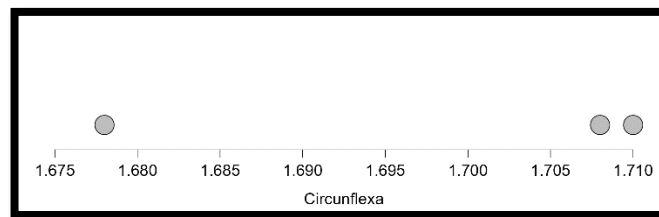


Figura 31 Pacientes do grupo ATTR sem amiloidose cardíaca com RFC global compatível com doença isquêmica.



5-Discussão

DISCUSSÃO

ELASTOGRAFIA

Analisando a rigidez cardíaca, por meio da rigidez em diversos segmentos septais e no ventrículo direito, foi possível observar que o coração dos pacientes com ATTRh com AC apresentam-se mais rígidos que pacientes controles nos segmentos basais e médios do septo interventricular, não sendo observado diferença estatisticamente significativa quando comparados paciente com ATTRh sem acometimento cardíaco. Já no segmento apical do septo interventricular, a rigidez miocárdica entre os grupos não foi diferente. Esse padrão de acometimento sugere que o aumento da rigidez miocárdica apresenta um gradiente basal-apical (figura 9). À avaliação do ventrículo direito, a rigidez também está aumentada em paciente com ATTRh com AC comparado ao grupo controle, porém diferente da avaliação do ventrículo esquerdo observa-se diferença de rigidez também entre o grupo ATTR com AC e sem AC, de forma que o estudo da rigidez do ventrículo direito pode ser um foco de interesse para tentar detectar acometimento cardíaco precoce em paciente com ATTRh, onde o acometimento cardíaco não está claro. Pode significar que o acometimento do ventrículo direito ocorra em um momento posterior ou em ritmo mais lento do que observado no ventrículo esquerdo. Esse achado não havia sido relatado na literatura.

A avaliação através da elastografia inicia-se no final dos anos 1980 para o estudo da rigidez dos tecidos, propriedade intrínseca que reflete a composição e a organização tecidual em escala macro e microscópica, porém somente a partir de 2010, com o advento de técnicas de imagem com altas taxas de quadros/segundo, houve o surgimento de novas modalidades elastográficas, como a Shear Wave Elastography (SWE). A elastografia cardíaca, ao avaliar a rigidez miocárdica, anexa um novo campo à ecocardiografia convencional, esta

que é limitada a taxas de *frame rates* em torno de 40-60 quadros por segundo (QPS), enquanto a SWE trabalha em torno de 2500-5000 QPS. Alta taxa QPS permite o registro de movimentos infinitesimais do tecido miocárdico, permitindo a detecção de ondas mecânicas que ocorrem naturalmente, por meio do fechamento das valvas ou despolarização elétrica, ou geradas artificialmente por meio externo através de força de radiação acústica, como na técnica SWE (49, 50).

A técnica de SWE é um método viável, reproduzível e com altas taxas de sucesso em sua aquisição (50). Ocorre após o tecido ser submetido a um fator mecânico externo, a força de radiação acústica, gerando uma onda de deformação que possui diferentes velocidades conforme a rigidez do meio que se propaga. A rigidez no final da diástole, sofre pouca influência de pré-carga, e reflete a propriedade passiva do tecido, sendo um parâmetro importante para entender a função diastólica (49). De forma similar a outros trabalhos publicados sobre SWE (24, 51), observou-se correlação positiva da rigidez miocárdica com a idade e parâmetro diretamente relacionados a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo como a relação E/e' e volume atrial esquerdo. Além desses achados similares, destaca-se a presença de correlações com parâmetros de função ventricular direita como TAPSE, FAC, onda S do VD e strain longitudinal global do ventrículo esquerdo e direito (figura 20).

O presente trabalho que envolveu SWE e amiloidose, incluiu de forma pioneira o estudo da rigidez miocárdica do ventrículo direito para observar correlações entre a rigidez miocárdica e variáveis de capacidade funcional como a distância percorrida ao teste padronizado de caminhada 6 minutos e com a quantificação da captação na cintilografia com PYP-99m TCm.

O aumento da rigidez miocárdica e a distância percorrida apresentaram correlação negativa. De forma que, quanto mais rígido for o miocárdio menor será a capacidade funcional do paciente. Além do aspecto funcional, por meio de uma correlação positiva com a quantificação da captação, na cintilografia com PYP-99m TCm, foi possível deduzir que a rigidez miocárdica elevada observada

nos pacientes com AC resulta provavelmente do progressivo depósito de substância amiloide.

A análise da rigidez miocárdica, na literatura pesquisada, é realizada por meio de segmentos distintos dos ventrículos, generalizando a dureza da região para todo coração. No presente trabalho, avaliou-se segmentos de interesse semelhantes aos observados nos trabalhos com SWE (24, 50), porém de forma inédita acrescentando o estudo da rigidez da parede livre do ventrículo direito.

A elastografia miocárdica voltada para o ventrículo esquerdo, de modo geral, foi capaz de distinguir o paciente com AC comparados aos pacientes controle, porém não encontrou diferenças estatisticamente significantes entre pacientes AC e os portadores da mutação sem AC. Sabendo que a amiloidose cardíaca se instala em uma escala temporal lenta e de difícil mensuração, esses pacientes provavelmente estão em um vagaroso processo de instalação da AC, e por isso, esse achado sugere que esse grupo apresenta valores intermediários de EMD, e que provavelmente com um número maior de doentes, essa diferença possa ser detectada, e esse método passe a ser utilizado como ferramenta de detecção precoce das alterações cardíacas.

Outro achado interessante no presente estudo foi a descrição de um padrão de preservação apical no paciente com amiloidose cardíaca (figura 9), demonstrando que a região apical dos 3 grupos apresenta médias similares. Esse achado, somado ao achado do padrão de preservação apical ao estudo da deformação longitudinal, colabora no melhor entendimento da fisiopatologia da AC, corroborando o fato de que o acometimento nessa doença ocorre no sentido basal para o ápice do coração.

Limitações: Apesar de resultados consistentes constatando aumento da rigidez miocárdica nos pacientes portadores da doença, através do cálculo da rigidez miocárdica avaliada por meio da equação de Young, é importante considerar que a avaliação das propriedades viscoelásticas do miocárdio pela SWE engloba diversas outras propriedades inerentes a esse órgão. Não foram

consideradas nesse trabalho, a propriedade ativa das fibras musculares, que resulta em variações da rigidez miocárdica no decorrer do tempo, orientações das diferentes camadas do músculo cardíaco e a geometria distinta dos ventrículos esquerdo e direito. De forma geral a propagação da onda de cisalhamento provavelmente ocorre em 3 dimensões, o que eleva a complexidade do estudo da relação entre a velocidade da onda e a propriedade física do tecido. Outra limitação, refere-se à utilização de hardware e software de uso comercial adaptado para estudo do coração, permitindo apenas a avaliação segmentar e não global do miocárdio. Os resultados desse trabalho podem estimular realização de futuras pesquisas para melhor definir como e de que forma esses fatores possam interferir na rigidez miocárdica em pacientes com amiloidose cardíaca.

PET-CT 13N-AMÔNIA

Este estudo permitiu a inclusão da função microvascular coronariana como um novo aspecto fisiopatológico da amiloidose cardíaca, que é caracterizada como um modelo clássico de doença de armazenamento extracelular. Essa doença é caracterizada pela deposição de fibrilas insolúveis no espaço intercelular, levando ao fenótipo hipertrófico clássico com mudanças estruturais marcantes, como um aumento significativo nas dimensões do septo interventricular e volumes atriais exagerados.

Além das alterações estruturais e funcionais clássicas decorrentes diretamente do depósito contínuo das fibrilas amiloides, surge um novo recurso que pode esclarecer ainda mais a fisiopatologia da amiloidose cardíaca, a avaliação da função microvascular. Nesse estudo observou-se que o comprometimento da função microvascular coexiste com as alterações estruturais clássicas observadas na miocardiopatia restritiva consequente da amiloidose cardíaca (figura 26 e tabela 1).

Dorbala *et al* (26) estudou a função microvascular em 21 pacientes com amiloidose cardíaca, porém apenas 6 pacientes apresentavam com amiloidose sistêmica por Transtirretina e sua maioria (15) eram do tipo AL. Características de base do paciente foram similares como idade, sexo e prevalência de HAS e DM2. Na coorte do presente estudo, nenhum paciente com amiloidose cardíaca apresentava quadro anginoso, enquanto 25% no trabalho citado apresentavam dor anginosa. Sugerindo que a disfunção microvascular possa ocorrer independente de sintomas típicos.

Fisher *et al* (42) propôs o valor de corte de normalidade maior que 2 para RFC, apresentando sensibilidade, especificidade e acurácia de 96%, 80% e 92% respectivamente para detectar doença coronariana epicárdica obstrutiva. Além disso RFC < 2 é preditor de eventos cardiovasculares maiores e morte cardiovascular (41). Ampliando a finalidade para a qual esse valor de corte foi proposto, nos pacientes com amiloidose cardíaca, observou-se que, no grupo amiloidose cardíaca, 60% (n=12) apresentavam RFC global compatível com doença isquêmica (RFC<2), proporção similar (57%) encontrada por Dorbala *et al*(26). Por outro lado, no grupo com ATTR sem acometimento cardíaco, população exclusiva de nossa pesquisa e não contemplada nos trabalhos levantados, foi observado 15% (n=3) do grupo sem acometimento pelos métodos convencionais apresentavam RFC compatível com doença isquêmica. De forma inédita, cogitou-se a presença de um fenótipo de amiloidose cardíaca com componente microvascular reduzido, mesmo com a presença de alterações estruturais avançadas ao ecocardiograma. Essa dissociação dano estrutural/dano funcional, pode explicar, parcialmente, o motivo de paciente com alterações estruturais similares apresentarem muitas vezes gravidade clínica diferente.

Os pacientes sem acometimento cardíaco com RFC anormal (<2,0), eram pacientes com neuropatia amiloide, assintomáticos do ponto de vista cardiovascular com medida do septo no final da diástole <12mm e sem padrão de preservação apical ao ecocardiograma. Como observado na tabela 8, a idade pode influenciar o resultado da RFC, pois apresentam uma intensidade de correlação moderada. Interessante relatar que não houve diferença relacionada

a idade, entre os pacientes do grupo sem amiloidose cardíaca com RFC anormal e normal ($p=0,053$). Esse achado exclui uma variável que poderia confundir-se com o próprio processo de adoecimento na amiloidose transtirretina. É interessante, notar que esses pacientes apesar da ausência de doença estrutural apresentam quando comparados com os pacientes com RFC normal ($>2,0$) maior nível sérico de BNP, menor distância caminhada no teste caminhada de 6 minutos, maior índice de massa e espessura relativa da parede ao ecocardiograma. Não foram observadas diferenças entre os dois grupos ao avaliar fração de ejeção do ventrículo esquerdo, Relação E/e', VAE, espessura septal e SLGVD e SLGVE, este último conhecido como um marcador precoce de doença subclínica.

Na avaliação da RFC dos segmentos na região apical grupo ATTRAC, observou-se o contraste da presença de preservação apical à avaliação do strain pela técnica de speckle tracking com a ausência de preservação apical microvascular pelo PET-CT 13N Amônia. De fato, o grupo com acometimento cardíaco apresentou pior RFC apical quando comparado com o grupo sem acometimento (figura 27). De acordo com os trabalhos pesquisados, essa é a primeira descrição de ausência de preservação da RFC da região apical, apesar da preservação da deformação longitudinal apical ao ecocardiograma bidimensional.

A avaliação global da RFC pelo PET-CT 13N Amônia apresentou acurácia elevada com área sobre a curva de 0,90, representando uma alta probabilidade de que um paciente doente apresente um valor maior que um paciente controle (figura 29).

Os resultados dessa pesquisa mostram que com valor de corte 2,58 para RFC global é possível detectar 100% dos casos com acometimento cardíaco com especificidade de 75%. De forma inédita, propõe-se um valor diferente de corte voltado para o estudo do acometimento cardíaco na amiloidose sistêmica. Aguardar o aparecimento de um desarranjo estrutural a ponto de ser detectado pela ecocardiografia transtorácica, como o espessamento do septo, talvez não seja a melhor estratégia para o paciente portador de variante patogênica do gene

TTR. No entanto, aspectos como acessibilidade ao método de imagem e custo podem inibir essa nova abordagem.

Limitações: Apesar de cada grupo ser formado por apenas 20 pacientes, esse foi um estudo que incluiu um grupo controle que possuía a variante patológica do gene TTR e ausência de acometimento cardíaco detectado pelos métodos convencionais. Ou seja, um grupo de pacientes sem amiloidose cardíaca, provavelmente na fase pré-clínica da doença, que, no entanto, 15% apresentaram RFC anormal. Também deve ser observado que uma limitação do estudo foi a incapacidade de realizar um estudo invasivo das artérias coronárias epicárdicas. Tal avaliação não foi viável, uma vez que não foi justificado submeter o paciente a um exame desnecessário e potencialmente prejudicial devido ao uso de contraste iodado e à presença de riscos inerentes ao procedimento. No entanto, essa limitação foi mitigada ao estudar o escore de cálcio e o padrão global e difuso de reserva coronariana reduzida, o que proporcionou uma avaliação adequada da função microvascular coronariana.

6- Considerações finais

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A rigidez miocárdica representa o componente passivo da diástole cardíaca, não acessível pelo estudo ecocardiográfico bidimensional e técnica Doppler. Complementa o entendimento do estudo do relaxamento ventricular, contudo, a rigidez miocárdica extrapola as comparações funcionais e morfológicas do ECO-2D, correlacionando-se com características clínicas, classe e capacidade funcional, marcadores bioquímicos (BNP e troponina), parâmetros de acometimento subclínico e com a carga de amiloidose depositada no coração demonstrada pela cintilografia PYP-99m TCm.

A elastografia miocárdica é um método simples, sem uso de radiação ionizante, capaz de detectar acometimento cardíaco na amiloidose sistêmica por transtirretina, mostrando maior rigidez no sentido da base para a ápice do coração. Demonstra um padrão de doença cardíaca global, com acometimento biventricular, sendo o ventrículo direito um sítio anatômico de interesse, uma vez que é possível detectar diferença na rigidez de indivíduos mutante do gene TTR sem acometimento cardíaco comparados com paciente com AC estabelecida.

A função coronariana microvascular, medida através da reserva de fluxo coronariano global e segmentar está reduzida em paciente com amiloidose cardíaca e apresenta padrão de acometimento que mimetiza um padrão de lesão coronariana triarterial, além de não poupar a região apical. A avaliação da reserva de fluxo coronariano pelo PET-CT 13N-Amônia amplia o entendimento fisiopatológico do acometimento cardíaco na amiloidose sistêmica por transtirretina, e possibilita uma nova perspectiva terapêutica visando não apenas o aspecto estrutural, mas também o aspecto funcional resultante do depósito amilóide. Estudos posteriores a serem realizados com os tratamentos que visam a inibição da proteína ATTR, são necessários para provar que existe a

possibilidade de restaurar a função microvascular nos pacientes com amiloidose cardíaca do tipo transtirretina.

7- Conclusão

CONCLUSÃO

A elastografia cardíaca pelo método de SWE e a avaliação da reserva de fluxo coronariano pelo PET-CT 13N-Amônia são métodos diagnósticos que abordam diferentes aspectos fisiopatológicos, e são capazes de prever acometimento cardíaco na amiloidose sistêmica por transtirretina.

8- Referências bibliográficas

Referências Bibliográficas

1. Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of restrictive and infiltrative cardiomyopathies: part 1 of a 2-part series. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(10):1130-48.
2. Rigopoulos AG, Ali M, Abate E, Torkey A-R, Matiakis M, Mammadov M, et al. Advances in the diagnosis and treatment of transthyretin amyloidosis with cardiac involvement. *Heart Failure Reviews*. 2019;24(4):521-33.
3. Correia EdB, Fernandes F. Amiloidose cardíaca. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2020:206-17.
4. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(9):989.
5. Castano A, Drachman BM, Judge D, Maurer MS. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Heart failure reviews*. 2015;20(2):163-78.
6. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, prognosis, and therapy of transthyretin amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(21):2451-66.
7. Barbero U, Destefanis P. An Indian-look right into restrictive cardiomyopathies. *Indian heart journal*. 2015;67(6):512.
8. Rammos A, Meladinis V, Vovas G, Patsouras D. Restrictive Cardiomyopathies: The Importance of Noninvasive Cardiac Imaging Modalities in Diagnosis and Treatment—A Systematic Review. *Radiology research and practice*. 2017;2017.
9. Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(12 Suppl 3):12-26.
10. Connors LH, Lim A, Prokaeva T, Roskens VA, Costello CE. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid*. 2003;10(3):160-84.
11. Gutierrez PS, Fernandes F, Mady C, de Lourdes Higuchi M. Clinical, electrocardiographic and echocardiographic findings in significant cardiac amyloidosis detected only at necropsy: comparison with cases diagnosed in life. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2008;90(3):211.
12. Kristen AV, Maurer MS, Rapezzi C, Mundayat R, Suhr OB, Damy T, et al. Impact of genotype and phenotype on cardiac biomarkers in patients with transthyretin amyloidosis—Report from the Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). *PLoS One*. 2017;12(4):e0173086.
13. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(1):11-21.
14. Fernandes F, Antunes MO, Hotta VT, Rochitte CE, Mady C. Doenças de Depósito como Diagnóstico Diferencial de Hipertrofia Ventricular Esquerda em Pacientes com Insuficiência Cardíaca e Função Sistólica Preservada. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2019;113:979-87.
15. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *European heart journal*. 2015;36(38):2585-94.

16. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, Dogan A, Grogan DR, Dunlay SM, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC: Heart Failure*. 2014;2(2):113-22.
17. Maleszewski JJ. Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing. *Cardiovascular Pathology*. 2015;24(6):343-50.
18. Stegman BM, Kwon D, Rodriguez ER, Hanna M, Cho L. Left ventricular hypertrophy in a runner: things are not always what they seem. *Circulation*. 2014;130(7):590-2.
19. Vermeer AM, Janssen A, Boorsma PC, Mannens MM, Wilde AA, Christiaans I. Transthyretin amyloidosis: a phenocopy of hypertrophic cardiomyopathy. *Amyloid*. 2017;24(2):87-91.
20. Pagourelis ED, Mirea O, Duchenne J, Van Cleemput J, Delforge M, Bogaert J, et al. Echo parameters for differential diagnosis in cardiac amyloidosis: a head-to-head comparison of deformation and nondeformation parameters. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(3):e005588.
21. Kass DA, Bronzwaer JG, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? *Circulation research*. 2004;94(12):1533-42.
22. Westermann D, Kasner M, Steendijk P, Spillmann F, Riad A, Weitmann K, et al. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation*. 2008;117(16):2051.
23. Suga H, Sagawa K. Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle. *Circulation research*. 1974;35(1):117-26.
24. Villemain O, Correia M, Mousseaux E, Baranger J, Zarka S, Podetti I, et al. Myocardial stiffness evaluation using noninvasive shear wave imaging in healthy and hypertrophic cardiomyopathic adults. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(7 Part 1):1135-45.
25. Petrescu A, Santos P, Orłowska M, Pedrosa J, Bézy S, Chakraborty B, et al. Velocities of naturally occurring myocardial shear waves increase with age and in cardiac amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(12):2389-98.
26. Dorbala S, Bruyere J, Hanley M, Kruger J, Foster C, Di Carli M, et al. Coronary microvascular function in cardiac amyloidosis. *Journal of Nuclear Medicine*. 2012;53(supplement 1):297-.
27. Ogawa H, Mizuno Y, Ohkawara S, Tsujita K, Ando Y, Yoshinaga M, et al. Cardiac amyloidosis presenting as microvascular angina: a case report. *Angiology*. 2001;52(4):273-8.
28. Suwaidi JA, Velianou JL, Gertz MA, Cannon III RO, Higano ST, Holmes Jr DR, et al. Systemic amyloidosis presenting with angina pectoris. *Annals of internal medicine*. 1999;131(11):838-41.
29. Feitosa GS, Nicolau JC, Chalela WA, Meneghetti JC, Ximenes AAB, Almeida CA, et al. I Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Cardiologia Nuclear. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2002;78:1-42.
30. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis: instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *The American journal of cardiology*. 1974;33(1):87-94.
31. Ghosh N, Rimoldi OE, Beanlands RS, Camici PG. Assessment of myocardial ischaemia and viability: role of positron emission tomography. *European heart journal*. 2010;31(24):2984-95.
32. Mathew RC, Bourque JM, Salerno M, Kramer CM. Cardiovascular imaging techniques to assess microvascular dysfunction. *Cardiovascular Imaging*. 2020;13(7):1577-90.
33. Alexánder E, Jácome R, Jiménez-Santos M, Ochoa JM, Romero E, Cabral MAP, et al. Evaluation of the endothelial function in hypertensive patients with ¹³N-ammonia PET. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2012;19:979-86.
34. Yates R, Marsden P, Badawi R, Cronin B, Anderson D, Tynan M, et al. Evaluation of myocardial perfusion using positron emission tomography in infants following a neonatal arterial switch operation. *Pediatric cardiology*. 2000;21:111-8.
35. de Vries J, DeJongste MJ, Jessurun GA, Jager PL, Staal MJ, Slart RH. Myocardial perfusion quantification in patients suspected of cardiac syndrome X with positive and negative exercise testing:

a [13N] ammonia positron emission tomography study. *Nuclear medicine communications*. 2006;27(10):791-4.

36. Benz DC, Gräni C, Ferro P, Neumeier L, Messerli M, Possner M, et al. Corrected coronary opacification decrease from coronary computed tomography angiography: validation with quantitative 13N-ammonia positron emission tomography. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2019;26:561-8.

37. DeGrado TR, Hanson MW, Turkington TG, DeLong DM, Brezinski DA, Vallée J-P, et al. Estimation of myocardial blood flow for longitudinal studies with 13N-labeled ammonia and positron emission tomography. *Journal of Nuclear Cardiology*. 1996;3(6):494-507.

38. Giubbini R, Peli A, Milan E, Sciagrà R, Camoni L, Albano D, et al. Comparison between the summed difference score and myocardial blood flow measured by 13 N-ammonia. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2018;25:1621-8.

39. Masuda D, Nohara R, Tamaki N, Hosokawa R, Inada H, Hirai T, et al. Evaluation of coronary blood flow reserve by 13 N-NH 3 positron emission computed tomography (PET) with dipyridamole in the treatment of hypertension with the ACE inhibitor (Cilazapril). *Annals of nuclear medicine*. 2000;14:353-60.

40. Kaufmann PA, Camici PG. Myocardial blood flow measurement by PET: technical aspects and clinical applications. *Journal of Nuclear Medicine*. 2005;46(1):75-88.

41. Herzog BA, Husmann L, Valenta I, Gaemperli O, Siegrist PT, Tay FM, et al. Long-term prognostic value of 13N-ammonia myocardial perfusion positron emission tomography: added value of coronary flow reserve. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(2):150-6.

42. Fiechter M, Ghadri JR, Gebhard C, Fuchs TA, Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, et al. Diagnostic value of 13N-ammonia myocardial perfusion PET: added value of myocardial flow reserve. *Journal of Nuclear Medicine*. 2012;53(8):1230-4.

43. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;15(4):827-32.

44. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233-71.

45. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2—evidence base and standardized methods of imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2019;26(6):2065-123.

46. Brandão SCS, Quagliato PC, Lopes RW, Sebastião C, Matushita BJA, Mesquita CT. Guideline de Cintilografia com Marcadores Ósseos para Pesquisa de Amiloidose Cardíaca por Transtirretina.

47. Team J. JASP (Version 0.16.3)[Computer software]. 2022.

48. Goss-Sampson M. Statistical analysis in JASP: A guide for students. JASP; 2019.

49. Villemain O, Baranger J, Friedberg MK, Papadacci C, Dizeux A, Messas E, et al. Ultrafast ultrasound imaging in pediatric and adult cardiology: techniques, applications, and perspectives. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(8):1771-91.

50. Caenen A, Pernot M, Nightingale KR, Voigt J-U, Vos HJ, Segers P, et al. Assessing cardiac stiffness using ultrasound shear wave elastography. *Physics in Medicine & Biology*. 2022;67(2):02TR1.

51. Song P, Bi X, Mellema DC, Manduca A, Urban MW, Greenleaf JF, et al. Quantitative assessment of left ventricular diastolic stiffness using cardiac shear wave elastography: A pilot study. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2016;35(7):1419-27.