

CAIO REBOUÇAS FONSECA CAFEZEIRO

**Avaliação não invasiva da rigidez miocárdica pela técnica
ultrassonográfica por ondas de cisalhamento em pacientes
com amiloidose e doença de Fabry**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Fábio Fernandes

São Paulo

2023

CAIO REBOUÇAS FONSECA CAFEZEIRO

**Avaliação não invasiva da rigidez miocárdica pela técnica
ultrassonográfica por ondas de cisalhamento em pacientes
com amiloidose e doença de Fabry**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo, para obtenção
de 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

Cafezeiro, Caio Rebouças Fonseca

Avaliação não invasiva da rigidez miocárdica pela
técnica ultrassonográfica por ondas de cisalhamento
em pacientes com amiloidose e doença de Fabry / Caio
Rebouças Fonseca Cafezeiro. -- São Paulo, 2023.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientador: Fábio Fernandes.

Descritores: 1.Técnicas de imagem por
elasticidade 2.Rigidez miocárdica 3.Amiloidose 4.
Doença de Fabry 5.Miocardopatias 6.Disfunção
ventricular esquerda

USP/FM/DBD-198/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Aos meus pais e irmão, **Lusiane, Vidigal e André**, base de onde pude partir para alcançar meus sonhos.

A minha esposa **Marjorie**, pela parceria, paciência, compreensão, amor incondicional e, sobretudo, coragem em embarcar nesse sonho comigo.

Agradecimentos

Ao meu orientador, **Professor Fábio Fernandes**, pela oportunidade, amizade, pelo tempo despendido e disponibilidade em, mais do que construir esse trabalho, me ensinar o que é ser um pesquisador.

Ao meu amigo **Aristóteles Neto**, pelo tempo e pelos ensinamentos na tese e para além desta. Sua forma de se comunicar e lidar com as pessoas é notável e contagiante. Sem o seu suporte esse trabalho não teria sido possível.

Aos meus amigos **Bruno Bueno e João Rissato**, pela convivência, apoio e compartilhamento de conhecimento ao longo de todo este período.

A todas as amigas do grupo Amiloidose, **Suênia e Thaís**, pela amizade e risadas, e que formam a base de todo nosso grupo de pesquisa e sem as quais a coleta e análise dos dados para esse trabalho não seria possível. Agradeço pelo convívio harmonioso e suporte nas mais diversas situações.

Ao meu amigo **André Chateubriand**, por todo suporte dado na análise dos dados da tese, pela lealdade e confiança de sempre.

Ao meu amigos **Rodrigo Kulchetski, Mateus, Bernardo e Diego Moura**, pela amizade, pelos ensinamentos, pela parceria e convivência dentro e fora do InCor.

Aos meus amigos do PS InCor, **Marco Akamine, Rafael Tourinho, Deborah Belfort e Gabriela Thevenard**, por todo apoio e participação no meu trabalho, por toda amizade e pelo convívio que partilhamos durante todo esse período.

A toda Unidade de Miocardiopatias do InCor, na figura do **Dr. Charles Mady, Dr. Félix, Dra. Viviane, Dra. Barbara, Dr. Juliano, Dr. Luciano, Dr. André e Roseli**, por todo respeito, confiança e suporte.

Aos meus amigos **Luís Augusto, Lucas Guimarães, Flávio Ferreira e Antônio Chequer**, pela amizade desde os tempos de colégio, pelos conselhos sinceros e por serem sempre um porto seguro a quem recorrer em momentos de tristeza e alegria.

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

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	VIII
TABELAS	X
FIGURAS	XI
RESUMO	XII
ABSTRACT	XIV
1 INTRODUÇÃO.....	2
2 OBJETIVOS.....	9
3 MÉTODOS.....	11
3.1 Comitê de Ética	11
3.2 Desenho e população do estudo	11
3.2.1 Critérios de inclusão	11
3.2.2 Critérios de exclusão	13
3.3 Procedimentos complementares	14
3.4 Análise estatística	18
4 RESULTADOS	21
5 DISCUSSÃO.....	41
6 CONCLUSÃO	46
7 REFERÊNCIAS	48
8 APÊNDICES	53
9 ANEXOS.....	55

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

α-Gal A	Alfa galactosidade A
AC	Amiloidose cardíaca
AL	Amiloidose derivada de cadeias leves de imunoglobulina
ARFI	Impulso de radiação acústica
ATTRv	Amiloidose transtirretina variante
ATTRwt	Amiloidose transtirretina <i>wild type</i>
AUC	Área sob a curva
BNP	Peptídeo natriurético tipo B
BRD	Bloqueio de ramo direito
BRE	Bloqueio de ramo esquerdo
DDVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DF	Doença de Fabry
DSVE	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
FAC	<i>Fractional Area Change</i>
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
Gb3	Globotriaosilceramida
HsTnl	Troponina I de alta sensibilidade
ICFEP	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
IMC	Índice de massa corpórea
iPR	Intervalo entre a onda P e a onda R
kPa	Kilopascal

MGUS –	Gamapatia monoclonal de significado indeterminado
NYHA –	<i>New York Heart Association</i>
PAD –	Pressão arterial diastólica
PAS –	Pressão arterial sistólica
PEEC –	Paraesternal eixo longo
PEEL –	Paraesternal eixo curto
RM –	Rigidez miocárdica
ROC –	Receiver-operating curve
SLGVD –	<i>Strain</i> longitudinal global do ventrículo direito
SLGVE –	<i>Strain</i> longitudinal global do ventrículo esquerdo
SWE –	<i>Shear wave elastography</i>
TAPSE –	<i>Tricuspid annular plane systolic excursion</i>
TTR –	Transtirretina
VAE –	Volume do átrio esquerdo
VD –	Ventrículo direito
VE –	Ventrículo esquerdo
VS –	Voluntários saudáveis

TABELAS

<i>Tabela 1- Características clínicas dos pacientes.....</i>	<i>22</i>
<i>Tabela 2 - Dados laboratoriais dos pacientes.....</i>	<i>22</i>
<i>Tabela 3 - Características ecocardiográficas dos pacientes</i>	<i>23</i>
<i>Tabela 4 - Características eletrocardiográficas</i>	<i>25</i>
<i>Tabela 5 - Parâmetros ecocardiográficos relacionados com a função diastólica do grupo controle por idade</i>	<i>28</i>
<i>Tabela 6 - Preditores de rigidez miocárdica do segmento anteroseptal basal</i>	<i>35</i>
<i>Tabela 7 – Preditores de rigidez miocárdica do ventrículo direito</i>	<i>36</i>
<i>Tabela 8 - Correlações com a rigidez miocárdica do septo anterior basal e do ventrículo direito.....</i>	<i>38</i>

FIGURAS

<i>Figura 1 - Elastografia cardíaca.....</i>	<i>16</i>
<i>Figura 2 - Fluxograma dos pacientes</i>	<i>21</i>
<i>Figura 3 - Valores de rigidez miocárdica por idade do grupo controle</i>	<i>27</i>
<i>Figura 4 – Prevalência das mutações do grupo Amiloidose.....</i>	<i>29</i>
<i>Figura 5– Prevalência das mutações do grupo Fabry</i>	<i>29</i>
<i>Figura 6 - Valores de rigidez miocárdica por segmentos analisados</i>	<i>31</i>
<i>Figura 7- Valores de rigidez miocárdica por segmentos do mesmo grupo... 32</i>	
<i>Figura 8- Curva ROC do segmento anteroseptal basal pela janela paraesternal eixo longo.....</i>	<i>32</i>
<i>Figura 9- Curva ROC do ventrículo direito.....</i>	<i>33</i>
<i>Figura 10 - Valores de rigidez miocárdica por grupos de função diastólica . 33</i>	
<i>Figura 11 - Valores de rigidez miocárdica por grupos de função diastólica com e sem aumento de pressões de enchimento</i>	<i>34</i>

Resumo

Cafezeiro CRF. Avaliação não invasiva da rigidez miocárdica pela técnica ultrassonográfica por ondas de cisalhamento em pacientes com amiloidose e doença de Fabry [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: A doença de Fabry e a amiloidose cardíaca são miocardiopatias que evoluem com alteração estrutural das paredes ventriculares, disfunção diastólica e insuficiência cardíaca. A função diastólica compreende a rigidez miocárdica e o relaxamento ativo. Porém, somente o relaxamento ativo é avaliado na prática clínica. A elastografia cardíaca tem sido proposta como modalidade diagnóstica para avaliação não invasiva da rigidez miocárdica.

Objetivo: Investigar o potencial da elastografia cardíaca por ondas de cisalhamento para avaliar e comparar a rigidez miocárdica através da sua quantificação de forma não invasiva na doença de Fabry, na amiloidose cardíaca e em voluntários saudáveis, e correlacionar com outros exames complementares de imagem e laboratoriais (eletrocardiograma, ecocardiograma, troponina e BNP) e com teste de caminhada de 6 minutos.

Métodos: Foram incluídos prospectivamente 60 adultos: 20 pacientes com doença de Fabry, 20 pacientes com amiloidose cardíaca e 20 voluntários saudáveis como grupo controle. Ecocardiograma, eletrocardiograma e avaliações laboratoriais foram realizados. A avaliação da rigidez miocárdica foi realizada em equipamento de ultrassonografia utilizando-se de transdutor convexo multifrequencial, sob ajuste específico do equipamento para realização da elastografia miocárdica.

Resultados: A rigidez miocárdica foi significativamente maior em pacientes com amiloidose cardíaca que em voluntários saudáveis no segmento anteroseptal basal (PEEL $6,95 \pm 1,4$ kPa vs. $5,45 \pm 1,1$ kPa, respectivamente, $p=0,02$; PEEC $6,85 \pm 1,4$ kPa vs. $5,4 \pm 1,2$ kPa, respectivamente, $p=0,02$) e no ventrículo direito ($5,9 \pm 2,6$ vs. $4,0 \pm 0,7$, respectivamente, $p=0,003$), não havendo diferença nos segmentos anteroseptal médio e septal apical. Houve diferença na rigidez miocárdica do ventrículo direito nos pacientes com amiloidose cardíaca quando comparado com o grupo doença de Fabry ($5,9 \pm 2,6$ kPa vs. $4,4 \pm 1,0$ kPa, respectivamente, $p=0,01$). Não houve diferença estatística entre nenhum segmento miocárdio do grupo doença de Fabry quando comparado ao grupo controle. Além disso, a rigidez miocárdica foi significativamente maior em pacientes com grau crescente de disfunção diastólica (normal $5,47 \pm 1,2$ kPa; grau I $5,78 \pm 1,1$ kPa; grau II $6,72 \pm 1,8$ kPa; grau III $6,74 \pm 1,4$ kPa; $p < 0,03$). Foi encontrada correlação entre a rigidez miocárdica do segmento anteroseptal basal com diversos parâmetros, notadamente uma correlação negativa entre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo, onda e' e FAC, enquanto a rigidez do ventrículo direito se correlacionou negativamente de forma moderada com o FAC.

Conclusão: A rigidez miocárdica foi significativamente maior em pacientes com amiloidose cardíaca em comparação com voluntários saudáveis no segmento anteroseptal basal e ventrículo direito, mas sem diferença no

segmento anteroseptal médio e septal apical. O grupo amiloidose cardíaca apresentou valores maiores de rigidez miocárdica do ventrículo direito quando comparado com o grupo doença de Fabry. O grupo doença de Fabry não apresentou diferença na rigidez miocárdica em nenhum segmento cardíaco quando comparado com o grupo controle. A análise de correlação demonstrou que os valores de rigidez miocárdica estão mais relacionados com a função sistólica e diastólica ventricular.

Palavras-chave: Técnicas de imagem por elasticidade. Rigidez miocárdica. Amiloidose. Doença de Fabry. Miocardiopatias. Disfunção ventricular esquerda.

Abstract

Cafezeiro CRF. Non-invasive assessment of myocardial stiffness using the shear wave ultrasound technique in patients with amyloidosis and Fabry disease [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Introduction: Fabry disease and cardiac amyloidosis are cardiomyopathies that result in structural alteration of the ventricular walls, diastolic dysfunction, and heart failure. Diastolic function comprises myocardial stiffness and active relaxation. However, only the active relaxation is evaluated in clinical practice. Cardiac elastography has been proposed as a diagnostic modality for the non-invasive assessment of myocardial stiffness. **Objective:** The aim of this study was to investigate the potential of cardiac shear wave elastography in evaluating and comparing myocardial stiffness in patients with Fabry disease, cardiac amyloidosis and healthy volunteers and to correlate with other complementary imaging and laboratory tests (electrocardiogram, echocardiogram, troponin, and BNP) and with the 6-minute walk test. **Methods:** Sixty adults were prospectively included: 20 patients with Fabry disease, 20 patients with cardiac amyloidosis, and 20 healthy volunteers as a control group. Echocardiography, electrocardiogram, and laboratory evaluations were performed. Assessment of myocardial stiffness was performed using ultrasound device equipped with a multifrequency convex transducer, under specific adjustment of the equipment for performing myocardial elastography. **Results:** Myocardial stiffness was significantly higher in cardiac amyloidosis patients than in healthy volunteers in anteroseptal basal segment (PLAX $6,95 \pm 1,4$ kPa vs. $5,45 \pm 1,1$ kPa, respectively, $p=0,02$; PSAX $6,85 \pm 1,4$ kPa vs. $5,4 \pm 1,2$ kPa, respectively, $p=0,02$) and right ventricle ($5,9 \pm 2,6$ kPa vs. $4,0 \pm 0,7$ kPa, respectively, $p=0,003$), however there was no difference between anteroseptal mid and apical septal. There was a difference in myocardial stiffness between patients with cardiac amyloidosis in the right ventricle compared to the Fabry disease group ($5,9 \pm 2,6$ kPa vs. $4,4 \pm 1,0$ kPa, respectively, $p=0,01$). There was no statistical difference between any myocardial segment in the Fabry Disease group compared to the control group. Furthermore, myocardial stiffness was significantly higher in patients with increasing degree of diastolic dysfunction (normal $5,47 \pm 1,2$ kPa; grade I $5,78 \pm 1,1$ kPa; grade II $6,72 \pm 1,8$ kPa; grade III $6,74 \pm 1,4$ kPa; $p<0,03$). There was a correlation between myocardial stiffness in the basal anteroseptal segment with several parameters, notably a negative correlation between left ventricular ejection fraction, left ventricular global longitudinal strain, e' wave, and FAC, while right ventricular stiffness was moderately correlated negatively with FAC. **Conclusion:** Myocardial stiffness was significantly higher in patients with cardiac amyloidosis compared to healthy volunteers in anteroseptal basal and right ventricle, but there was no difference in mid-anteroseptal and apical septal. The cardiac amyloidosis group showed higher values in right ventricular myocardial stiffness when

compared to the Fabry disease group. The Fabry disease group showed no difference in myocardial stiffness in any cardiac segment when compared to the control group. Correlation analysis demonstrated that myocardial stiffness values are more related to ventricular systolic and diastolic function.

Keywords: Elasticity imagem technique. Myocardial stiffness. Amyloidosis. Fabry disease. Cardiomyopathies. Ventricular dysfunction, left.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

A amiloidose cardíaca é uma condição causada pelo depósito extracelular de substância amiloide, um material fibrilar derivado de vários precursores proteicos. A deposição de substância amiloide pode ser formada a partir de um grande número de proteínas precursoras diferentes, mas as formas mais comuns que produzem proteína amiloide que afetam o coração são as cadeias leves derivadas de imunoglobulina (AL) e a transtirretina (TTR)^(1, 2).

A amiloidose AL é um distúrbio hematológico dos plasmócitos causado pela proliferação de um clone anormal de células plasmáticas que produzem excessivamente as cadeias leves lambda ou kappa^(3, 4).

A prevalência da amiloidose AL é estimada em 8 a 12 pessoas por milhão^(5, 6, 7). Entre os casos novos diagnosticados nos Estados Unidos, cerca de 30% a 50% têm envolvimento cardíaco sintomático e 10% a 15% ocorrem em associação com mieloma múltiplo⁽⁸⁾. Há um discreto predomínio no sexo masculino, e a doença geralmente se apresenta da quinta à sétima década de vida⁽⁹⁾.

A TTR é uma proteína de transporte do hormônio tireoidiano e retinol. Existem duas formas de amiloidose TTR, a forma selvagem (ATTRwt) e a variante (ATTRv). A ATTRwt é causada por dobramento incorreto da proteína TTR relacionado à idade, mas seu mecanismo ainda precisa ser totalmente elucidado^(10, 11). A ATTRv é uma doença autossômica dominante causada por mutações em genes que levam a mudanças na conformação da proteína TTR⁽¹²⁾. Mais de 120 mutações já foram relatadas como causadoras da ATTRv, com considerável heterogeneidade fenotípica e geográfica⁽¹³⁾. A mutação Val122Ile, que afeta quase exclusivamente indivíduos de ascendência africana ou afro-caribenha, tem uma prevalência populacional de 3% a 4% nos Estados Unidos⁽¹⁴⁾.

A prevalência da amiloidose cardíaca ATTR é incerta, mas dados recentes sugerem que ela é negligenciada como uma causa de doenças cardiovasculares comuns em pessoas idosas, incluindo insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, estenose aórtica de baixo fluxo e fibrilação atrial^(15, 16). ATTRwt foi identificada em 13% dos pacientes idosos (> 60 anos) com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) e 16% dos pacientes submetidos à troca valvar aórtica transcater^(17, 18).

A deposição extracelular de proteína amiloide no miocárdio causa o aumento de espessura ventricular que pode ser avaliado pelo ecocardiograma. Porém, outras doenças com fisiopatologia e tratamento distintos também podem causar a mesma alteração, o que torna difícil o reconhecimento precoce da doença^(19, 20, 21).

A doença de Fabry (DF) é uma enfermidade de origem genética que ocasiona deficiência total ou parcial da enzima alfa-galactosidase A (α -Gal A) que tem como função a degradação do glicolípido globotriaosilceramida (Gb3) nos lisossomos. Deste modo, de forma progressiva, ocorre a deposição do Gb3 nas células endoteliais de vários órgãos e coração, resultando em disfunção orgânica e aparecimento da doença⁽²²⁾. O gene deficiente causador da DF localiza-se no braço longo do cromossomo X (*locus* Xq22) e, atualmente, centenas de mutações patogênicas já foram descritas⁽²³⁾. Assim, doentes do sexo masculino, homocigotos, desenvolvem a doença clássica, enquanto no sexo feminino, heterocigotos, apresentam manifestações clínicas variáveis desde condições sem doença clínica aparente até a expressão completa da doença^(23, 24, 25).

A hipertrofia ventricular de forma concêntrica é o achado mais comum encontrado na cardiopatia de Fabry. Aproximadamente 5% dos casos se apresentam com hipertrofia septal assimétrica e a presença de obstrução dinâmica da via de saída do ventrículo esquerdo (VE) é rara. Embora a hipertrofia ventricular esquerda tenha sido detectada em algumas crianças, os sinais e sintomas cardiovasculares geralmente estão presentes na terceira ou quarta década de vida nos homens e uma década depois nas mulheres^(26, 27).

A magnitude da hipertrofia aumenta com a idade e é inversamente relacionada com a função renal e atividade da α -Gal A. O acometimento do ventrículo direito é comum, mas não ocorrem consequências funcionais ou clínicas⁽²⁸⁾.

Do ponto de vista cardiológico, manifestação característica da DF é o achado de hipertrofia ventricular esquerda e em pacientes que apresentam esta alteração sem uma etiologia definida, a DF deve ser sempre considerada no diagnóstico diferencial. Em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, a exclusão da DF é um passo importante já que até 5% destes doentes teriam este diagnóstico^(29, 30).

O diagnóstico de hipertrofia miocárdica é feito normalmente pelo ecocardiograma, que não apresenta achados considerados patognomônicos da DF. A presença de endocárdio hiperrefringente, ou aparência binária da borda do endocárdico, refletindo a compartimentalização do Gb3 é proposta como um marcador da cardiopatia de Fabry⁽³¹⁾, porém estudos subsequentes demonstraram limitadas sensibilidade (15%-35%) e especificidade (73%-80%)^(32, 33). Disfunção diastólica ocorre mais frequentemente que a sistólica, inclusive sendo identificada de forma precoce e antes do desenvolvimento de hipertrofia, que contribui na detecção de fases subclínicas em que o tratamento específico já poderia ser instituído^(34, 35). Apesar de ser uma doença de depósito, não é comum a observação de padrão diastólico restritivo ao ecocardiograma.

O diagnóstico definitivo de DF em pacientes do sexo masculino geralmente é confirmado pela medição da atividade de alfa-Gal A de leucócitos⁽³⁶⁾. No entanto, este ensaio identificará menos de 50% de heterozigotos femininos. Em mulheres com suspeita de doença de Fabry (e homens com níveis marginais de atividade alfa-Gal A), o teste genético é recomendado^(37, 38).

Apesar dos avanços nas técnicas de análise genética e nas modalidades de imagem cardíaca, o diagnóstico das doenças que causam

hipertrofia cardíaca demora anos para ser realizado. O reconhecimento etiológico precoce é fundamental para o tratamento e prognóstico dos pacientes, mas ainda um desafio^(39, 40).

Amiloidose cardíaca e Doença de Fabry são exemplos clássicos de cardiomiopatia restritiva. Essas doenças possuem como característica principal a disfunção diastólica. A fisiologia restritiva do ventrículo esquerdo é caracterizada por um padrão de enchimento ventricular no qual o aumento da rigidez do miocárdio faz com que a pressão ventricular aumente vertiginosamente com apenas pequenos aumentos no volume⁽⁴¹⁾.

A rigidez do tecido miocárdico é definida a nível dos cardiomiócitos, de interações da actina-miosina e da composição da matriz extracelular. Ela se relaciona com o enchimento (*stress*) e sua subsequente deformação (*strain*). A rigidez também depende essencialmente da orientação do material (anisotropia), viscoelasticidade e do estiramento da fibra⁽⁴²⁾.

A rigidez miocárdica (RM) desempenha um papel importante na função diastólica do ventrículo esquerdo (VE) e representa um parâmetro fundamental para o diagnóstico e prognóstico⁽⁴³⁾. Porém, sua avaliação ainda é difícil, necessitando de avaliação invasiva através do cateterismo cardíaco^(44, 45).

A alteração da RM e conseqüentemente, do relaxamento cardíaco, é um dos principais mecanismos fisiopatológicos em pacientes com ICFEP⁽⁴⁶⁾. A avaliação da rigidez cardíaca por meio não invasivo emergiu recentemente como uma nova ferramenta. A técnica de elastografia por ultrassonografia através de ondas de cisalhamento (*shear wave elastography, SWE*) avalia quantitativamente a rigidez tecidual através do mapeamento de ondas acústicas de forma não invasiva. Ela pode ser realizada através do rastreo pelo equipamento de ultrassonografia das ondas acústicas geradas naturalmente pelo fechamento valvar cardíaco ou através das ondas de cisalhamento geradas por impulsos de radiação acústica (ARFI) do aparelho.

É esperado que as ondas de cisalhamento se correlacionem com as alterações teciduais. Suas faixas de velocidades, diferentemente das ondas longitudinais utilizadas usualmente na ultrassonografia, permitem que elas sejam rastreáveis e permitem com facilidade a distinção de variações de velocidade de propagação (mais elevadas) por alterações patológicas⁽⁴²⁾.

A avaliação da rigidez miocárdica através do *SWE* foi comparada com parâmetros padrão ouro invasivos⁽⁴⁷⁾, demonstrando boa correlação, além de discriminar alterações da rigidez associadas ao envelhecimento.

A hipertrofia ventricular é a apresentação fenotípica da AC e da DF. As duas doenças muitas vezes são indistinguíveis, tornando o diagnóstico desafiador. Apesar da semelhança morfológica e do padrão restritivo, sabe-se que as fisiopatologias são distintas, conforme descrito anteriormente. AC é uma doença de depósito intersticial de proteína amiloide que cursa com aumento de rigidez, enquanto na DF ocorre depósito intracelular com posterior inflamação local, o que pode gerar um diferente padrão de rigidez miocárdica. A difícil diferenciação diagnóstica entre essas doenças, que depende de exames sofisticados nem sempre presentes na prática clínica, retardam a tomadas de decisões e seus distintos tratamentos modificadores de qualidade de vida e sobrevida.

A *SWE* aparece como metodologia promissora, visto que como demonstrado em prova de conceito, conseguiu quantificar e estabelecer valores de rigidez classificados como normais e diferenciá-los de grupo de doentes com cardiomiopatia hipertrófica, em estudo que utilizou a tecnologia de ARFI como estímulo mecânico para gerar e avaliar as ondas de cisalhamento⁽⁴⁵⁾.

Outro estudo posteriormente detectou e avaliou a velocidade das ondas de cisalhamento em pacientes com AC através do *SWE*⁽⁴⁸⁾. Diferentemente, essa avaliação ocorreu pelo rastreamento de ondas acústicas geradas pelo fechamento valvar cardíaco. Foi demonstrado existir uma relação entre a velocidade das ondas de cisalhamento detectadas e a RM. As

velocidades encontradas no septo dos pacientes com AC foram significativamente maiores que as do grupo de pacientes saudáveis.

Dessa forma, considerando a importância da alteração da rigidez miocárdica nas doenças restritivas, além da dificuldade de se diferenciar doenças tais como: amiloidose cardíaca e doença de Fabry, somado à paucidade de estudos na área, esse estudo foi realizado.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

Determinar e comparar os valores de rigidez miocárdica (RM) dos pacientes com ATTRv com acometimento cardíaco, do grupo doença de Fabry e do grupo controle.

Avaliar a correlação entre a RM com índices de função sistólica e diastólica avaliados pelo ecocardiograma bidimensional e com a análise de *strain* pela técnica de *speckle tracking*;

Avaliar a correlação entre a RM com teste de caminhada de 6 minutos, BNP e troponina.

3 Métodos

3 MÉTODOS

3.1 Comitê de ética

Este projeto foi submetido à análise da comissão de ética em pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), tendo sido aprovado conforme parecer número 5712868 (Anexo A).

Todos os pacientes incluídos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo B), após terem sido orientados de forma completa sobre o presente protocolo e seus potenciais riscos.

O estudo ELAST-2D (NCT04456582) foi apoiado financeiramente por patrocínio concedido pela empresa Pfizer (*application* – ID 55925015).

3.2 Desenho e população do estudo

Trata-se de estudo prospectivo transversal unicêntrico. Foram incluídos 60 pacientes de ambos os sexos, com idade mínima de 18 anos, em seguimento no ambulatório da unidade clínica de miocardiopatias do Instituto do Coração-HC-FMUSP. Do total de pacientes, 20 pacientes possuíam doença de Fabry, 20 pacientes tinham diagnóstico de ATTRv com acometimento cardíaco; e 20 pacientes eram controles saudáveis.

3.2.1 Critérios de inclusão

- **Idade e Sexo**

- a) Idade acima de 18 anos até 85 anos.
- b) Sexo masculino e feminino

- **Características do paciente e da doença**

a) Diagnóstico documentado de ATTRv com comprometimento cardíaco;

b) Para a definição de acometimento cardíaco por ATTRv foi necessário apresentar todos os critérios abaixo:

- Mutação patogênica da TTR consistente com ATTRv;
- Evidência de envolvimento cardíaco pela ecocardiografia ou ressonância nuclear magnética com a medida do septo interventricular no final da diástole > 12mm ou/e 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 ou extra cardíaco (ex.: aspirado de gordura abdominal, glândula salivar, bainha conjuntiva do nervo mediano) 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 gamapatia monoclonal de significado indeterminada (MGUS) tenha sido afastada;
- Na presença de MGUS, é necessário a confirmação da proteína TTR no tecido através da imuno-histoquímica ou espectrometria de massa.

c) Para o diagnóstico de doença de Fabry foi necessário apresentar todos os critérios abaixo:

- Atividade do leucócito a-galactosidase A ou teste genético para doença de fabry positivo;

- Espessura da parede ≥ 12 mm em 1 ou mais segmentos miocárdicos do VE, ou velocidade anular ao doppler tecidual septal < 7 cm/s ou lateral < 10 cm/s, ou *strain* longitudinal global $< 18\%$;
- Classe funcional da *New York Heart Association (NYHA)* \geq II ou elevação do BNP.

d) O grupo controle foi constituído de população de voluntários saudáveis (VS), sem histórico de comorbidades ou uso de medicação.

3.2.2 Critérios de exclusão

- 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);
- Presença de outras doenças, que não amiloidose cardíaca ou doença de Fabry, 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;
- Doença coronariana aguda ou angina instável nos últimos 3 meses;
- Relato de doença do nó sinusal ou atrioventricular com indicação de marca-passo, porém sem intenção de implante;
- Presença de hipotireoidismo ou hipertireoidismo não tratado;

- Transplante prévio cardíaco, hepático ou de outro órgão;
- 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;
- Presença de outras condições médicas ou comorbidades que na opinião do investigador poderia interferir no decorrer do estudo ou na interpretação dos dados;
- Gravidez;
- 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).

3.3 Procedimentos complementares

Os exames complementares compreendem elastografia miocárdica, eletrocardiograma, ecocardiograma, exames laboratoriais (BNP e troponina) e teste de caminhada de 6 minutos.

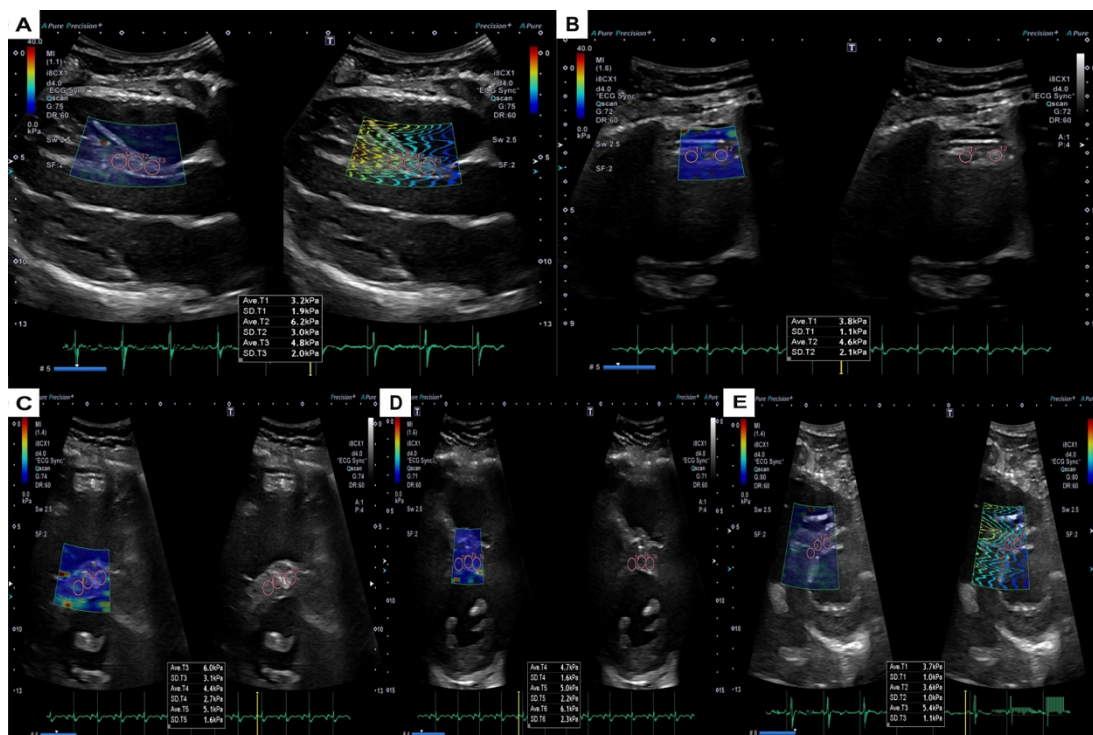
- **Elastografia miocárdica**

A avaliação da elasticidade miocárdica foi realizada em colaboração com instituição parceira (Instituto de radiologia, InRad). Foi realizada em aparelho de ultrassonografia APLIO i800 (Canon, Japão) utilizado de forma rotineira nessa instituição. Utilizado sonda convexa multifrequencial (frequência fundamental 3,5 MHz) e ajustes do equipamento para o estudo elastográfico. Através da janela acústica paraesternal, foram avaliados o segmento miocárdico basal da parede anteroseptal além do ventrículo direito no plano

longitudinal e os segmentos basal e médio da parede anteroseptal e apical do septo do VE no plano paraesternal transversal. As mensurações da elasticidade miocárdica foram obtidas no final da diástole, através de sincronização eletrocardiográfica. Foram realizadas 9 medidas, sendo descartadas cerca de 4 valores que foram atípicos e utilizado uma mediana dos demais valores, buscando uma relação IQR/mediana < 30%.

A técnica elastográfica por ultrassonografia por ondas de cisalhamento ou *shear wave elastography (SWE)*, avalia quantitativamente a rigidez tecidual através do mapeamento da propagação de ondas acústicas, de forma não invasiva e sem emissão de radiação ionizante. Suas velocidades são rastreadas pelo equipamento de ultrassonografia após ocorrer deformação tecidual, gerada por 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 ($E=3dV_{sw}^2$). 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 - Elastografia cardíaca



Exemplo de elastografia cardíaca. A = segmento basal anteroseptal pela janela paraesternal eixo longo, B = ventrículo direito, C = segmento basal anteroseptal pela janela paraesternal eixo curto, D = segmento médio anteroseptal, E = segmento apical do septo.

- **Ecocardiograma transtorácico**

O estudo ecocardiográfico completo de repouso com Doppler pulsado, contínuo e em cores, foi realizado em equipamento Vivid E9 (GE Healthcare, Milwaukee WI, USA) com imagem em segunda harmônica, equipado de transdutores multifrequenciais. Todas as medidas foram obtidas conforme as recomendações da Sociedade americana de ecocardiografia (ASE). Os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal semi-lateral esquerdo e foram adquiridas imagens dos planos paraesternal eixo curto e longo, apical quatro e duas câmaras, além do subcostal. A partir do plano paraesternal foram obtidas as seguintes medidas: diâmetro da aorta e do átrio esquerdo, diâmetros diastólico e sistólico do VE, espessura diastólica do septo interventricular e da parede posterior do VE para cálculo da massa e índice de massa do VE e o percentual de encurtamento sistólico do diâmetro do VE (Delta D%). A partir dos planos apicais quatro e duas câmaras foram obtidos

os volumes sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo para cálculo da fração de ejeção (FE), além das medidas do volume do átrio esquerdo (no final da diástole ventricular, imediatamente antes da abertura da valva mitral), ambas pelo método de Simpson. Na análise da função segmentar, foi avaliada a motilidade dos 17 segmentos do ventrículo esquerdo. A medida do ventrículo direito foi obtida a partir do plano apical quatro câmaras, paralelamente ao anel valvar tricúspide.

As valvas tiveram suas avaliações morfológicas e funcionais realizadas pelo modo bidimensional e pelo Doppler pulsado, contínuo e colorido. Os refluxos valvares foram avaliados, semiquantitativamente, em graus mínimo, discreto, moderado e importante.

No plano apical o Doppler pulsado foi posicionado na borda do folheto mitral para avaliar as ondas E e A, o tempo de desaceleração, e a variação da onda E ao longo do ciclo respiratório. O Doppler tecidual foi utilizado para avaliar no ânulo mitral as velocidades de relaxamento diastólico (e') medial e lateral. Outra variável obtida pela utilização dessas medidas é a relação E/e' . Baseado nessas variáveis, a função diastólica poderia ser classificada como normal, disfunção diastólica tipo I (padrão de alteração do relaxamento), tipo II (padrão pseudonormal), tipo III (padrão restritivo).

- **Eletrocardiograma**

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

- **Exames laboratoriais**

As concentrações plasmáticas de BNP e troponina I foram obtidas por imunoenensaio tipo sanduíche com quimiluminescência direta. Os resultados foram 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. Foi avaliada a distância percorrida e o grau de dispneia do paciente no início e no fim do exame.

3.4 Análise estatística

Os dados para as variáveis contínuas foram apresentados com estatísticas de posição e escala (média e desvio padrão, e/ou mediana e intervalo interquartil). Variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e relativas.

A avaliação da distribuição das variáveis contínuas foi realizada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para comparação de médias de três grupos, recorreu-se à Análise de Variância (ANOVA) a um fator com comparações múltiplas baseadas no teste de Tukey, ou foi analisado através do teste de Kruskal-Wallis, quando apropriado. Variáveis qualitativas, em cada grupo, foram comparadas através do teste do qui-quadrado.

A avaliação do objetivo primário foi realizada pela comparação dos métodos diagnósticos descritas por curvas *ROC* e os resultados apresentados pelas respectivas estatísticas (sensibilidade, especificidade e *AUC*).

A correlação entre RM e as outras medidas derivadas de métodos de imagem e exames laboratoriais foram estimadas a partir dos coeficientes de correlação de Pearson ou Spearman, a depender da linearidade entre medidas. Análise de regressão linear univariada, seguida com a multivariada foram realizadas para identificar preditores de *r* (coeficiente padronizado de regressão linear). As análises foram realizadas com auxílio do software JASP (JASP team 2022).

Uma amostra de conveniência foi selecionada por se tratar de um estudo de técnica diagnóstica em validação. A amostra de 20 pacientes em

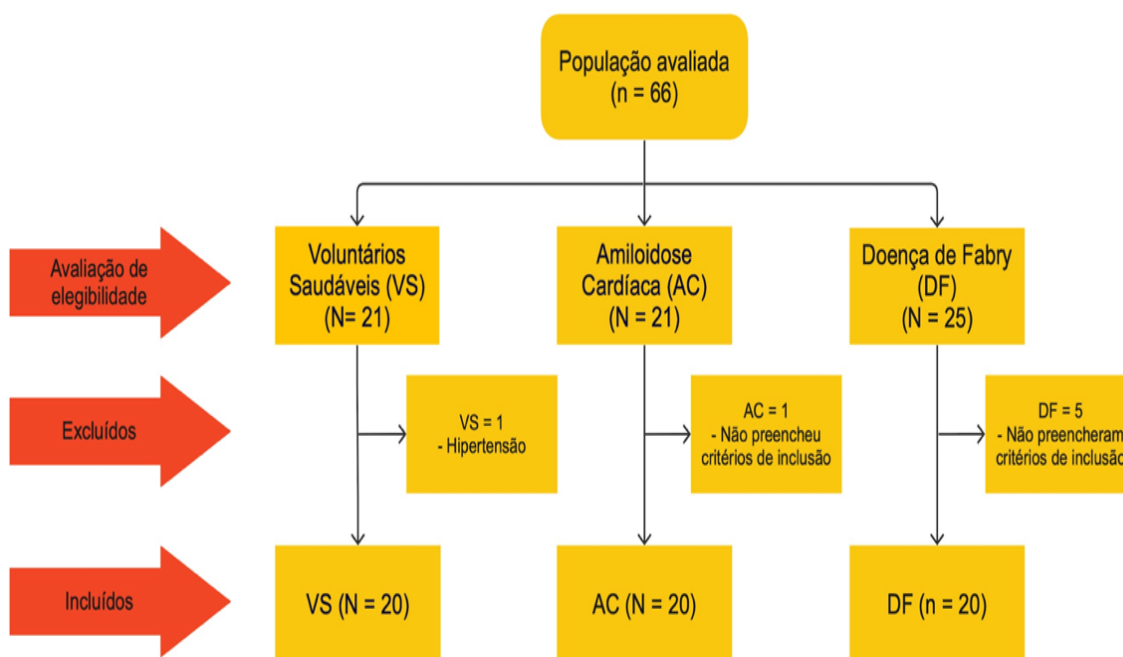
cada grupo é suficiente para testar a utilidade da medida como método diagnóstico, uma vez que se espera uma acurácia acima de 98%⁽⁴⁹⁾. Sob essas premissas, com nível de significância de 5%, a amostra teria >99% de poder para esse fim. Porém, para as hipóteses de comparação entre os métodos de diagnóstico, a amostra terá 80% de poder para garantir que a medida de interesse seja cerca de 20% mais acurada do que as comparadoras (99% versus 80%, por exemplo).

4 Resultados

4 RESULTADOS

No período de agosto de 2020 a março de 2022 foram selecionados 66 pacientes para a participação do estudo. Um paciente do grupo saudável foi excluído com base nos critérios de exclusão. Cinco pacientes do grupo DF e um paciente do grupo CA foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. Após avaliação de critérios de inclusão e exclusão, 60 pacientes (20 em cada grupo) foram considerados para a análise final (Figura 1).

Figura 2 - Fluxograma dos pacientes



Características dos pacientes

As características dos pacientes, incluindo dados clínicos, laboratoriais e de imagem estão descritas na tabela 1, 2, 3 e 4.

Tabela 1- Características clínicas dos pacientes

	AC (n=20)	DF (n=20)	Controle (n=20)	Valor p
Idade (anos)	69,6 ± 8,2	49 ± 14,2	51,7±13,3	<0,001 ¹
Sexo M/F	16/4	12/8	11/9	0,2
Peso (kg)	67,5 ± 10,5	66,6 ± 10,5	77,5 ± 12,7	0,2
Altura (m)	1,68 ± 0,06	1,65 ± 0,11	1,72 ± 0,09	0,12
IMC (kg/m²)	23,85 ± 3	23,85 ± 3,0	25,9 ± 2,6	0,2
Frequência cardíaca (bpm)	74,4 ± 10,5	66 ± 16,1	68,4 ± 14,6	0,1
PAS (mmHg)	118 ± 21,3	132 ± 17,1	122 ± 12,9	0,03 ²
PAD (mmHg)	75 ± 12,2	80 ± 11,5	78 ± 10,1	0,3
Hipertensão	9 (45%)	12 (60%)	0 (0%)	<0,001
Diabetes	4 (20%)	1 (5%)	0 (0%)	0,059
Dislipidemia	7 (35%)	6 (30%)	0 (0%)	0,015
Distância teste caminhada 6 minutos (m)	336,9 ± 83,7	430 ± 164	460 ± 56,9	0,002 ²
Classe Funcional -NYHA				
-Classe Funcional I	4 (20%)	2 (10%)	20(100%)	<0,001
-Classe Funcional II	14 (70%)	17 (85%)	0 (0%)	<0,001
-Classe Funcional III	2 (10%)	1 (5%)	0 (0%)	<0,001

Os valores estão expressos como valor absoluto (porcentagem), média ± desvio padrão

¹Houve diferença em análise post-hoc entre o grupo AC e o grupos DF, mas sem diferença entre AC e controle ou DF e Controle.

² Houve diferença em análise post-hoc entre o grupo AC e os grupos DF e Controle, mas sem diferença entre DF e Controle.

Tabela 2 - Dados laboratoriais dos pacientes

	AC (n=20)	DF (n=20)	Controle (n=20)	Valor p
Troponina (ng/L)	61 (30,7-86,2)	39,5 (17,7-74,2)	2,7 (2,5-4)	<0,001 ¹
BNP (pg/mL)	389,5 (210-545)	62 (36-291)	16,5 (7,5-24)	<0,001 ¹

Os valores estão expressos como mediana

¹ Houve diferença em análise post-hoc entre o grupo Controle e os grupos AC e DF, mas sem diferença entre AC e DF.

Tabela 3 - Características ecocardiográficas dos pacientes

	AC (n=20)	DF (n=20)	Controle (n=20)	Valor p
FEVE(%)	43,1 ± 12,7	58,3 ± 5,6	62,6 ± 4,1	<0,001 ¹
SLGVE (%)	9,2 ± 3,3	14,5 ± 3,1	19,1 ± 2,5	<0,001 ²
Septo (mm)	17,8 ± 3,5	13,7 ± 4,2	8 ± 0,9	<0,001 ²
Parede Posterior (mm)	16,75 ± 3,8	12,8 ± 3,4	7,8 ± 0,8	<0,001 ²
DDVE (mm)	44 ± 5,5	47,3 ± 3,5	48,7 ± 4,8	0,009 ³
DSVE (mm)	35 ± 6,2	30,2 ± 3,6	31,7 ± 5,2	0,001 ⁴
Índice de massa (g/m²)	194 ± 52,9	145 ± 58,8	70 ± 11,1	<0,001 ²
Diâmetro do VD (mm)	40,8 ± 7,7	33,2 ± 4,7	33,6 ± 4,1	<0,001 ¹
Diâmetro átrio esquerdo (mm)	49 ± 12,5	40,9 ± 8,5	34,6 ± 4	<0,001 ¹
Volume átrio esquerdo (ml/m²)	61 ± 16,6	52,5 ± 25,9	27,3 ± 7,7	<0,001 ⁵
Volume átrio direito (ml/m²)	47,5 ± 17,36	29,7 ± 15,0	21,4 ± 6,6	<0,001 ¹
Diástole				
-Diástole normal	0 (0%)	3 (15%)	20/20 (100%)	<0,001
-Disfunção diastólica tipo I	1 (5%)	7 (35%)	n/a	0,002
-Disfunção diastólica tipo II	5 (25%)	9 (45%)	n/a	0,003
-Disfunção diastólica tipo III	12 (60%)	0 (0%)	n/a	<0,001
-Diástole indeterminada	2 (10%)	1 (5%)	n/a	
-Relação E/e'	20,6 ± 10,5	12,7 ± 8,6	6,3 ± 2,2	<0,001 ²
-Velocidade e'	4,2 ± 1,2	7,0 ± 3,1	9,8 ± 3	<0,001 ²
Tempo desaceleração onda E (ms)	162 ± 39,8	223 ± 55,4	204,4 ± 65	<0,001 ¹
Ventrículo direito				
-SLGVD (%)	16,1 ± 6,1	22,5 ± 5,7	24,4 ± 3,0	<0,001 ¹
-FAC (%)	33,2 ± 8,8	44,5 ± 7,8	44,3 ± 8	0,006 ⁶
-Velocidade onda S do VD (m/s)	6,5 ± 3,3	7,8 ± 3,3	11,8 ± 1,8	<0,001 ¹
-TAPSE (mm)	13,2 ± 4,5	18,6 ± 3,6	22,5 ± 9	<0,001 ¹

	AC (n=20)	DF (n=20)	Controle (n=20)	Valor p
Derrame pericárdico				<0,001
-Discreto	10 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	
-Moderado	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	
-Importante	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Os valores estão expressos como valor absoluto (porcentagem), média \pm desvio padrão. FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SLGVE, *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo; DDVE, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; VD, ventrículo direito; SLGVD, *strain* longitudinal global do ventrículo direito; FAC, *fractional area change*; TAPSE, *tricuspid annular plane systolic excursion*.

¹Houve diferença em análise post-hoc entre o grupo AC e os grupos DF e Controle, mas sem diferença entre DF e Controle.

²Houve diferença em análise post-hoc entre todos os grupos.

³Houve diferença em análise post-hoc apenas entre o grupo AC e Controle.

⁴Houve diferença em análise post-hoc apenas entre o grupo AC e DF.

⁵Houve diferença em análise post-hoc entre o grupo Controle e os grupos AC e DF, mas sem diferença entre os grupos AC e DF.

⁶Houve diferença em análise post-hoc entre o grupo Controle e o grupo DF, mas sem diferença entre os outros grupos.

Tabela 4 - Características eletrocardiográficas

	AC (n=20)	DF (n=20)	Controle (n=20)	Valor p
Ritmos				0,015
-Ritmo sinusal	9 (45%)	17 (85%)	20 (100%)	
-Ritmo Fibrilação atrial	3 (15%)	2 (10%)	0 (0%)	
-Ritmo Ectópico atrial	3 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	
-Ritmo marca-passo	4 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	
-Outros	1 (5%)	1(5%)	0 (0%)	
PR curto	0 (0%)	5(25%)	0 (0%)	0,002
Bloqueios				
-BAV1°	6 (30%)	1(5%)	0 (0%)	0,06
-BAV 2°	0 (0%)	0(0%)	0 (0%)	
-BRD	2 (10%)	4(20%)	0 (0%)	0,1
-BRE	2 (10%)	0(0%)	0 (0%)	0,12
-BDAS	3 (15%)	2(10%)	0 (0%)	0,2
Sobrecargas				
-Ventriculo esquerdo	3 (15%)	15(75%)	0 (0%)	<0,001
-Ventriculo direito	0 (0%)	1(5%)	0 (0%)	0,36
-Átrio esquerdo	4 (20%)	11(55%)	0 (0%)	<0,001
-Átrio direito	1 (5%)	0(0%)	0 (0%)	0,36

Os valores estão expressos como valor absoluto (porcentagem). PR, intervalo entre as ondas P e R; BAV, bloqueio átrio-ventricular; BRD, bloqueio de ramo direito; BRE, bloqueio de ramo esquerdo; BDAS, Bloqueio divisional antero-esquerdo.

Avaliando os critérios diagnósticos do grupo com AC, 19 (95%) pacientes apresentaram septo > 12 mm ao exame de ecocardiograma, enquanto 1 (5%) paciente também apresentou esse aumento de espessura septal porém através da ressonância cardíaca. Em relação ao exame de cintilografia com pirofosfato, todos apresentaram exame positivo e captação grau 3. Nenhum paciente apresentou o diagnóstico de MGUS. Aos exames laboratoriais, apenas 3 (15%) pacientes apresentaram BNP dentro dos

valores de normalidade, enquanto 7 (35%) pacientes possuíam valores alterados de troponina.

Dentre os pacientes do grupo Fabry, 18 (90%) realizaram teste genético, sendo todos positivos para mutações patológicas. Ao ecocardiograma, 18 (90%) apresentaram *strain* reduzido, enquanto 16 (80%) apresentaram alteração da onda e'. Do total, 7 (35%) pacientes possuíam BNP alterado, enquanto todos apresentaram classe funcional ≥ 2 .

Quando avaliou-se os diferentes grupos foram observadas algumas diferenças. Em relação às características clínicas, percebemos que os pacientes com DF eram mais jovens, com níveis pressóricos mais elevados e tinham maior proporção de dislipidêmicos e em classe NYHA II/III comparado ao controle. Os pacientes do grupo AC apresentavam maior proporção de hipertensos e dislipidêmicos que o grupo controle, e pior capacidade física avaliada pelo teste de caminhada.

A avaliação laboratorial demonstrou diferença estatística entre os grupos tanto para a troponina quanto para o BNP. Em relação aos ecocardiogramas, todos os parâmetros foram diferentes entre os grupos. Ao eletrocardiograma, o grupo AC e DF apresentaram ao eletrocardiograma maior proporção de arritmias em relação ao grupo controle. Intervalo PR curto foi observado somente no grupo DF. Houve diferença no grupo DF para a presença de sobrecarga ventricular esquerda e atrial esquerda.

Elastografia cardíaca

Grupo controle

A média da RM no grupo controle para cada região foi: anteroseptal basal pela janela paraesternal eixo longo (PEEL) $5,45 \pm 1,1$ kPa e eixo curto (PEEC) $5,4 \pm 1,2$ kPa; anteroseptal médio $5,0 \pm 0,8$ kPa e septo apical $4,65 \pm 0,8$ kPa. A média do Ventrículo Direito (VD) foi de $4,0 \pm 0,7$.

A RM média para o grupo controle de 20 a 39 anos foi: no anteroseptal basal PEEL $5,3 \pm 1,1$ kPa; no anteroseptal basal PEEC $5,1 \pm 0,6$ kPa, no anteroseptal médio $5,1 \pm 1,0$ kPa, no septo apical $4,3 \pm 0,8$ kPa e no VD $4,0 \pm$

0,7 kPa; para o grupo VS de 40 a 59 anos, dos mesmos segmentos: $5,7 \pm 1,4$ kPa; $6,0 \pm 1,8$ kPa; $5,2 \pm 0,7$ kPa; $4,9 \pm 1,0$ kPa e $4,2 \pm 0,6$ kPa, respectivamente; e para o grupo de 60 a 79 anos: $5,1 \pm 0,9$ kPa; $5,5 \pm 0,8$ kPa; $4,8 \pm 0,9$ kPa; $4,2 \pm 0,5$ kPa, $4,0 \pm 0,8$ kPa, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa os valores de RM entre todas as faixas etárias ($p = 0,5$), conforme mostrado na Figura 2.

Houve uma mudança gradual com a idade da onda e' , parâmetro ecocardiográfico relacionado com a função diastólica, que se reduziu dos mais jovens para os mais idosos no grupo controle ($p = 0,008$). A relação E/e' permaneceu sem diferença dos mais jovens para nos mais idosos ($p = 0,7$).

Figura 3 - Valores de rigidez miocárdica por idade do grupo controle

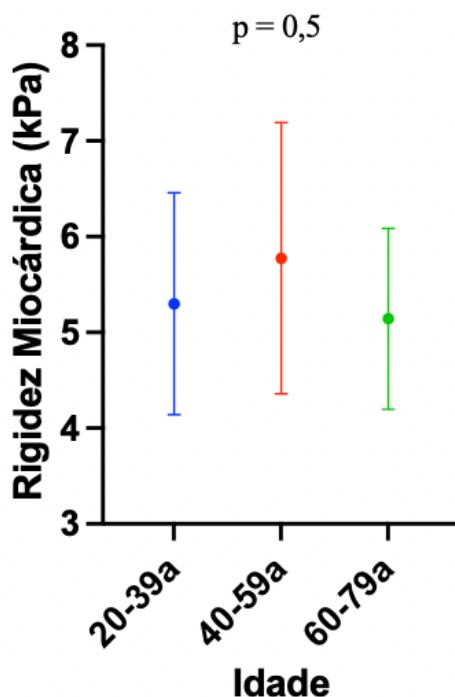


Tabela 5 - Parâmetros ecocardiográficos relacionados com a função diastólica do grupo controle por idade

	20-39 anos	40-59 anos	60-79 anos	Valor de P
E'	12,6	10,1	7,5	0,008
E/e'	6,8	5,5	6,1	0,7

Grupo AC

A média da RM no grupo AC para cada região foi: anteroseptal basal pela janela PEEL $6,95 \pm 1,4$ kPa; anteroseptal basal pela janela PEEC $6,85 \pm 1,4$ kPa, anteroseptal médio $5,55 \pm 1,7$ kPa e septo apical $4,45 \pm 0,9$ kPa. A média do VD foi de $5,9 \pm 2,6$ kPa.

Não houve correlação entre idade e RM para esse grupo ($r = 0,17$, $p = 0,46$). A prevalência das mutações está descrita na figura 3.

Grupo DF

A média da RM no grupo DF para cada região foi: anteroseptal basal pela janela PEEL $6,0 \pm 1,59$ kPa; anteroseptal basal na janela PEEC $6,3 \pm 1,1$ kPa; anteroseptal médio $5,3 \pm 1,0$ kPa; septo apical $4,7 \pm 0,7$ kPa. A média do VD foi de $4,4 \pm 1,0$ kPa.

Não houve correlação entre idade e RM para esse grupo ($r = 0,16$, $p = 0,15$). A prevalência das mutações está descrita na figura 4.

Figura 4 – Prevalência das mutações do grupo Amiloidose

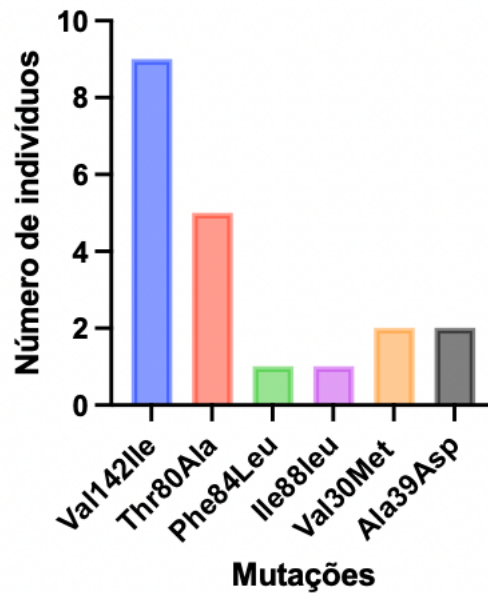
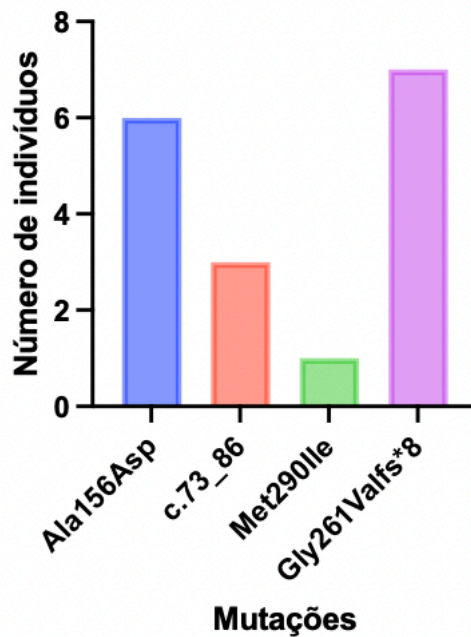


Figura 5– Prevalência das mutações do grupo Fabry



Comparação dos grupos

Houve diferença estatística significativa da RM dos segmentos anteroseptal basal PEEL e PEEC e ventrículo direito entre o grupo AC e o grupo VS ($p = 0,02$, $p = 0,02$ e $p = 0,003$). Houve diferença entre os grupos

AC e DF na RM do ventrículo direito ($p = 0,01$), mas não no anteroseptal basal (PEEL $p = 0,6$ e PEEC $p = 0,7$). Não houve diferença de RM entre os grupos DF e VS nos segmentos anteroseptal basal PEEL e PEEC, assim como no ventrículo direito. Não houve diferença entre os grupos na RM dos segmentos anteroseptal médio ($p = 0,05$) e apical ($p = 0,4$) (Figura 5).

Quando avaliado a RM por segmentos do ventrículo esquerdo do mesmo grupo, houve diferença entre os segmentos de todos os grupos avaliados (Figura 6).

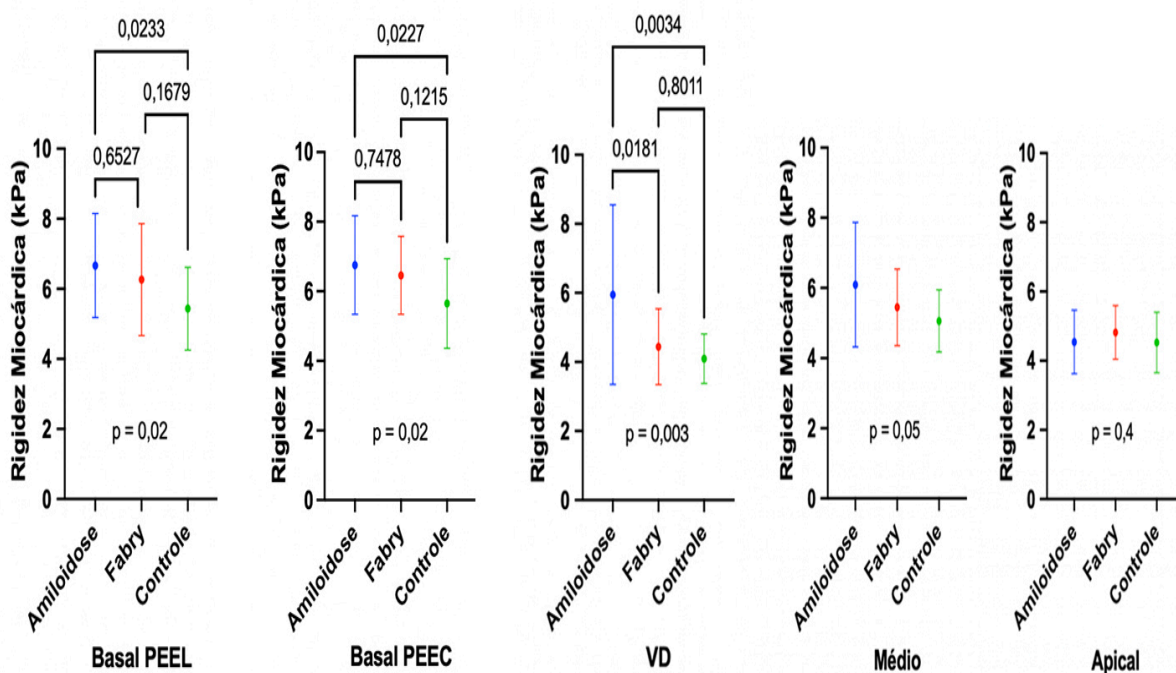
Com base na análise da curva ROC, o valor de corte ideal de RM do segmento anteroseptal basal PEEL para a detecção de AC foi de 6,5 kPa ($AUC = 0,69$, sensibilidade = 65%, especificidade = 80%, $p = 0,01$); e do ventrículo direito foi de 5,0 kPa ($AUC = 0,7$, sensibilidade = 55%, especificidade = 75%, $p = 0,009$) (Figura 8 e Figura 9). A avaliação da curva ROC do segmento anteroseptal basal PEEC não atingiu significância estatística ($p = 0,7$).

Houve diferença de RM do segmento basal anteroseptal PEEL quando avaliada por grupos de função diastólica: normal $5,47 \pm 1,2$ kPa; grau I $5,78 \pm 1$ kPa; grau II $6,72 \pm 1,8$ kPa e grau III $6,74 \pm 1,4$ kPa ($p = 0,03$), sem diferença entre os grupos individualmente em avaliação post-hoc (Figura 11). Quando dividido em grupos sem alteração de pressões de enchimento (normal e grau I) e com alteração de pressões de enchimento (grau II e III), também houve diferença entre os grupos ($5,5 \pm 1,1$ kPa e $6,7 \pm 1,6$ kPa, respectivamente, $p = 0,0031$) (Figura 12).

Uma análise de regressão linear univariada mostrou que os parâmetros hipertensão, BNP, FEVE, SLGVE, septo, VAE, índice de massa, e/e' médio, disfunção diastólica e FAC foram preditores independentes da RM do segmento anteroseptal basal. Em análise multivariada, manteve-se como preditor independente apenas o parâmetro e/e' (Tabela 6). Na análise univariada da RM do ventrículo direito, os parâmetros BNP, FEVE, SLGVE, septo, VAE, índice de massa, disfunção diastólica, SLGVD e FAC foram preditores independentes, mas nenhum fator manteve significância estatística após análise multivariada (Tabela 7).

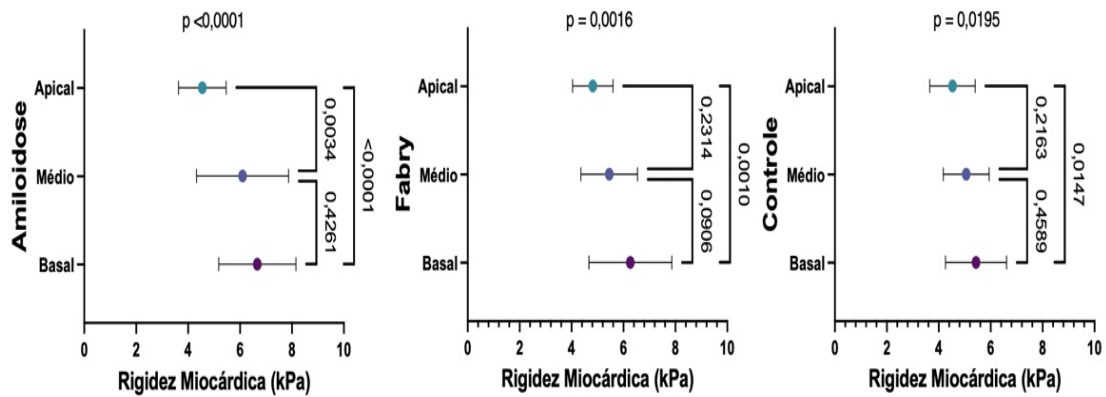
A análise de variabilidade intraobservador mostrou: coeficiente de correlação intraclassa para anteroseptal basal PEEL de 0,96; Intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,87 a 0,99; anteroseptal basal PEEC de 0,98; Intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,93 a 0,99; anteroseptal médio de 0,93; IC 95%: 0,81 a 0,98; septal apical de 0,95; IC 95%: 0,84 a 0,99; e VD de 0,93; IC 95%: 0,79 a 0,98.

Figura 6 - Valores de rigidez miocárdica por segmentos analisados



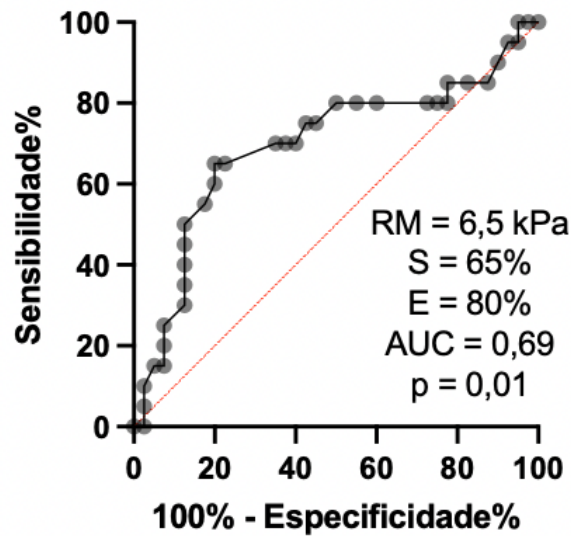
Basal PEEL, Anteroseptal basal pela janela paraesternal eixo longo; Basal PEEC, Anteroseptal basal pela janela paraesternal eixo curto; VD, Ventrículo direito; Médio, anteroseptal médio; Apical, Septal apical.

Figura 7- Valores de rigidez miocárdica por segmentos do mesmo grupo



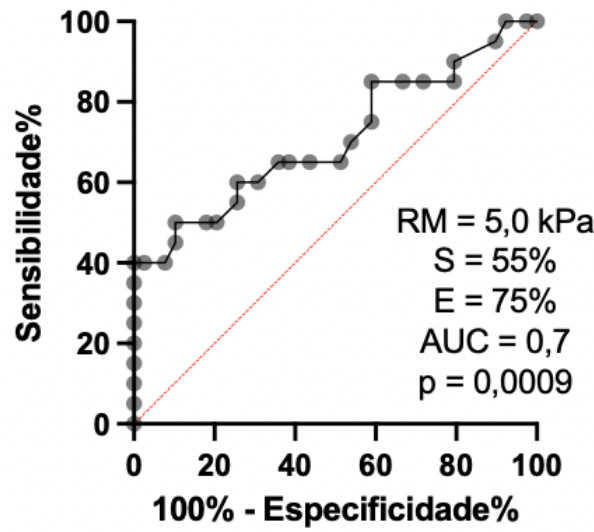
Basal, Anteroseptal basal pela janela paraesternal curto; Médio, Anteroseptal médio; Apical, Septal apical

Figura 8- Curva ROC do segmento anteroseptal basal pela janela paraesternal eixo longo



ROC, receiver-operating curve; RM, Rigidez miocárdica; S, sensibilidade; E, especificidade; AUC, Area under curve.

Figura 9- Curva ROC do ventrículo direito



ROC, receiver-operating curve; RM, Rigidez miocárdica; S, sensibilidade; E, especificidade; AUC, Area under curve.

Figura 10 - Valores de rigidez miocárdica por grupos de função diastólica

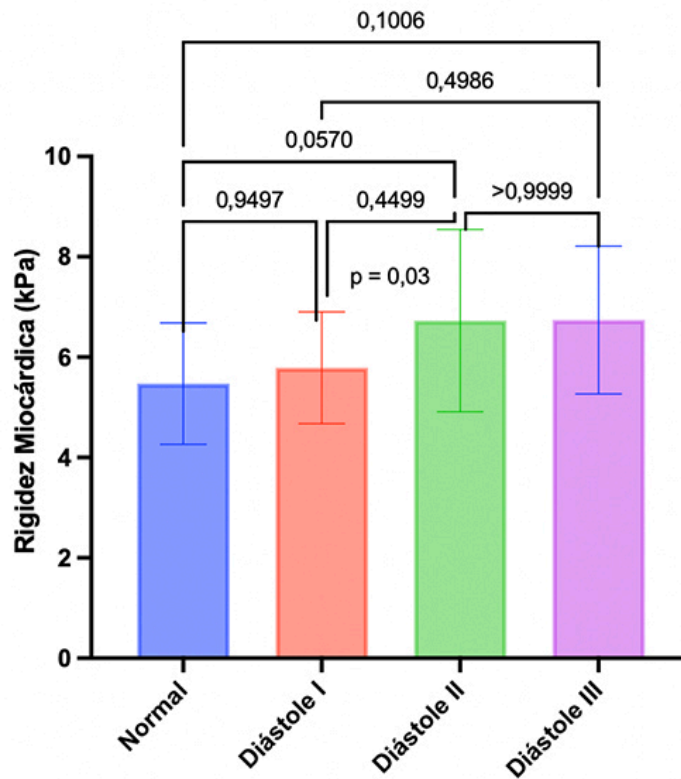


Figura 11 - Valores de rigidez miocárdica por grupos de função diastólica com e sem aumento de pressões de enchimento

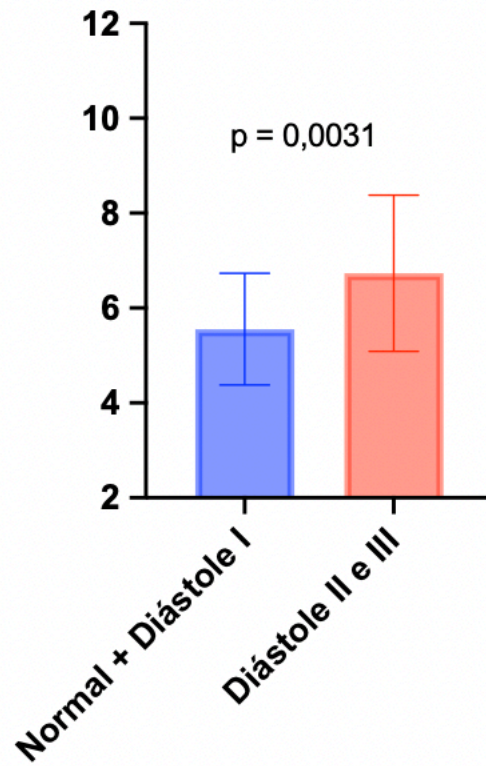


Tabela 6 - Preditores de rigidez miocárdica do segmento anteroseptal basal

	Análise univariada Beta IC 95%	Valor de p	Análise multivariada Beta IC 95%	Valor de p
Idade (anos)	0,02 (-0,004 a 0,05)	0,05		
Sexo (M/F)	0,56 (-0,24 a 1,36)	0,16		
IMC (kg/m ²)	-0,02 (-0,15 a 0,11)	0,73		
PAS (mmHg)	0,003 (-0,01 a 0,02)	0,78		
PAD (mmHg)	0,002 (-0,03 a 0,03)	0,9		
Hipertensão	1,0 (0,29 a 1,8)	0,007	0,86 (-0,109 a 1,845)	0,08
Diabetes	0,6 (-0,7 a 2,0)	0,3		
Dislipidemia	0,9 (-0,02 a 1,8)	0,05		
BNP (pg/mL)	0,002 (0,000 a 0,003)	0,009	-0,004 (-0,003 a 0,002)	0,891
HsTnl (ng/L)	-0,06(-0,03 a -0,02)	0,6		
FEVE (%)	-0,05(-0,08 a -0,02)	<0,001	-0,022 (-0,084 a 0,039)	0,469
SLGVE (%)	-0,137 (-0,2 a 0,06)	<0,001	-0,143 (-0,325 a 0,04)	0,12
Septo (mm)	0,101(0,03 a 0,173)	0,006	0,191 (-0,451 a 0,369)	0,145
Índice de Massa (g/m ²)	0,008 (0,003 a 0,014)	0,002	0,006 (-0,01 a 0,024)	0,461
VAE (ml/m ²)	0,021(0,005 a 0,03)	0,012	-0,004 (-0,029 a 0,028)	0,973
E/e' médio	0,048 (0,01 a 0,08)	0,013	0,065 (0,08 a 0,121)	0,027
Disfunção Diastólica	0,46 (0,142 a 0,791)	0,006	-0,4 (-1,09 a 0,273)	0,233
SLGVD (%)	-0,05 (-0,121 a 0,012)	0,106		
FAC (%)	-0,05 (-0,08 a -0,02)	0,002	-0,04 (-0,08 a 0,002)	0,061

Valores de p em negrito indicam significância estatística (p<0,05).

IMC, índice de massa corpórea; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; BNP, peptídeo natriurético tipo B; HsTnl, troponina I de alta sensibilidade; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SLGVE, *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo; VAE, volume do átrio esquerdo, SLGVD, *strain* longitudinal global do ventrículo direito; FAC, *Fractional area change*.

Tabela 7 – Preditores de rigidez miocárdica do ventrículo direito

	Análise univariada	Valor de p	Análise multivariada	Valor de p
	Beta IC 95%		Beta IC 95%	
Idade (anos)	0,02 (-0,01 a 0,05)	0,2		
Sexo (M/F)	0,86 (-0,12 a 1,8)	0,08		
IMC (kg/m ²)	-0,13 (-0,3 a 0,03)	0,11		
PAS (mmHg)	0,003 (-0,02 a 0,03)	0,8		
PAD (mmHg)	0,009 (-0,03 a 0,05)	0,6		
Hipertensão	0,5 (-0,4 a 1,5)	0,2		
Diabetes	-0,3 (-2,0 a 1,4)	0,7		
Dislipidemia	-0,01 (-1,1 a 1,1)	0,9		
BNP (pg/mL)	0,002 (0,000 a 0,004)	0,003	0,003 (0,001 a 0,007)	0,123
HsTnl (ng/L)	-0,003(-0,03 a 0,03)	0,8		
FEVE (%)	-0,05 (-0,09 a -0,019)	0,004	0,017 (-0,07 a 0,107)	0,711
SLGVE (%)	-0,15 (-0,25 a -0,06)	0,001	0,031 (-0,241 a 0,303)	0,818
Septo (mm)	0,14 (0,05 a 0,23)	0,001	-0,127 (-0,498 a 0,24)	0,492
Índice de Massa (g/m ²)	0,011 (0,004 a 0,017)	0,002	0,021 (-0,004 a 0,04)	0,100
VAE (ml/m ²)	0,024 (0,004 a 0,04)	0,02	-0,025 (-0,06 a 0,01)	0,227
E/e' médio	0,04 (-0,05 a 0,09)	0,07		
Disfunção Diastólica	0,6 (0,21 a 1,04)	0,004	0,033 (-0,92 a 0,98)	0,945
SLGVD (%)	-0,09 (-0,17 a -0,01)	0,02	0,007 (-0,11 a 0,12)	0,909
FAC (%)	-0,07 (-0,1 a -0,02)	0,001	-0,032 (0,09 a 0,03)	0,323

Valores de p em negrito indicam significância estatística (p<0,05).

IMC, índice de massa corpórea; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; BNP, peptídeo natriurético tipo B; HsTnl, troponina I de alta sensibilidade; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SLGVE, *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo; VAE, volume do átrio esquerdo, SLGVD, *strain* longitudinal global do ventrículo direito; FAC, *Fractional area change*.

Correlação entre RM do segmento anteroseptal basal e ventrículo direito com outros parâmetros

Correlações positivas foram encontradas entre RM do segmento anteroseptal basal e idade, classificação *NYHA*, BNP, além de parâmetros ecocardiográficos: E/e' ; disfunção diastólica; índice de volume do átrio esquerdo, diâmetro do septo, diâmetro da parede posterior e DSVE. Correlações negativas foram encontradas entre RM e teste de caminhada, FEVE, SLGVE, e' médio e *FAC*.

A rigidez do ventrículo direito, por sua vez, apresentou correlação positiva com BNP e parâmetro ecocardiográficos: diâmetro da parede posterior, diâmetro do ventrículo direito, índice de massa, volume do átrio esquerdo, E/e' e disfunção diastólica. As correlações negativas ocorreram com FEVE, SGLVE, *FAC* e e' médio.

A correlação de RM com outros parâmetros está resumida na Tabela 8.

Tabela 8 - Correlações com a rigidez miocárdica do septo anterior basal e do ventrículo direito

	Septo anterior Basal		Ventrículo direito	
	r	Valor de P	r	Valor de P
Idade (anos)	0,250	0,027	0,148	0,262
Sexo (M/F)	0,18	0,168	0,172	0,194
IMC (kg/m ²)	-0,107	0,475	-0,192	0,201
PAS (mmHg)	0,036	0,785	0,162	0,221
PAD (mmHg)	0,012	0,928	0,086	0,517
Classificação NYHA	0,322	0,012	0,219	0,095
Teste de caminhada (m)	-0,318	0,014	-0,230	0,083
BNP (pg/mL)	0,378	0,003	0,320	0,013
HsTnl (ng/L)	0,270	0,037	0,216	0,101
FEVE (%)	-0,519	< 0,001	-0,265	0,042
SLGVE (%)	-0,490	< 0,001	-0,349	0,008
Septo (mm)	0,348	0,006	0,313	0,016
DDVE (mm)	-0,105	0,423	-0,134	0,312
DSVE (mm)	0,307	0,017	0,118	0,374
Parede Posterior (mm)	0,363	0,004	0,322	0,013
Diâmetro VD (mm)	0,162	0,216	0,351	0,006
Índice de Massa (g/m ²)	0,384	0,002	0,266	0,042
VAE (ml/m ²)	0,324	0,012	0,286	0,028
Onda E	-0,028	0,833	0,167	0,206
E/A	0,058	0,672	0,305	0,02
e' médio (cm/s)	-0,409	0,001	-0,314	0,015
E/e' médio	0,301	0,020	0,302	0,02
Tempo desaceleração (ms)	0,141	0,995	-0,179	0,188
Disfunção Diastólica	0,361	0,009	0,346	0,01
SLGVD (%)	-0,238	0,093	-0,185	0,194
FAC (%)	-0,503	< 0,001	-0,446	< 0,001

Valores de p em negrito indicam significância estatística (p<0,05).

IMC, índice de massa corpórea; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; BNP, peptídeo natriurético tipo B; HsTnl, troponina I de alta sensibilidade; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SLGVE, *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo; DDVE, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; VD, ventrículo direito; VAE, volume do átrio esquerdo, SLGVD, *strain* longitudinal global do ventrículo direito; *FAC*, *Fractional area change*.

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

Através da elastografia cardíaca, o presente estudo avaliou a RM quantitativamente de forma não invasiva em pacientes com AC, DF e VS. Esse estudo demonstrou que há diferença de rigidez entre as populações estudadas, sendo possível quantificar e diferenciar os grupos através do método. Foi estabelecido pontos de corte para as diferentes regiões cardíacas (anteroseptal basal e VD) em que foi possível diferenciar os grupos. Além disso, foi a primeira vez em que a RM de pacientes com DF foi quantificada.

A elastografia cardíaca é um método inerte, viável e facilmente disponível. Além disso, possui uma alta taxa de sucesso na aquisição dos valores pela *SWE* por pulso de onda acústica⁽⁵⁰⁾, e demonstrou ser um método reprodutível⁽⁴⁵⁾.

O aumento da espessura ventricular é um marco de diversas miocardiopatias, que se assemelham na avaliação ecocardiográfica morfológica. Porém, é notável que essas doenças cursam com fisiopatologias distintas, como a AC e DF. Devido a essas diferenças, quantificar a RM de forma não invasiva pode ser uma forma de diferenciar as patologias, além de fornecer informações indiretas sobre as características do tecido cardíaco e possibilitar a abertura de um vasto campo de pesquisas relacionadas.

Nosso estudo demonstrou que uma menor RM é encontrada no ápice com aumento gradual para segmento médio e basal de todos os pacientes, inclusive os controles. Porém, é observado que no grupo AC há maior diferença para os outros grupos no segmento basal, com apenas uma tendência a diferença no segmento médio e com rigidez muito semelhante ao controle e sem diferença estatística para o grupo DF na região apical. Padrão semelhante de “preservação apical” que é observada na avaliação do *strain* miocárdico⁽¹⁸⁾. Esses dados são consistentes com um menor acometimento dessa região pela amiloidose.

Em trabalho publicado por outros autores⁽⁴⁵⁾, a RM do segmento anteroseptal basal do grupo de voluntários saudáveis foi semelhante ao encontrado no mesmo segmento de grupo controle do nosso estudo. Porém,

houve diferença expressiva e com valores muito mais elevados do segmento miocárdico avaliado no grupo composto por pacientes com miocardiopatia hipertrófica do estudo em questão, quando comparados com os valores de RM do grupo AC e DF do nosso estudo. Essa diferença não parece ser claramente explicada por fatores relacionados com a função diastólica, como E/e' , e' , volume do átrio esquerdo e *strain*, já que esses índices nos pacientes com AC se apresentaram até com maior acometimento; e nem mesmo a função sistólica, ou outros fatores como idade ou comorbidades são notavelmente divergentes. Esta população estudada com diagnóstico de miocardiopatia hipertrófica possuía septo discretamente mais espesso comparado com nossos grupos, mas outros fatores associados com o processo fisiopatológico podem estar relacionados com valores mais elevados de RM, como viscoelasticidade, grau de fibrose e geometria do septo. Dessa forma, novos estudos comparando essas populações podem esclarecer se há diferença de RM entre elas.

A avaliação da RM do ventrículo direito pelo nosso grupo foi pioneira. Foi demonstrado que a RM do VD nos pacientes com AC é significativamente maior que nos grupos DF e VS. Os pacientes com AC apresentaram mais comumente disfunção do VD através dos parâmetros ecocardiográficos, assim como valores de SLGVD reduzidos. O acometimento do VD ocorre de forma acentuada na amiloidose^(51, 52), enquanto na DF apesar do VD poder apresentar disfunção, esta não é uma alteração marcante, cursando usualmente apenas com pequena redução do SLGVD^(28, 53). Esses dados são consistentes com o perfil dos pacientes do estudo e reforçam os resultados encontrados de RM desse segmento avaliado.

A RM dos pacientes com DF teve uma tendência de ser mais elevada que os controles, porém menor que os pacientes com amiloidose, exceto na região apical. A DF cursa com depósito intracelular de esfingolípido, e desenvolve posterior inflamação e fibrose⁽⁵⁴⁾. Como a deficiência enzimática da DF ocorre em todas as células miocárdicas, seria esperado que ocorresse alteração uniforme da rigidez em todos os segmentos avaliados nesse estudo. Apesar disso, ainda com razão desconhecida, a região mais acometida, onde

há maior redução de *strain*, alteração de mapa T2 e presença de realce tardio caracteristicamente ocorre na parede inferolateral basal, porém, por questões técnicas esta parede não foi analisada, não sendo possível determinar a rigidez deste segmento⁽⁵⁵⁾.

O envelhecimento está associado à redução da complacência do VE⁽⁵⁶⁾ e, portanto, deve estar relacionado ao aumento da RM. De fato, houve correlação positiva entre a RM e a idade no nosso estudo. Quando avaliado parâmetros ecocardiográficos no mesmo grupo, foi demonstrado que houve uma redução do e' , mas sem aumento da relação E/e' . Porém, quando a RM do grupo VS foi avaliada por subgrupos de faixa etária, não houve diferença significativa. Da mesma forma, a idade não foi um fator preditor independente de RM.

Alguns fatores mecânicos parecem influenciar a velocidade das ondas de cisalhamento. Ao avaliar a RM do grupo com função diastólica normal e os grupos com disfunção diastólica, houve diferença significativa, assim como também houve diferença entre os grupos de função diastólica sem aumento de pressões de enchimento (diástole normal e diástole tipo I) e com aumento de pressões de enchimento (diástole tipo II e diástole tipo III). Nosso estudo também demonstrou correlação positiva com a espessura do septo, parede posterior e índice de massa, além de fatores relacionados com as pressões de enchimento ventriculares, como E/e' , volume do átrio esquerdo e BNP. Além desses fatores, a classe funcional de acordo com *NYHA* e a idade também estiveram correlacionadas. Parâmetros com correlação negativa foram SGVE, FEVE, *FAC* e e' médio. Nossos dados corroboram com a literatura^(45, 57). Como a RM é um componente da função diastólica, é consistente que a alteração da estrutura tecidual, da complacência ventricular e das pressões de enchimento estejam correlacionados com a RM⁽⁴²⁾.

Limitações do estudo

Devido à técnica de *SWE* não ser utilizada na prática clínica para avaliação cardíaca, foi necessário realizar uma adaptação de software e hardware, com ajustes técnicos e uso de sonda convexa. Uma amostra de conveniência foi selecionada. Apesar disso, o poder da amostra foi calculado em 80% para detectar diferença entre os grupos. A tecnologia de *SWE* atual nos permite somente avaliar o septo interventricular e ventrículo direito, que estão localizados em distâncias adequadas para a geração e rastreamento das ondas de cisalhamento, não sendo possível extrapolar as informações para outros segmentos ventriculares. Algumas propriedades cardíacas complicam a interpretação da avaliação: a velocidade de propagação depende não apenas da RM, mas pode depender também da espessura da parede miocárdica, viscosidade, condições de pré-carga ventricular^(58, 59) e da anisotropia local (ou seja, a onda se propaga mais rapidamente ao longo da direção da fibra do que através dela)⁽⁶⁰⁾. Não utilizamos um método padrão-ouro para comparar os resultados. Porém, não houve indicação clínica para a utilização da medida invasiva da rigidez miocárdica para esses pacientes agregando apenas risco inerente ao procedimento.

6 Conclusão

6 CONCLUSÃO

Através da técnica de *SWE* foi possível avaliar e diferenciar a RM ao final da diástole em pacientes adultos com AC, DF e VS (grupo controle). O método diagnóstico evidenciou que pacientes com AC possuem rigidez maior que os pacientes com DF e VS no VD, refletindo as modificações da estrutura tecidual subjacente e estabelecendo um ponto de corte de 5 kPa para a diferenciação clara destes três grupos. Também foi possível diferenciar o grupo AC do grupo VS através da RM do segmento anteroseptal basal. O melhor valor de corte neste segmento para o diagnóstico de AC foi de 6,5 kPa.

A análise de correlação demonstrou que os valores de rigidez miocárdica do segmento anteroseptal basal estão moderadamente correlacionados de forma negativa com a função sistólica, através de medidas como a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo, além do *FAC*, e com a função diastólica, através da avaliação da onda *e'*. Porém, o único fator com correlação ao menos moderada com os valores de rigidez do ventrículo direito foi o parâmetro *FAC*.

7 Referências

7 REFERÊNCIAS

1. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016;387(10038):2641-54.
2. Rigopoulos AG, Ali M, Abate E, Torkey AR, Matiakis M, Mammadov M, et al. Advances in the diagnosis and treatment of transthyretin amyloidosis with cardiac involvement. *Heart Fail Rev*. 2019;24(4):521-33.
3. Merlini G. AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):1-12.
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. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):989-95.
5. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992;79(7):1817-22.
6. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, Lachmann HJ, Venner CP, Gibbs SD, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol*. 2013;161(4):525-32.
7. Hemminki K, Li X, Försti A, Sundquist J, Sundquist K. Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden. *BMC Public Health*. 2012;12:974.
8. Muchtar E, Buadi FK, Dispenzieri A, Gertz MA. Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis: From Basics to New Developments in Diagnosis, Prognosis and Therapy. *Acta Haematol*. 2016;135(3):172-90.
9. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(12):1323-41.
10. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2012;126(10):1286-300.
11. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(21):2451-66.
12. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31.
13. Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Fail*. 2019;6(6):1128-39.
14. Jacobson DR, Alexander AA, Tagoe C, Buxbaum JN. Prevalence of the amyloidogenic transthyretin (TTR) V122I allele in 14 333 African-Americans. *Amyloid*. 2015;22(3):171-4.
15. Galat A, Guellich A, Bodez D, Slama M, Dijos M, Zeitoun DM, et al. Aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis: the chicken or the egg? *Eur Heart J*. 2016;37(47):3525-31.
16. Maurer MS. Noninvasive Identification of ATTRwt Cardiac Amyloid: The Re-emergence of Nuclear Cardiology. *Am J Med*. 2015;128(12):1275-80.

17. 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. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585-94.
18. 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 Fail*. 2014;2(2):113-22.
19. Falk RH, Quarta CC. Echocardiography in cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):125-31.
20. Vermeer AMC, Janssen A, Boorsma PC, Mannens M, Wilde AAM, Christiaans I. Transthyretin amyloidosis: a phenocopy of hypertrophic cardiomyopathy. *Amyloid*. 2017;24(2):87-91.
21. 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.
22. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(2):122-38.
23. Bishop DF, Kornreich R, Desnick RJ. Structural organization of the human alpha-galactosidase A gene: further evidence for the absence of a 3' untranslated region. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85(11):3903-7.
24. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(3):236-42.
25. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med*. 2003;138(4):338-46.
26. O'Mahony C, Elliott P. Anderson-Fabry disease and the heart. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52(4):326-35.
27. Kampmann C, Linhart A, Baehner F, Palecek T, Wiethoff CM, Miebach E, et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2008;130(3):367-73.
28. Niemann M, Breunig F, Beer M, Herrmann S, Strotmann J, Hu K, et al. The right ventricle in Fabry disease: natural history and impact of enzyme replacement therapy. *Heart*. 2010;96(23):1915-9.
29. Morita H, Larson MG, Barr SC, Vasan RS, O'Donnell CJ, Hirschhorn JN, et al. Single-gene mutations and increased left ventricular wall thickness in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2006;113(23):2697-705.
30. Ommen SR, Nishimura RA, Edwards WD. Fabry disease: a mimic for obstructive hypertrophic cardiomyopathy? *Heart*. 89. England2003. p. 929-30.
31. Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, Morgante E, Del Maschio A, Gaudio C, et al. Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8):1663-71.

32. Koskenvuo JW, Engblom E, Kantola IM, Hartiala JJ, Saraste A, Kiviniemi TO, et al. Echocardiography in Fabry disease: diagnostic value of endocardial border binary appearance. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2009;29(3):177-80.
33. Zamorano J, Serra V, Pérez de Isla L, Feltes G, Calli A, Barbado FJ, et al. Usefulness of tissue Doppler on early detection of cardiac disease in Fabry patients and potential role of enzyme replacement therapy (ERT) for avoiding progression of disease. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(9):671-7.
34. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation*. 2003;107(15):1978-84.
35. Kounas S, Demetrescu C, Pantazis AA, Keren A, Lee PJ, Hughes D, et al. The binary endocardial appearance is a poor discriminator of Anderson-Fabry disease from familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(21):2058-61.
36. Pastores GM, Lien YH. Biochemical and molecular genetic basis of Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13 Suppl 2:S130-3.
37. Germain DP. [Fabry disease. Clinical and genetic aspects. Therapeutic perspectives]. *Rev Med Interne*. 2000;21(12):1086-103.
38. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J*. 2007;28(10):1228-35.
39. Alcalai R, Seidman JG, Seidman CE. Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: from bench to the clinics. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(1):104-10.
40. Seidman CE, Seidman JG. Identifying sarcomere gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a personal history. *Circ Res*. 2011;108(6):743-50.
41. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270-6.
42. Caenen A, Pernot M, Nightingale KR, Voigt JU, Vos HJ, Segers P, et al. Assessing cardiac stiffness using ultrasound shear wave elastography. *Phys Med Biol*. 2022;67(2).
43. Kass DA, Bronzwaer JG, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? *Circ Res*. 2004;94(12):1533-42.
44. Suga H, Sagawa K. Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle. *Circ Res*. 1974;35(1):117-26.
45. 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 Cardiovasc Imaging*. 2019;12(7 Pt 1):1135-45.
46. 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):2051-60.

47. Pernot M, Lee WN, Bel A, Mateo P, Couade M, Tanter M, et al. Shear Wave Imaging of Passive Diastolic Myocardial Stiffness: Stunned Versus Infarcted Myocardium. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(9):1023-30.
48. Pislaru C, Ionescu F, Alashry M, Petrescu I, Pellikka PA, Grogan M, et al. Myocardial Stiffness by Intrinsic Cardiac Elastography in Patients with Amyloidosis: Comparison with Chamber Stiffness and Global Longitudinal Strain. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(8):958-68.e4.
49. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-45.
50. 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. *J Ultrasound Med*. 2016;35(7):1419-27.
51. Licordari R, Minutoli F, Recupero A, Campisi M, Donato R, Mazzeo A, et al. Early Impairment of Right Ventricular Morphology and Function in Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis. *J Cardiovasc Echogr*. 2021;31(1):17-22.
52. Di Bella G, Cappelli F, Licordari R, Piaggi P, Campisi M, Bellavia D, et al. Prevalence and diagnostic value of extra-left ventricle echocardiographic findings in transthyretin-related cardiac amyloidosis. *Amyloid*. 2022;29(3):197-204.
53. Lillo R, Graziani F, Panaioli E, Mencarelli E, Pieroni M, Camporeale A, et al. Right ventricular strain in Anderson-Fabry disease. *Int J Cardiol*. 2021;330:84-90.
54. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, Barriales-Villa R, Camporeale A, Vujkovic AC, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(7):922-36.
55. Perry R, Shah R, Saiedi M, Patil S, Ganesan A, Linhart A, et al. The Role of Cardiac Imaging in the Diagnosis and Management of Anderson-Fabry Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(7 Pt 1):1230-42.
56. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation*. 2003;107(2):346-54.
57. Cvijic M, Bézy S, Petrescu A, Santos P, Orłowska M, Chakraborty B, et al. Interplay of cardiac remodelling and myocardial stiffness in hypertensive heart disease: a shear wave imaging study using high-frame rate echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(6):664-72.
58. Kanai H. Propagation of spontaneously actuated pulsive vibration in human heart wall and in vivo viscoelasticity estimation. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2005;52(11):1931-42.
59. Nenadic IZ, Urban MW, Aristizabal S, Mitchell SA, Humphrey TC, Greenleaf JF. On Lamb and Rayleigh wave convergence in viscoelastic tissues. *Phys Med Biol*. 2011;56(20):6723-38.
60. Couade M, Pernot M, Messas E, Bel A, Ba M, Hagege A, et al. In vivo quantitative mapping of myocardial stiffening and transmural anisotropy during the cardiac cycle. *IEEE Trans Med Imaging*. 2011;30(2):295-305.

8 Apêndices

8 APÊNDICES

Trabalhos registrados

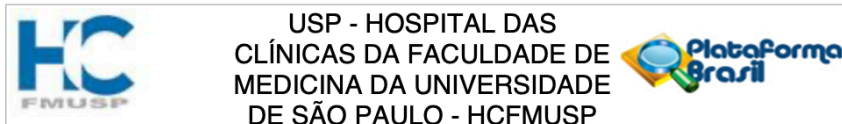
Após o prazo final para submissão dos trabalhos (26/02/2023), os registros com situação "Rascunho" serão desconsiderados.

Protocolo	Título	Autores	Situação	Ações
24224	Avaliação não invasiva da rigidez miocárdica pela técnica ultrassonográfica de ondas de cisalhamento em pacientes com Amiloidose e Doença de Fabry	CAFEZEIRO, C.R.F, ALENCAR NETO, A.C, BUENO, B.V.K, RISSATO, J. H, PEREIRA, F.L, RAMIRES, F.J.A, MATHIAS, W. Jr, ROCHITTE, C.E, HOTTA, V.T, FERNANDES, F.	Enviado	 

Manuscript #	JIMG050123-0621
Current Revision #	0
Submission Date	2023-05-01 19:14:04
Current Stage	Manuscript Under Review
Title	Noninvasive assessment of myocardial stiffness using shear wave elastography in Amyloidosis and Fabry disease
Running Title	Shear Wave Elastography in Amyloidosis and Fabry
Manuscript Type	Original Research Paper
Special Issue	N/A
Topic	Echocardiography
Corresponding Author	Caio Cafezeiro (Instituto do Coração, Universidade de São Paulo, Brazil)
Dual Corresponding Author	
Contributing Authors	Aristoteles Alencar Neto , Bruno Bueno , João Rissato , Félix Ramires , Viviane Hotta , Wilson Mathias Jr , Carlos Rochitte , Fabio Fernandes
Abstract	<p>Objectives The goal of this study was to investigate the use of cardiac shear wave elastography for assessing myocardial stiffness (MS) in Fabry disease (FD), Cardiac amyloidosis (CA) and healthy volunteers (HV).</p> <p>Background FD and CA are conditions that cause structural alteration of the ventricular walls, diastolic dysfunction, and heart failure. Diastolic function comprises MS and impaired relaxation, and is essential for the comprehensive analysis of heart failure. Cardiac shear wave imaging has been proposed as a noninvasive tool to assess MS.</p> <p>Methods We prospectively enrolled 60 participants, with 20 patients each in the CA, FD and HV groups. Echocardiogram, blood exams and walking test were achieved. MS evaluation was performed using an ultrasound scanner.</p> <p>Results MS was significantly higher in patients with CA than in HV in the basal anteroseptal segment (PLAX 6.95 ± 1.4 kPa vs. 5.45 ± 1.1 kPa, respectively, p=0.02; PSAX 6.85 ± 1.4 kPa vs. 5.4 ± 1.2 kPa, respectively, p=0.02) and in the right ventricle (5.9 ± 2.6 vs. 4.0 ± 0.7, respectively, p=0.003), with no difference in the mid anteroseptal segment and the apical septal. There was a difference in the MS of patients with CA in the right ventricle when compared to the FD group (5.9 ± 2.6 kPa vs. 4.4 ± 1.0 kPa, respectively, p=0.01). There was no statistical difference between any myocardial segment in the FD group compared to the HV group.</p> <p>Conclusions MS was higher in patients with CA compared to FD and healthy volunteers. Evaluation of FD group did not reveal any difference from the control group.</p>
Twitter	N/A
Key Words	Cardiac elastography, Shear wave imaging, Myocardial stiffness, Cardiac amyloidosis, Fabry disease
Secondary Topic(s)	Amyloidosis
Relationship with Industry	No, there is no relationship with industry that I should disclose, having read the above statement.
Clinical Trial	No
Preprint Server	No
Copyright Release Date	Not Received

9 ANEXOS

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP HCFMUSP



Continuação do Parecer: 4.042.936

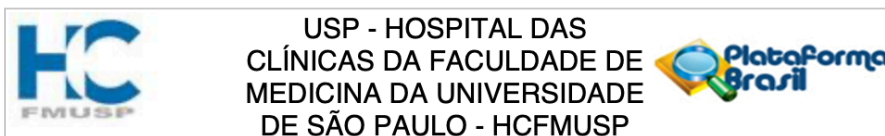
Objetivo Secundário: Correlacionar a EMD com índices de função sistólica e diastólica avaliados pelo ecocardiograma bidimensional e com análise de strain pela técnica de speckle tracking.- Correlacionar a EMD com medidas obtidas pela ressonância nuclearmagnética (RNM) cardíaca com avaliação de realce tardio, mapa T1 e volume extracelular.- Correlacionar a EMD com medidas obtidas pela tomografia por emissão de prótons associada a RNM (PET-RNM). - Correlacionar a EMD com a carga amiloidótica avaliadas pela cintilografia miocárdica com Tc99m 2,3-Dicarboxipropano-1,1- Difosfonado (DPD-TC) nos pacientes com amiloidose TTR.- Correlacionar a EMD com teste de caminhada de 6 minutos, BNP e troponina.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Durante a coleta de sangue pode haver uma pequena dor ou desconforto no local da punção da agulha e ocasionalmente uma mancha roxa no local que desaparecerá em alguns dias. O eletrocardiograma pode causar discreta irritação na pele pelo contato do sensor preso com adesivo, caso tenha alergia ou pele sensível. Em relação ao ecocardiograma e à elastografia cardíaca, que são exames de ultrassom feito para avaliação do coração,

não há exposição à radiação, não há dor significativa, não há necessidade de medicação. Porém, pode haver um leve desconforto pela colocação de gel de condução e pela pressão do aparelho de ultrassom no peito. Para a da rigidez miocárdica através do método elastográfico por ondas de cisalhamento (SWE) foi comparada com parâmetros padrão ouro invasivos (Pernot et al., 2016), 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 (Villemain et al., 2019). Até então, apenas um estudo avaliou a rigidez miocárdica utilizando USE para diferenciação de paciente com amiloidose cardíaca e pacientes normais (Petrescu et al., 2019), porém com metodologia distinta da proposta neste estudo. A avaliação elastográfica por SWE é equivalente a avaliar a dureza do tecido do miocárdio usando a “ponta do dedo”. Analisando as propriedades passivas do tecido, sua dureza. É sabido que, quando existem muitas formas e fórmulas para analisar uma situação, geralmente é porque nenhuma é boa o 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 e da função diastólica e início precoce do tratamento específico. Data de Submissão do Projeto: 14/04/2020 Nome do Arquivo: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1539914_E1.pdf Versão do Projeto: 2 Página 4 de 8

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA**

Título da Pesquisa: Avaliação não invasiva da rigidez miocárdica pela técnica ultrassonográfica 2D-SWE (bidimensional shear wave elastography) em pacientes com amiloidose transtirretina

Pesquisador: Fábio Fernandes

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 27437019.5.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.042.936

Apresentação do Projeto:

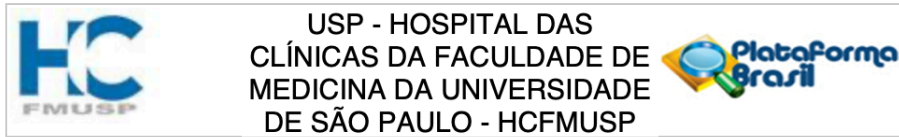
A insuficiência cardíaca com função sistólica preservada engloba diversas doenças distintas, mas que possuem em comum a disfunção diastólica e seus componentes: a rigidez miocárdica e a alteração de relaxamento. A rigidez miocárdica representa um parâmetro importante para diagnóstico e prognóstico, porém somente a alteração de relaxamento é avaliada na prática clínica. A elastografia cardíaca tem sido proposta como modalidade diagnóstica para avaliação não invasiva da rigidez miocárdica.

Serão incluídos prospectivamente 60 adultos: 20 pacientes com doença de Fabry, 40 pacientes com ATTRh (20 com comprometimento cardíaco) e 20 pacientes como grupo controle. Ecocardiografia, eletrocardiograma e avaliações laboratoriais serão realizados. A avaliação elastocardiográfica da rigidez miocárdica será realizada em equipamento de ultrassonografia (Canon, Aplio i800) utilizando-se de transdutor convexo multifrequencial, sob ajuste específico do equipamento para realização da elastografia miocárdica.

Objetivo da Pesquisa:

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

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.042.936

Tamanho da Amostra no Brasil: 60 cintilografia cardíaca, será necessário que o medicamento seja administrado por uma veia através de um cateter, o que pode causar um leve incômodo. O uso da medicação que permite a visualização do seu corpo pelo equipamento, chamado de contraste, raramente pode causar alguma reação, mas a ocorrência de náuseas e/ou coceiras são possíveis. O teste de caminhada de 6 minutos é um exame não invasivo, mas que pode

gerar cansaço no momento da caminhada devido ao esforço físico. PET-RM: será necessário que o medicamento seja administrado por uma veia através de um cateter, o que pode causar um leve incômodo. O uso da medicação que permite a visualização do seu corpo pelo equipamento, chamado de contraste, raramente pode causar alguma reação, mas é possível que o(a) senhor(a) sinta náuseas e/ou coceiras. Para este exame, é necessário ficar cerca de 30 a 60 minutos dentro do aparelho, o que pode causar certo incômodo em pessoas com medo de lugares fechados.

Benefícios: Entre os benefícios deste estudo estão um acompanhamento médico mais rigoroso, já que cada participante terá uma equipe dedicada à avaliação da sua saúde, além de uma completa avaliação da sua saúde por meio de exames detalhados e visitas mais frequentes ao médico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de emenda para inclusão do subprojeto "Avaliação não invasiva da rigidez miocárdica pela técnica ultrassonográfica 2D-SWE (bidimensional shear wave elastography) em pacientes com amiloidose e doença de Fabry" do pesquisador colaborador Caio Cafezeiro.

Protocolo versão 1.2 de 12 de março de 2020 – alterações destacadas;

Protocolo versão 1.2 de 12 de março de 2020 – limpo;

TCLE versão 1.1 de 12 de março de 2020 – alterações destacadas;

TCLE versão 1.1 de 12 de março de 2020 – limpo;

Regulamento para biorrepositório.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

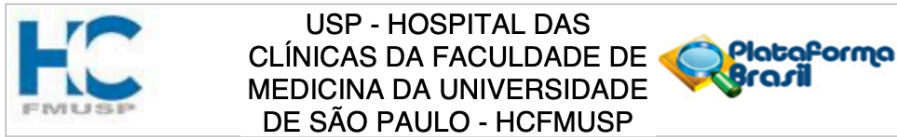
Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovação da emenda.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

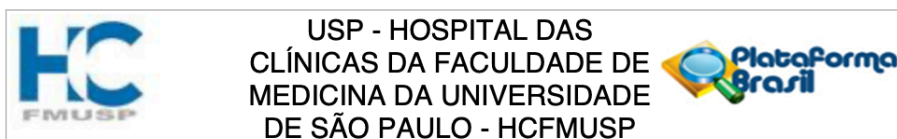


Continuação do Parecer: 4.042.936

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1539914_E1.pdf	14/04/2020 12:16:03		Aceito
Outros	UAP088_Regulamaneto_Biorrepositorio.pdf	14/04/2020 12:11:51	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP088_Regulamaneto_Biorrepositorio.doc	14/04/2020 12:11:24	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	UAP088_TCLE_v1_1_12032020_limpo2.docx	14/04/2020 10:24:32	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	UAP088_TCLE_v1_1_12032020_alteracoes_destacadas2.docx	14/04/2020 10:24:12	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	UAP088_Subprojeto_Fabry_TCLE_v1_1_12032020.docx	14/04/2020 10:23:56	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	UAP088_Subprojeto_Fabry_V1_3_12032020.docx	14/04/2020 10:23:35	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP088_Subprojeto_Fabry_orcamento.pdf	14/04/2020 10:22:43	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP088_Subprojeto_Fabry_orcamento.doc	14/04/2020 10:22:17	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP088_Subprojeto_FABRY_Dados_digitalis.pdf	14/04/2020 10:21:55	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP088_REFERENDUM_avaliacao_antecipada.pdf	14/04/2020 10:19:55	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP088_REFERENDUM_avaliacao_antecipada.doc	14/04/2020 10:19:16	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	UAP088_protocolo_ELAST2D_v1_2_12032020_limpo.docx	14/04/2020 10:18:50	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	UAP088_protocolo_ELAST2D_v1_2_12032020_alteracoes_destacadas.docx	14/04/2020 10:18:30	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP088_Formulario_submissao_emenda_20032020.pdf	14/04/2020 10:18:12	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP088_Formulario_submissao_emenda_20032020.doc	14/04/2020 10:17:54	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Formulario_Caio_Cafezeiro.pdf	14/04/2020 10:17:30	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP088_Memo001_2020_Submissao	14/04/2020	Elaine Lagonegro	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.042.936

Outros	_Emenda_20032020.pdf	10:17:04	Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP088_Memo001_2020_Submissao_Emenda_20032020.doc	14/04/2020 10:16:46	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	UAP088_TCLE_v1_01dez2019.pdf	27/12/2019 15:51:18	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	UAP088_protocolo_ELAST2D_v1_1_02 dez2019.pdf	27/12/2019 15:51:10	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP088_pesquisador_colaborador_ARISTOTELES.pdf	27/12/2019 15:51:00	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP088_memorando_Submissao_Inicial_dez.pdf	27/12/2019 15:50:43	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP088_form_parecer_uso_dados.pdf	27/12/2019 15:50:28	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP088_declaracao_pesquisador.pdf	27/12/2019 15:50:11	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP088_declaracao_anuencia_INRAD.pdf	27/12/2019 15:49:52	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP088_decl_infra.pdf	27/12/2019 15:49:40	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP088_cronograma.pdf	27/12/2019 15:49:27	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP088_Contract_ELAST2D.pdf	27/12/2019 15:49:15	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP088_Apoio_financeiro_aprovacao_Pfizer.pdf	27/12/2019 15:48:50	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP088_Ad_referendum.pdf	27/12/2019 15:48:33	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP088_SGP.pdf	27/12/2019 15:48:16	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Folha de Rosto	FR_PB_ASSINADA.pdf	27/12/2019 15:47:58	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito

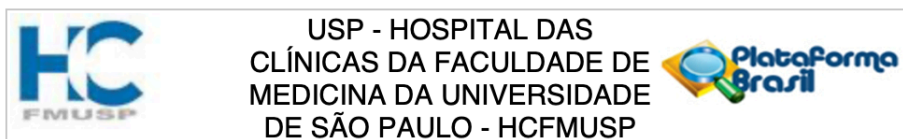
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.042.936

SAO PAULO, 22 de Maio de 2020

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo B - Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa – “Avaliação não invasiva da rigidez miocárdica pela técnica ultrassonográfica 2D-SWE (bidimensional shear wave elastography) em pacientes com amiloidose transtirretina”.

Subprojeto – “Avaliação não invasiva da rigidez miocárdica pela técnica ultrassonográfica 2D-SWE (bidimensional shear wave elastography) em pacientes com amiloidose e doença de Fabry”.

Pesquisador principal – Prof. Dr. Fábio Fernandes

Departamento/Instituto – Unidade Clínica de Miocardiopatias e Doenças da Aorta – InCor

O(A) senhor(a) ou seu familiar está sendo convidado(a) a participar do estudo acima porque você ou ele(a) têm uma doença chamada amiloidose, que faz com que algumas proteínas que têm uma forma diferenciada se acumule nos órgãos como coração, fígado, rim, olhos, cérebro, entre outros.

Gostaríamos de fornecer mais informações antes que o(a) senhor(a) decida participar. Um dos médicos irá explicar os objetivos do estudo detalhadamente e esclarecer o motivo pelo qual o(a) senhor(a) ou seu familiar está sendo convidado(a). A participação neste estudo é absolutamente voluntária e, caso aceite participar, o(a) senhor(a) receberá uma via assinada deste documento, que contém todas as explicações.

Por favor, leia as informações com atenção e fique à vontade para fazer perguntas. O(A) senhor(a) poderá discutir com familiares, com amigos ou com o seu médico, antes de fornecer o seu consentimento.

O(a) senhor(a) tem pleno direito de se recusar a participar do estudo. Se optar por retirar o seu consentimento do estudo após ter aceitado participar, tem o direito de fazer isso a qualquer momento. Caso decida sair do estudo, o(a) senhor(a) deverá avisar o médico ou a equipe do estudo. Eles garantirão que os procedimentos apropriados sejam seguidos e que seja realizada uma visita final para sua segurança. Independentemente de sua decisão, a relação com o seu médico ou seu tratamento nesta instituição não serão afetados.

Qual é o número de participantes no estudo e qual é a duração de minha participação?

Esperamos recrutar 80 participantes para este estudo. A duração prevista de sua participação é de 6 meses, mas esta pesquisa acontecerá durante um ano (12 meses).

Quais são as intervenções e procedimentos do estudo?

Se você ou o seu familiar decidir participar desta pesquisa, você terá que comparecer ao hospital para realizar alguns exames para avaliar a sua saúde. Os exames são os seguintes:

- Eletrocardiograma: durante este procedimento, o médico pedirá para o(a) senhor(a) se deitar e serão colocados sensores no seu peito para registrar a atividade elétrica do seu coração na superfície do seu tórax;
- Ecocardiograma: para este exame, o senhor(a) precisará se deitar e o médico, utilizando um aparelho de ultrassom e um gel que facilita a visualização das partes do coração, poderá avaliar o tamanho e a função das diferentes regiões do seu coração.

ESTUDO FABRY	Confidencial	
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.1 de 12/03/2020		
Pesquisador responsável: Prof. Dr. Fábio Fernandes		
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	Rubrica do participante ou representante legal	Rubrica do Investigador responsável

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

- Exames de laboratório: durante este exame, o seu sangue será coletado utilizando uma seringa com agulha. Depois disso, as amostras de sangue serão analisadas no laboratório e poderão trazer mais informações sobre a sua saúde;
- Exame genético: para este exame, uma amostra de sangue de aproximadamente 10 mL será coletada, da mesma forma do exame de laboratório, por meio de uma análise especializada, suas informações genéticas serão analisadas para verificar se o(a) senhor(a) carrega uma mutação genética e serão armazenadas no hospital até o final da pesquisa. Se o(a) senhor(a) consentir, o restante da amostra de sangue pode ser usado para futuras pesquisas, porém isso somente ocorrerá após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa;
- Elastografia cardíaca: este exame é parecido com o ecocardiograma, o(a) senhor(a) precisará se deitar e o médico, utilizando um aparelho de ultrassom e um gel que facilita a visualização das estruturas do coração, irá avaliar o nível de rigidez do seu coração.
- Teste de caminhada de 6 minutos: este procedimento será realizado em um corredor, no qual o(a) senhor(a) irá andar por 6 minutos, enquanto o médico ou um membro da equipe contará a distância percorrida. Este exame serve para avaliar o quanto o(a) senhor(a) consegue andar e quão cansado(a) o(a) senhor(a) se sente durante e após o exercício.
- Contato telefônico: além dos exames citados anteriormente, o(a) senhor(a) será contatado pela equipe do estudo após alguns meses do início de sua participação para avaliar a as suas condições de saúde e como o(a) senhor(a) passou os meses anteriores.

Quais são as minhas responsabilidades?

Se o(a) senhor(a) concordar em participar desta pesquisa, o(a) senhor(a) virá ao hospital para realizar exames de laboratório, eletrocardiograma, ecocardiograma e teste de caminhada de 6 minutos na sua primeira consulta. Depois disso, o(a) senhor(a) irá realizar os exames de elastografia cardíaca que será previamente agendado no Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 75 - Cerqueira César, São Paulo - SP, 05403-010). Aproximadamente 5 meses depois do início de sua participação, a equipe do estudo fará um contato telefônico para saber mais sobre o seu estado de saúde nesse período. As informações provenientes desta pesquisa poderão ser utilizadas para esta e futuras pesquisas, mas seu nome e informações pessoais não serão divulgados.

Quais são os possíveis riscos de participar neste estudo?

Durante a coleta de sangue pode haver uma pequena dor ou desconforto no local da punção da agulha e ocasionalmente uma mancha roxa no local que desaparecerá em alguns dias.

O eletrocardiograma pode causar discreta irritação na pele pelo contato do sensor preso com adesivo, caso tenha alergia ou pele sensível.

Em relação ao ecocardiograma e à elastografia cardíaca, que são exames de ultrassom feito para avaliação do coração, não há exposição à radiação, não há dor significativa, não há necessidade de medicação, sendo exame habitualmente rápido. Porém, pode haver um leve desconforto pela colocação de gel de condução e pela pressão do aparelho de ultrassom no peito.

O teste de caminhada de 6 minutos é um exame não invasivo. Porém, o(a) senhor(a) poderá sentir cansaço no momento da caminhada devido ao esforço físico.

ESTUDO FABRY	Confidencial	
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.1 de 12/03/2020		
Pesquisador responsável: Prof. Dr. Fábio Fernandes		
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	Rubrica do participante ou representante legal	Rubrica do Investigador responsável

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Quais são os possíveis benefícios de participar neste estudo?

Ao participar da pesquisa, o(a) senhor(a) terá uma equipe dedicada à sua avaliação médica, além de ter uma completa avaliação da sua saúde por meio de exames detalhados e visitas mais frequentes ao médico. Além disso, o(a) senhor(a) poderá se beneficiar futuramente, pois através desta pesquisa os médicos ampliarão o conhecimento científico para tratar não só o(a) senhor(a), mas outras pessoas que sofrem da mesma doença.

Serei compensado por danos relacionados ao estudo?

Espera-se que a sua participação no estudo não cause qualquer problema de saúde. No entanto, caso venha, eventualmente, a ocorrer algum problema ou caso o(a) senhor(a) venha a sofrer qualquer lesão que possa ser caracterizada como resultante da sua participação neste estudo, o(a) senhor(a) irá receber o devido tratamento médico, sem arcar com quaisquer custos referentes a estas possíveis doenças ou lesões.

O(a) senhor(a) não estará abrindo mão de quaisquer direitos na forma da lei ao assinar o presente termo de consentimento.

O(a) senhor(a) deverá informar quaisquer lesões que ocorram durante o período do estudo à equipe deste projeto. Além disso, o(a) senhor(a) também pode entrar em contato com a Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq).

Serei pago ou reembolsado para participar deste estudo?

Sua participação será isenta de despesas pessoais em qualquer etapa do estudo, incluindo exames e consultas. Também não existirá compensação financeira relacionada à sua participação. Qualquer despesa adicional com transporte ou alimentação para realização das visitas do estudo será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Quem terá acesso aos meus registros médicos? Minhas informações são confidenciais?

Este estudo só pode ser realizado através da coleta e uso das suas informações clínicas. Os registros da sua participação neste estudo serão mantidos sob sigilo e confidencialidade. Serão acessados de forma restrita, apenas por pessoas ligadas ao estudo, que irão transferir suas informações clínicas para formulários eletrônicos (que não possuem informações que possam identificá-lo) e verificar se o estudo está sendo realizado apropriadamente. A confidencialidade e privacidade de todas as informações serão asseguradas. Seu nome não será identificado em nenhum relatório ou publicação do estudo.

Caso esteja de acordo, o seu médico particular será informado de sua participação no estudo. Os resultados do estudo serão divulgados, para fins acadêmicos e científicos, sem a identificação de nenhum dado que revele a identidade dos participantes.

Contato em caso de dúvidas ou emergência

Caso aceite participar deste estudo, será necessário que o(a) senhor(a) e o médico assinem duas vias deste documento, em todas as páginas. Nas primeiras páginas, a assinatura pode ser abreviada (rubrica).

ESTUDO FABRY	Confidencial	
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.1 de 12/03/2020		
Pesquisador responsável: Prof. Dr. Fábio Fernandes		
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	Rubrica do participante ou representante legal	Rubrica do Investigador responsável

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

O Investigador Principal deste estudo, médico do estudo, é o **Prof. Dr. Fábio Fernandes**, que pode ser encontrado no seguinte endereço: Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - InCor-HCFMUSP - Avenida Doutor Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – Bloco II –Andar AB – CEP: 05403-000., telefone: 2661-5057, email: fabio.fernandes@incor.usp.br.

Em qualquer fase do estudo, o(a) senhor(a) terá acesso ao investigador e sua equipe para comunicar qualquer desconforto, esclarecer dúvidas ou pedir informações adicionais.

Os Comitês de Ética em Pesquisa são colegiados interdisciplinares e independentes, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para garantir a proteção dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

Se houver alguma dúvida ou necessitar algum esclarecimento adicional sobre seus direitos como participante de pesquisa ou sobre os aspectos éticos do estudo, entre em contato com a Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP). Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar, Fone: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Eu, _____, fui informado(a) dos objetivos e da justificativa da pesquisa de forma clara e detalhada. Recebi informações sobre o questionário na qual responderei. Também foi garantido pelo pesquisador sigilo que assegure a minha privacidade dos dados obtidos na pesquisa. Li e compreendi os objetivos do estudo, todos os procedimentos que serão realizados e em caso de qualquer dúvida, poderei entrar em contato com a equipe do estudo. Estou ciente que ficarei com uma via deste documento.

_____ Nome do participante	Data: ____ / ____ / ____
_____ Assinatura do participante (ou do representante legal)	

_____ Nome da testemunha (se necessário)	Data: ____ / ____ / ____
_____ Assinatura da testemunha (se necessário)	

_____ Nome do pesquisador	Data: ____ / ____ / ____
_____ Assinatura do pesquisador	

ESTUDO FABRY	Confidencial	
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.1 de 12/03/2020		
Pesquisador responsável: Prof. Dr. Fábio Fernandes		
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	Rubrica do participante ou representante legal	Rubrica do Investigador responsável