

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

MÁRCIA CAVALCANTI DE CAMPOS QUEIROZ

Frequência do comprometimento cardiovascular em
pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar
Tipo I

RIO DE JANEIRO

2014

MÁRCIA CAVALCANTI DE CAMPOS QUEIROZ

Frequência do comprometimento cardiovascular em pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar Tipo I

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Edson Saad, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito final para obtenção do título de Doutor em Cardiologia.

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

RIO DE JANEIRO

2014

Queiroz, Márcia Cavalcanti de Campos.

Frequência do comprometimento cardiovascular em pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar Tipo I / Márcia Cavalcanti de Campos Queiroz. Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2014.

95f. ; 31 cm.

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

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro,

Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia), 2014.

Referências bibliográficas: f.78 – 84.

1. Neuropatias Amiloides Familiares. 2. Sistema Cardiovascular. 3. Prealbumina. 4. Arritmias Cardíacas. 5. Estudos de Casos. 6. Humanos. 7. Masculino. 8. Feminino. 9.

Frequência do comprometimento cardiovascular em pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar Tipo I

Márcia Cavalcanti de Campos Queiroz

Orientadores:

Prof. Dr. Roberto Coury Pedrosa

Profa. Dra. Márcia Waddington Cruz

Profa. Dra. Martha Maria Turano Duarte

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

Em ____/____/____

Aprovada por:

Prof. Dr. Basílio de Bragança Pereira -Presidente da Banca

Prof. Dr. João Manoel de Almeida Pedroso

Prof. Dr. Edison Ramos Migowski de Carvalho

Prof. Dr. Marco Oliveira Py

Prof. Dr. Paulo Henrique Godoy

Ao meu pai, meu grande
incentivador e amigo.
Saudade eterna de quem
nunca te esquecerá.

AGRADECIMENTOS

A Deus, Pai de infinita bondade e misericórdia, por permitir mais esta conquista e por ter colocado em meu caminho pais maravilhosos que irrigaram com amor e paciência a minha pequena semente que hoje dá frutos.

Aos meus pais, Aureo (*in memoriam*) e Eunice, que acreditaram em mim, me ajudaram a construir o alicerce da minha vida profissional e foram meu ponto de apoio em todos os momentos difíceis. Tudo que sou devo a eles. Não chegaria tão longe sem seu amor, carinho e exemplo.

Ao meu marido, Hildson, companheiro inseparável, incansável e sempre presente. Soube ser pai e mãe na minha ausência. Sempre prestativo, carinhoso e atencioso. A ele todo meu amor.

Aos meus filhos, Letícia e Pedro, que apesar da pouca idade, souberam entender a escassez de tempo para as brincadeiras. Seus sorrisos alimentaram durante esses dois anos a minha esperança de concluir essa tese.

À Eliana Rosa, bibliotecária do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, pela inestimável ajuda no levantamento bibliográfico e pelos seus ensinamentos. Com ela muito aprendi. Sempre solícita e prestativa. Uma grande amiga que muito me ajudou. Nunca esquecerei seu profissionalismo e dedicação.

Ao meu orientador, Prof. Dr Roberto Coury Pedrosa, exemplo de médico e pesquisador. Incansável em suas atividades, sempre disponível para ajudar e orientar. Mais do que um orientador, um grande amigo que muito contribuiu com suas sugestões e críticas construtivas para a elaboração desta tese.

À minha orientadora, Prof^a Dra Márcia Waddington Cruz, que me acolheu no Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello, permitindo-me o acompanhamento dos pacientes e o acesso a todo acervo de 20 anos de trabalho. Agradeço também as sugestões para o manuscrito final desta tese.

Às amigas Renata Vasconcelos e Shênia Colnaghi, pela excelente convivência e ajuda na pesquisa de alguns dados.

À amiga Amanda Cardoso Berensztejn, pela realização dos ecocardiogramas dos pacientes.

À minha orientadora, Prof^a Dra Martha Maria Turano Duarte, pela supervisão da realização dos ecocardiogramas.

Ao Professor Basílio de Bragança Pereira e à Professora Emilia Matos do Nascimento pela análise estatística desta tese. Muito devo a eles, que apesar de

extremamente atarefados com provas e trabalhos, sempre atenderam às minhas solicitações com prontidão .

Ao amigo Wilson Braz Corrêa Filho, que muitas vezes me ajudou com as dúvidas relativas ao programa de computador de análise das curvas do teste *tilt* com avaliação de variabilidade RR. Também agradeço a ele algumas análises estatísticas de resultados parciais dessa tese.

Aos pacientes, que permitiram a realização deste trabalho. Sem eles, nada seria feito. Agradeço não somente o consentimento que deram, mas a confiança em compartilhar suas histórias de vida, seus sofrimentos e angústias. Estas foram inspiração para esta pesquisa.

Ao Capitão de Mar-e-Guerra médico Alexandre Graça Rangel, meu chefe e amigo, que acreditou no meu potencial e me ajudou nessa empreitada.

À Marinha do Brasil, pela liberação parcial das minhas atividades durante dois anos para realização do Doutorado.

A todos os professores do Programa de Pós-graduação da Cardiologia, que contribuíram para o meu aperfeiçoamento profissional. Agradeço pela dedicação e empenho.

A todos os colegas do Curso do Doutorado, que durante esses dois anos fizeram parte da minha história. Foram muitos os momentos de alegria que compartilhamos.

RESUMO

Queiroz, Márcia Cavalcanti de Campos. **Frequência do comprometimento cardiovascular em pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar tipo I.** Tese (Doutorado em Cardiologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014.

Introdução: A Polineuropatia Amiloidótica Familiar tipo I, também denominada Amiloidose Hereditária Relacionada à Transtirretina Val30Met, é uma doença rara diagnosticada em todo o mundo, inclusive no Brasil. A frequência do envolvimento cardiovascular nos pacientes brasileiros é desconhecida. **Objetivo:** Detectar a frequência desse envolvimento e relacioná-lo com o grau de gravidade de comprometimento neurológico expresso pelo escore modificado de incapacidade em polineuropatia (PND). **Pacientes e Métodos:** Em um centro de referência nacional, 51 pacientes foram submetidos a avaliação clínica cardiológica, eletrocardiograma, Holter de 24 horas e ecocardiograma. Todos foram classificados de acordo com o escore modificado de incapacidade em polineuropatia (PND). Foram divididos em quatro grupos: aqueles com PND zero, PND I, PND II e PND > II, que incluiu os pacientes com PND IIIa, IIIb e IV. Os pacientes com PND zero também realizaram teste *tilt* com avaliação de variabilidade RR, com o intuito de detectar alterações do controle funcional autonômico vagal cardíaco. Árvore de classificação foi a técnica estatística empregada para relacionar as alterações aos exames complementares com a classificação neurológica (PND). Também se avaliou, através de modelo de regressão logística multivariada, se havia relação entre dispersão de QT e ocorrência de arritmias ao Holter nesses pacientes. **Resultados:** A árvore de classificação identificou como relevantes as variáveis eletrocardiograma ($p < 0,001$) e ecocardiograma ($p = 0,08$). Observou-se que na presença de eletrocardiograma normal (ECG=0), a probabilidade do paciente se encontrar no grupo PND zero era maior que 80%. Quando o ECG e o ECO estavam alterados (ECG=1 e ECO=1), a probabilidade do paciente estar no grupo PND zero era nula. Não detectou como relevante o resultado do Holter, mesmo fixando o alfa em 20% (ponto de corte). O modelo de regressão logística multivariada não mostrou relação entre dispersão de QT e ocorrência de arritmias ao Holter de 24h. Dentre os 21 pacientes com PND zero que realizaram teste *tilt*, em uma paciente o exame foi anormal, denotando comprometimento do sistema nervoso autônomo. **Conclusões:** O eletrocardiograma e o ecocardiograma, diferentemente do Holter, contribuem na

discriminação dos pacientes conforme o grau de comprometimento neurológico expresso pelo escore PND. O presente estudo não detectou relação entre dispersão de QT e ocorrência de arritmias supra-ventriculares e/ou ventriculares ao Holter de 24 horas. O teste *tilt* com avaliação da variabilidade RR é um exame promissor na detecção precoce de alteração do sistema nervoso autônomo nos pacientes com PND zero.

Palavras-chave: Polineuropatia Amiloidótica Familiar, sistema cardiovascular, transtirretina, arritmias cardíacas e dispersão de QT.

ABSTRACT

Queiroz, Márcia Cavalcanti de Campos. **Frequency of Cardiovascular Involvement in Hereditary Transthyretin-Related Amyloidosis in Brazilian Patients.** Thesis (PhD in Medicine)- School of Medicine, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014.

Background: Hereditary transthyretin-related amyloidosis is a rare disease diagnosed worldwide, including Brazil. The exact frequency of cardiovascular involvement in Brazilian patients is unknown. **Objective:** This study had the intention of detecting the frequency of this involvement and correlating it with the modified polyneuropathy disability (PND) score. **Methods:** In a Brazilian national reference centre, the "Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello", 51 patients were submitted to clinical cardiological evaluation, electrocardiogram (ECG), echocardiogram (ECHO) and 24 h Holter. All of them were classified according to the modified polyneuropathy disability (PND) score. They were divided in four groups: those with PND zero, PND I, PND II and PND >II, which included patients with PND IIIa, IIIb and IV. Patients with PND zero also were submitted to a *tilt* test with evaluation of RR variability; the intention was to detect early alterations of the autonomic nervous system. The classification tree was the statistical method chosen to relate alterations in cardiological exams with neurological classification (PND). Multivariate logistic regression was used to evaluate relation between QT dispersion and incidence of arrhythmias registered by the Holter. **Results:** The classification tree identified as relevant the variables electrocardiogram ($p < 0,001$) and echocardiogram ($p = 0,08$). In the presence of normal electrocardiogram (ECG=0), the probability of the patient being in group PND zero was over 80%. When both ECG and ECHO were altered (ECG=1 and ECHO=1), patient's probability of being in group PND zero was null. The classification tree didn't detect the Holter as relevant even fixing alpha in 20% (cut point). The logistic regression model didn't show any relation between QT dispersion and occurrence of arrhythmias. Out of the 21 patients with PND zero who were submitted to *tilt* test, only one had an abnormal exam, denoting autonomic nervous system dysfunction. **Conclusions:** Unlike the Holter, the electrocardiogram and the echocardiogram contributed to the discrimination of patients according to the neurological involvement expressed in the PND score. This study didn't detect any relation between QT dispersion and occurrence of arrhythmias.

The *tilt* test with evaluation of RR variability is a promising exam for detection of early alterations in autonomic nervous system in patients with PND zero.

LISTA DAS FIGURAS

FIGURA 1- Espécie de autópsia de um coração com extensa infiltração amilóide.....	24
FIGURA 2- Comportamento Amiloidogênico.....	26
FIGURA 3- Distribuição mundial da PAF.....	27
FIGURA 4- Imagem da inclinação da maca durante o teste <i>tilt</i> e representação gráfica das diversas etapas do teste: ASR, repouso e inclinação.....	50
FIGURA 5- Representação da análise espectral da VFC durante repouso (entre o 15° e 20° minuto).....	50
FIGURA 6- Representação da análise espectral da VFC durante inclinação (entre o 20° ao 25° minuto).....	51
FIGURA 7- Representação da análise espectral da VFC durante ASR (entre o 10° e o 12° minuto de repouso).....	52
FIGURA 8- Organograma mostrando o fluxo de pacientes selecionados e avaliados no estudo.....	57
FIGURA 9- Árvore de Classificação relacionando alterações aos exames complementares com o PND.....	63
FIGURA 10- Mediana, intervalo interquartil e valores extremos da análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) no domínio da frequência em pacientes carreadores assintomáticos da mutação e controles – AF (alta frequência) durante repouso, arritmia sinusal respiratória (ASR) e inclinação.....	67
FIGURA 11- Mediana, intervalo interquartil e valores extremos da análise espectral da VFC no domínio da frequência em pacientes carreadores assintomáticos da mutação e controles – relação BF/AF durante repouso, ASR e inclinação.....	68

LISTA DAS TABELAS E QUADROS

TABELA 1 - Características Gerais dos Pacientes e Comorbidades.....58

TABELA 2: Frequência da presença de alterações aos exames complementares
cardiológicos nos pacientes.....60

QUADRO 1: Imunossupressores em uso pelos pacientes transplantados.....59

LISTA DOS GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - Distribuição dos pacientes pela Naturalidade.....58

GRÁFICO 2 - Distribuição dos pacientes de acordo com o PND.....59

GRÁFICO 3 - Análise da concordância intraobservador no cálculo da dispersão de QT.....64

GRÁFICO 4 - Análise da concordância interobservador no cálculo da dispersão de QT.....65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF Alta frequência

Al19Asp Alanina 19 asparagina

ASR Arritmia sinusal respiratória

ATTR Amiloidose ligada à transtirretina

AV Atrioventricular

BAV Bloqueio atrioventricular

BAVT Bloqueio atrioventricular total

BCRD Bloqueio completo do ramo direito

BF/AF Relação baixa frequência/alta frequência

BRE Bloqueio de ramo esquerdo

CCS Centro de Ciências da Saúde

CEPARM Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello

DM Diabetes mellitus

ECG Eletrocardiograma

ECO Ecocardiograma

ESV Extra-sístoles ventriculares

ESSV Extra-sístoles supra-ventriculares

FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FFM	Febre Familiar do Mediterrâneo
HBAE	Hemibloqueio anterior esquerdo
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
IBqm	Instituto de Bioquímica Médica
Inc	Inclinação
Ile107Val	Isoleucina 107 Valina
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	Literatura Internacional em Ciências da Saúde
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PAF	Polineuropatia Amiloidótica Familiar
PAF-I	Polineuropatia Amiloidótica Familiar tipo I
PND	<i>Polineuropathy disability - score</i>
QT lc	QT linearmente corrigido
QTc	QT corrigido
SCIELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SNA	Sistema nervoso autônomo

SIV Septo interventricular

TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

THAOS *The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey*

TTR Transtirretina

TV Taquicardia ventricular

TVMNS Taquicardia ventricular monomórfica não sustentada

TVMS Taquicardia ventricular monomórfica sustentada

TTR 30 Met Transtirretina mutada apresentando o aminoácido Metionina na posição 30

UFRJ Universidade Federal do Rio de Janeiro

Val30Met Valina 30 Metionina

Val122Ile Valina 122 Isoleucina

VD Ventrículo direito

VE Ventrículo esquerdo

VFC Variabilidade da frequência cardíaca

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	20
2 JUSTIFICATIVA	21
3 ASPECTOS TEÓRICOS	22
3.1 AMILOIDOSE- DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO.....	23
3.2 POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR.....	24
3.3 POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR TIPO I.....	25
3.3.1 Genética	25
3.3.2 Prevalência , Idade de Início e Variabilidade Fenotípica	27
3.4 ALTERAÇÕES NO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO NA POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR TIPO I.....	28
3.5ALTERAÇÕES ELETROCARDIOGRÁFICAS NA AMILOIDOSE.....	30
3.6 ALTERAÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS NA AMILOIDOSE.....	31
3.7 ALTERAÇÕES DA REPOLARIZAÇÃO VENTRICULAR (DURAÇÃO DE QT, DISPERSÃO DE QT) NA AMILOIDOSE.....	33
3.8 ARRITMIAS CARDÍACAS NA AMILOIDOSE.....	35
4.OBJETIVOS	39
4.1 OBJETIVOS PRINCIPAIS.....	39
4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	39
5 PACIENTES E MÉTODOS	40
5.1 DESENHO DO ESTUDO.....	40
5.2 SELEÇÃO DOS PACIENTES.....	40
5.2.1 Critérios de Inclusão	40
5.2.2 Critérios de Exclusão	41
5.3 DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSE.....	41
5.4 DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS.....	41
5.4.1 Variáveis Clínicas	41
5.4.2 Variáveis Eletrocardiográficas	43
5.4.2.1 Eletrocardiograma Anormal.....	43
5.4.2.2 Duração do Complexo QRS e do QTc.....	43

5.4.2.3 Dispersão do QT.....	44
5.4.3 Variáveis do Ecocardiograma.....	44
5.4.4 Parâmetros do Teste <i>Tilt</i>.....	44
5.4.5 Parâmetros do Holter 24 horas.....	44
5.5 AVALIAÇÃO DOS PACIENTES.....	45
5.5.1 Procedimentos.....	46
5.5.1.1 Avaliação Clínica.....	46
5.5.1.2 Eletrocardiograma.....	46
5.5.1.3 Eletrocardiografia dinâmica (Holter).....	47
5.5.1.4 Ecocardiografia.....	47
5.5.1.5 Teste <i>tilt</i> com análise de variabilidade da frequência cardíaca nos pacientes cujo PND foi igual o zero (ausência de sintomas).....	48
5.6 REALIZAÇÃO DE COMPARAÇÃO DO TESTE <i>TILT</i> DOS PACIENTES PND ZERO COM GRUPO CONTROLE.....	52
5.7 CONTROLE DE QUALIDADE DA COLETA DOS DADOS.....	52
6 ASPECTOS ÉTICOS.....	54
6.1 CONFLITOS DE INTERESSE.....	54
7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	55
8 RESULTADOS.....	56
8.1 FLUXOGRAMA DOS PACIENTES.....	56
8.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES.....	57
8.3 RESULTADOS DOS EXAMES COMPLEMENTARES.....	60
8.4 RELAÇÃO ENTRE A CLASSIFICAÇÃO NEUROLÓGICA (PND) E ALTERAÇÃO NOS EXAMES COMPLEMENTARES CARDIOLÓGICOS.....	62
8.5 ANÁLISE DA CONCORDÂNCIA INTRA E INTEROBSERVADOR DO CÁLCULO DA DISPERSÃO DE QT.....	64
8.6 ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE INTERVALO PR, DURAÇÃO DO QRS, DISPERSÃO DE QT E OCORRÊNCIA DE ARRITMIAS.....	65
8.7 ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA (VFC) ATRAVÉS DO TESTE <i>TILT</i>	66
9 DISCUSSÃO.....	69

10 LIMITAÇÕES	74
11 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS	76
12 CONCLUSÕES	77
REFERÊNCIAS	78
APÊNDICES	85
ANEXO	94

1 INTRODUÇÃO

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) é uma doença rara, porém diagnosticada em todo o mundo, inclusive no Brasil, onde predomina a forma portuguesa, também denominada Polineuropatia Amiloidótica Familiar tipo I. Esta é uma desordem hereditária autossômica dominante, na qual existe uma mutação no gen que codifica a transtirretina, que ocasiona substituição do aminoácido Valina na posição 30 pelo aminoácido Metionina (por isso também denominada Amiloidose Ligada à Transtirretina Val30Met).

Não existem dados precisos em nosso país sobre a prevalência dessa doença. Poucos são os especialistas com experiência nessa área. Na Universidade Federal do Rio de Janeiro, existe um centro de referência nacional para essa afecção, o Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (CEPARM).

Em vista da observação de ocasionais alterações em exames cardiológicos dos pacientes em acompanhamento no centro, passou-se a questionar se a frequência do comprometimento cardiovascular nos pacientes brasileiros portadores de PAF tipo I não estava sendo subestimada. A literatura médica brasileira carece de trabalhos que esclareçam essa questão. Existem apenas poucos estudos avaliando alguns aspectos do comprometimento cardiovascular.

A partir do exposto acima surgiram algumas perguntas de pesquisa:

1. Qual é a frequência do comprometimento cardiovascular na nossa população de pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar tipo I (PAF-I)?
2. Existe relação entre o surgimento dessas alterações cardiovasculares e o grau de comprometimento neurológico pela PAF-I?
3. Nos pacientes carreadores assintomáticos da mutação, poder-se-ia detectar alterações precoces do sistema nervoso autônomo cardíaco antes do início de manifestações clínicas da doença?

Para tentar solucionar essas questões foi delineado um estudo, no qual os pacientes em acompanhamento foram submetidos a uma propedêutica cardiológica específica.

2 JUSTIFICATIVA

No Brasil não há dados precisos sobre a frequência de acometimento cardiovascular na Amiloidose Ligada à Transtirretina (ATTR). Acredita-se que a mesma esteja subestimada. Estudar a população em acompanhamento no CEPARM, que é um centro de referência nacional para ATTR, é uma oportunidade excelente para tentar elucidar melhor essa questão.

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

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

Estudos recentes demonstraram a eficácia de uma nova droga na estabilização da transtirretina mutada, impedindo sua agregação e depósito sob a forma de amiloide nos tecidos (COELHO *et al*, 2013, p.786). No Brasil esta droga está em processo de aprovação para sua comercialização. Com o início precoce da terapêutica, pretende-se evitar a progressão da doença.

3 ASPECTOS TEÓRICOS

Para o levantamento da literatura foram utilizadas as seguintes bases de dados científicas na ordem: PubMed, MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SCIELO (Scientific Electronic Library Online), sem determinação de um período definido. Também foram utilizadas a SCOPUS e a WEB OF SCIENCE .

Para a busca no PubMed/MEDLINE foram usados no campo "Mesh terms" "amyloidosis, familiar" e "cardiovascular system" e no campo "All fields", as palavras "amyloidosis", "familiar", "cardiovascular", "cardiovascular system" e "involvement". A combinação entre essas palavras foi feita utilizando os operadores booleanos AND e OR. Foram utilizados os filtros espécie (humanos) e língua (inglês, português e espanhol).

Para a busca na LILACS foram realizadas três estratégias : 1º- Foi utilizado o descritor de assunto "amiloidose familiar"; 2º- Foi utilizado o descritor de assunto "neuropatias amilóides familiares"; 3º- Foram usados as palavras de título e os operadores booleanos "amiloidose" OR "amiloidoses" AND "cardíaca" OR "cardíacas" OR "cardíacos".

Na SCIELO a pesquisa foi no método integrado com as palavras polineuropatia amiloidótica familiar.

Na WEB OF SCIENCE e na SCOPUS foram pesquisados os termos "cardiac amyloidosis" AND transthyretin AND Val30Met, sem período de tempo definido.

Após esse levantamento inicial da literatura, foi realizado outro com o objetivo de pesquisar disautonomia, dispersão de QT e arritmias cardíacas na amiloidose na mesma ordem.

Para pesquisa no Pubmed/ MEDLINE foram usados no campo "All fields" QT AND "amyloidosis"; "cardiac arrhythmias" AND "amyloidosis" e "dysautonomia" AND "amyloidosis". Foram utilizados os filtros espécie (humanos) e língua (inglês, português e espanhol). Na busca de arritmias cardíacas também se limitou o período para os últimos 10 anos.

Na busca desses temas na LILACS e na SCIELO, não foi encontrado artigo de interesse.

Na WEB OF SCIENCE foram pesquisados no campo "tópico" os termos amyloidosis AND QT; dysautonomia AND amyloidotic familial polyneuropathy e

cardiac arrhythmias AND amyloidotic familial polyneuropathy. Na SCOPUS foram pesquisados "cardiac arrhythmias" AND "amyloidosis, familial"; "dysautonomia" AND "amyloidosis, familial", "amyloidosis" AND "QT dispersion", sendo esta limitada para Medicina e Neurociências e para o período dos últimos 10 anos.

Foram incluídos alguns artigos indicados por membros da equipe do Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello.

3.1 AMILOIDOSE- DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO

O termo amiloidose é usado para designar um grupo heterogêneo de doenças que se caracteriza pelo depósito, sistêmico ou localizado, de amiloide, proteína fibrilar insolúvel que se deposita principalmente no espaço extracelular. São conhecidas mais de vinte proteínas fibrilares diferentes na amiloidose humana, gerando doenças com características clínicas variáveis.

Existem várias formas localizadas, nas quais os depósitos são restritos a focos específicos ou a um determinado tecido ou órgão. A forma sistêmica pode ser classificada, de acordo com o tipo de proteína precursora, em: 1 - Amiloidose AA, previamente conhecida como Amiloidose Secundária; 2 - Amiloidose AL, previamente conhecida como Amiloidose Primária; 3 - Amiloidose Hereditária; 4 - Amiloidose Senil e 5 - Amiloidose relacionada à diálise (a proteína precursora é a $\beta 2$ microglobulina) (HIRSCHFIELD, 2004, p.39-41; PETTERSSON; KONTTINEN, 2010, p. 360).

Mutações nas regiões codificadoras de uma série de proteínas têm sido descritas na Amiloidose Hereditária. Dentre estas, destacam-se o fibrinogênio cadeia A- α , transtirretina, apolipoproteína AI ou AII, lisozima, cistatina C e gelsolina. Amiloidoses hereditárias apresentam diversas manifestações clínicas. Por exemplo, Polineuropatia Amiloidótica Familiar, causada por variantes da transtirretina, a mais comum dentre as Amiloidoses Hereditárias, geralmente cursa com neuropatia autonômica e periférica (HIRSCHFIELD, 2004, p. 41).

Vários tipos de Amiloidose podem apresentar infiltração do coração, como a variedade senil, a secundária (AA), a primária (AL) e algumas formas das hereditárias, dentre elas a Polineuropatia Amiloidótica Familiar. O padrão infiltrativo cardíaco é similar em todas elas. Podem ser afetados tanto a função contrátil, como o fluxo vascular e a condução elétrica (GARCÍA-PAVÍA; TOMÉ-ESTEBAN; RAPEZZI, 2011, p.798). A figura 1 exemplifica o aspecto do coração com extensa infiltração amiloide.

Nas fases iniciais, os depósitos produzem uma disfunção diastólica leve, depois progredem acarretando aumento da espessura das paredes e alteração da distensibilidade do ventrículo esquerdo. Esta ocasiona uma fisiologia restritiva do ventrículo esquerdo e nas fases mais avançadas um aumento importante dos átrios. Com a progressão da doença, há necrose dos miócitos e fibrose intersticial. Como resultado, pode ocorrer disfunção sistólica (GARCÍA-PAVÍA; TOMÉ-ESTEBAN; RAPEZZI, 2011, p. 798).



Figura 1: Espécie de autópsia de um coração com extensa infiltração amilóide. Os ventrículos estão dilatados com espessamento biventricular e aumento biatrial com espessamento do septo atrial.

Fonte: Diagnosis and Management of the Cardiac Amyloidosis-
Rodney H. Falk- Circulation 2005; 112: 2047-2060.

3.2 POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR

Corino de Andrade, neurologista português, observou em 1939 uma doente da região de Póvoa do Varzim com uma “forma peculiar de neuropatia” e também pescadores dessa região que não sentiam dor ao se cortarem com as cordas dos barcos ou se queimarem com cigarros (GOMES, 2005, p.1113). Em 1952, identificou a

doença, denominada inicialmente de paramiloidose, e publicou sua descrição na revista *Brain* (ANDRADE, 1952).

A doença foi subseqüentemente reportada no Japão em 1968 (ARAKI *et al*, 1968) e na Suécia em 1976 (ANDERSSON, 1976).

O termo Polineuropatia Amiloidótica Familiar foi criado em 1959 pelo professor Antônio Rodrigues de Mello, estudioso dos primeiros casos de paramiloidose no Brasil (GOMES; FREITAS; CAVALCANTI, 2010; CEPARM, 2013). Atualmente, para a maioria dos tipos de PAF, é mais utilizado o termo Amiloidose Ligada à Transtirretina (ATTR). A doença é conhecida entre os leigos pela denominação “Doença dos Pezinhos”, visto que ocorre atrofia nos pés com a progressão da doença.

3.3 POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR TIPO I

A Polineuropatia Amiloidótica familiar tipo I (PAF I), também conhecida como forma portuguesa, é de particular importância para a população brasileira, já que é a forma encontrada no Brasil devido à origem de nossa colonização. Nessa forma, há acometimento do sistema nervoso periférico (incluindo o sistema nervoso autônomo) e com certa frequência, porém menor, do cardiovascular. As alterações disautônomicas antecedem, em geral, o aparecimento das outras manifestações.

O envolvimento cardiovascular da Polineuropatia Amiloidótica Familiar tipo I (PAF-I) pode ser decorrente de infiltração de amilóide no coração, acarretando miocardiopatia e distúrbios do ritmo, ou decorrente de disautonomia, gerando alterações da pressão arterial e da frequência cardíaca.

3.3.1 Genética

A transtirretina, também denominada pré-albumina, é uma proteína tetramérica presente no plasma e no líquido cefalorraquidiano. Tem a função de transporte do hormônio tiroxina (T_4) e auxilia no transporte do retinol, através da formação de um complexo com a proteína ligadora de retinol. É sintetizada principalmente pelo fígado, mas também é produzida a nível de plexo coróide e retina (CONNORS *et al*, 2003, p. 160).

A transtirretina mutada apresenta certa instabilidade, havendo dissociação dos seus monômeros, que dão origem às fibrilas amiloides. Estas se depositam no espaço

extra-celular, principalmente de nervos periféricos, mas podem se depositar em outros tecidos.

A figura 2 exemplifica o processo de formação de fibrilas amilóides a partir da transtirretina mutada.

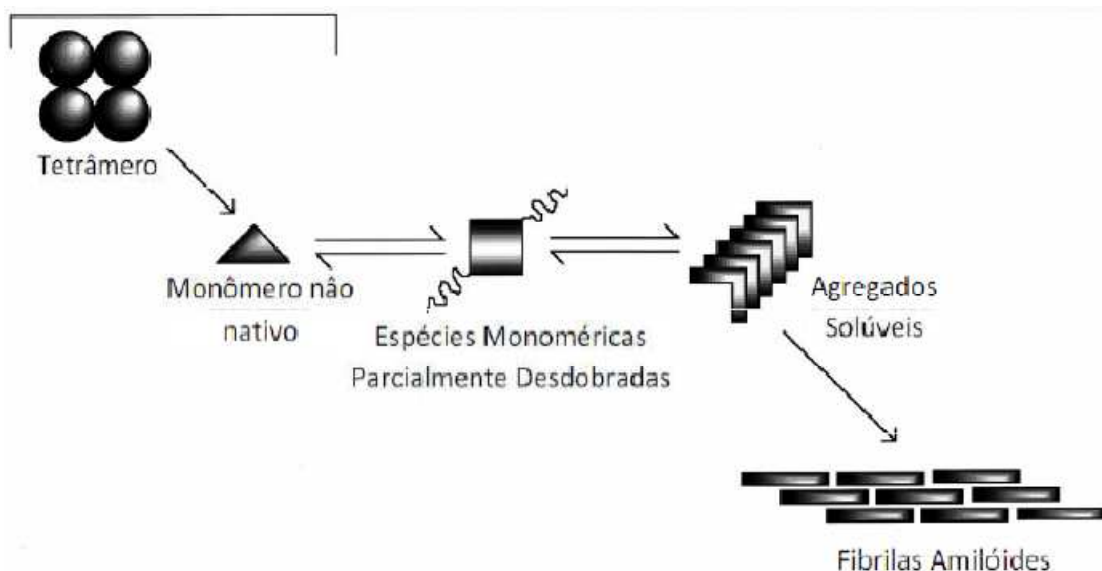


Figura 2: Comportamento Amiloidogênico.

Fonte: Quintas, A., Vaz, D. C., Cardoso, I., Saraiva, M. J. M., Brito, R. M. M., 2001. Tetramer Dissociation and Monomer Partial Unfolding Precedes Protofibril Formation in Amyloidogenic Transthyretin Variants. *Journal of Biological Chemistry* 276 (29), 27207-27213.

Amiloidose Ligada à Transtirretina é uma doença hereditária autossômica dominante em que ocorre uma mutação no gen que codifica a transtirretina, o qual está localizado no cromossoma 18. A mutação mais comum é a Val30Met. A transtirretina mutada (TTR 30 Met) apresenta propensão em formar agregados protéicos que se depositam principalmente nos nervos.

Existem outras mutações (já foram descritas mais de cem mutações diferentes, sendo a maioria delas amiloidogênicas). Val30Met é encontrada em grandes grupos de pacientes (ANDO *et al*, 2013). Existem áreas consideradas endêmicas em Portugal, Japão e Suécia, mas a doença já é diagnosticada no mundo todo. Na figura 3 observa-se a distribuição mundial da PAF.

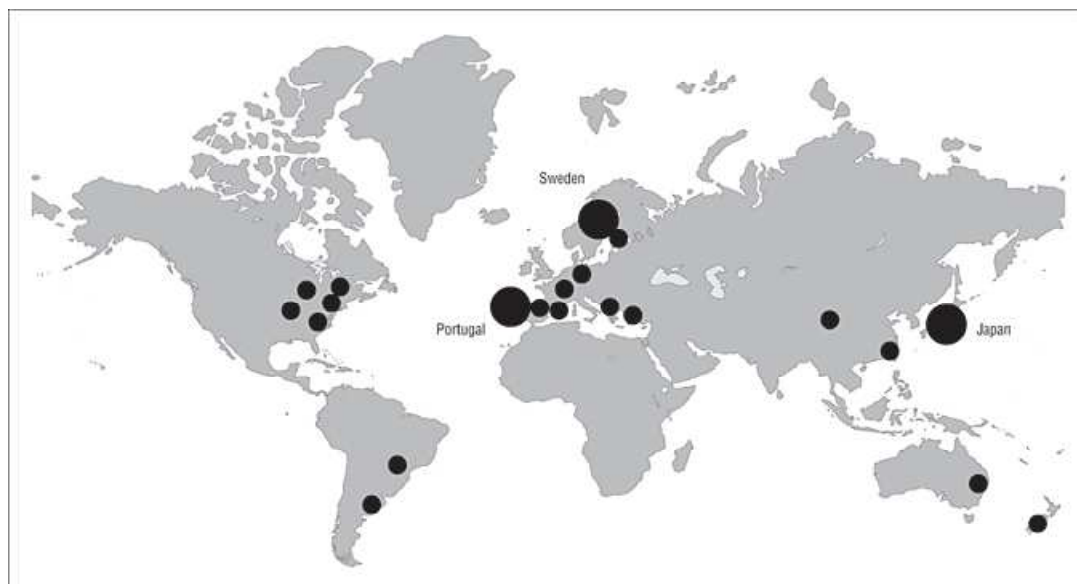


Figura 3: Distribuição mundial da PAF. A magnitude dos círculos representados está relacionado com o número de pacientes em cada localização (Ando Y. *et al* 2005).

A herança é autossômica dominante com penetrância variável de acordo com a área geográfica. Na Suécia é relativamente baixa; apenas 5-10% dos portadores suecos do alelo desenvolvem doença, um grau de penetrância muito menor do que aquele visto nos portugueses ou japoneses com a mesma mutação (SOARES *et al*, 2005, p. 544).

3.3.2 Prevalência, Idade de Início e Variabilidade Fenotípica

A região onde existe o maior aglomerado de pessoas com Polineuropatia Amiloidótica Familiar tipo I é o norte de Portugal (Povoa de Varzim e Vila do Conde), onde a frequência do estado de portador do gen é estimada em 1/600 (SARAIVA, 2002, p.1818). Em Portugal, como um todo, a prevalência da doença é estimada em 1/1000 (PLANTÉ-BORDENEUVE,2007, p. 693).

Nos Estados Unidos a prevalência de mutações no gen da transtirretina associadas à amiloidose varia com a origem étnica. Nos caucasianos, é em torno de 1 em cada 100.000. Nos americanos de descendência africana, pode atingir 1 em cada 25 indivíduos a prevalência de uma mutação específica (Val122Ile) que causa cardiomiopatia de início tardio (BENSON, 2001).

Na Europa, a prevalência da Polineuropatia Amiloidótica Familiar é estimada em menos que 1 em cada 100.000 indivíduos (ORPHANET REPORT SERIES, 2012, p.13). Mas existem áreas endêmicas, como o norte da Suécia, onde a frequência da mutação Val30Met é 4%, entretanto a penetrância é relativamente baixa.

A prevalência estimada da Polineuropatia Amiloidótica Familiar tipo I no Japão é de 0,87-1,1 em cada 1.000.000 de indivíduos. No Japão existem três áreas endêmicas, que são Nagano, Kunamoto e Ishikawa (KATO-MOTOZAKI *et al*, 2008, p.134).

Não há dados precisos sobre a prevalência da Polineuropatia Familiar tipo I no Brasil.

Nas áreas endêmicas de Portugal e Japão, a doença costuma se manifestar precocemente (idade média 33 anos), enquanto na Suécia o início da doença é mais tardio (idade média 56 anos) (OLSSON *et al*, 2010).

No Brasil, apesar da doença não ser endêmica, o perfil da doença é similar ao observado em Portugal, com início precoce de sintoma (CRUZ,2012,p.65).

Existe uma grande variabilidade fenotípica na ATTR. A área geográfica onde o paciente vive e a mutação apresentada são fatores determinantes dessa variabilidade (RAPEZZI *et al*, 2010, p. 400).

A duração média do início da doença (surgimento dos primeiros sintomas) até a morte é aproximadamente 10 anos, mas varia com a região endêmica, genótipo, sintomas e outros fatores (ANDO *et al*, 2013).

3.4 ALTERAÇÕES NO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO NA POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR TIPO I

O sistema nervoso autônomo (SNA), por meio de seus componentes simpático e parassimpático, interliga todos os órgãos do corpo humano. Independente de ter ou não algum comprometimento patológico, o SNA funciona como um marcador de homeostase (manutenção da estabilidade) do organismo como um todo, pelo simples fato de existirem as mencionadas interconexões. Isso se explica em função de uma das propriedades do comportamento homeostático que é a sensível dependência das condições iniciais significando que mínimas perturbações em uma fase inicial podem, devido a sucessivas interações, levar a efeitos extremamente relevantes, inclusive catastróficos. Nos últimos anos, diversas linhas de evidências diretas ou indiretas surgiram ligando lesões e distúrbios deste sistema a várias alterações cardiovasculares funcionais e à maior mortalidade e morbidade em muitas condições clínicas (FREEMAN, 2005, p.1259).

Lesões que afetam o sistema nervoso autônomo ligado ao coração e conseqüente disautonomia cardíaca de graus variáveis ocorrem na Polineuropatia Amiloidótica

Familiar (COUTINHO *et al*, 2004, p. 201; TAKAHASHI *et al*, 1991, p. 525). Estas lesões têm sido demonstradas tanto em modelos experimentais como em pacientes (TANAKA *et al*, 1997, p. 168-174) Anormalidades na variabilidade da frequência cardíaca são observadas mais comumente que a hipotensão postural (BERNARDI *et al*, 2002, p. 615). Foi descrito que a disfunção vagal precede a disfunção simpática em pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar (KINOSHITA, 1997, p. 2949; CARVALHO *et al*, 2000, p. 892).

A hipotensão ortostática na disautonomia familiar é devida ao comprometimento do componente simpático do sistema nervoso autônomo. Em função disso, quando da inclinação, não ocorre a resposta esperada de vasoconstricção. Dessa forma, não há o esperado aumento da resistência periférica e em consequência há a queda da pressão arterial (BROWN, 2003 apud FREITAS *et al*, 2007, p. 247).

Experimentalmente temos encontrado evidências de relevância biológica que reforçam a hipótese fisiopatológica de que a perda da modulação parassimpática cardíaca esteja implicada em mecanismos de arritmia cardíaca na doença amiloidótica (ERIKSSON *et al*, 1986, p.317-320).

Em resumo, a Polineuropatia Amiloidótica Familiar pode determinar alterações secundárias crônicas da função autonômica com o acometimento do sistema cardiovascular, causando dano crônico ao miocárdio e ao sistema de condução intracardíaco, além de arritmias ventriculares e morte súbita. A disfunção autonômica cardíaca, secundária, por sua vez, pode intermediar outros distúrbios funcionais ou condições clínicas, que compreendem: desajustes de reflexos cardiovasculares, incapacidade de adaptação cardiovascular a diversas circunstâncias funcionais às quais o organismo está sujeito, incapacidade para um adequado desempenho físico, desajustes de processos fisiológicos, disfunção miocárdica contrátil, desajustes regulatórios hormonais, arritmias cardíacas, morte súbita (STEIN *et al*, 1994, p. 1378), hipotensão postural, estados sincopais, astenia neurocirculatória e múltiplos outros distúrbios cardiovasculares (ECKBERG, 1980, p. 581-593).

Neste contexto é razoável supor que a disfunção autonômica na doença amiloidótica pode representar um exemplo de uma perturbação homeostática expressa em diferentes formas e graus, que afetam, entre outros, vários sistemas e seus mecanismos regulatórios. Dessa forma, a caracterização funcional e o significado clínico da disfunção autonômica cardíaca amiloidótica constituem uma questão crítica.

O registro direto da frequência cardíaca através da análise da variabilidade cardiovascular da frequência cardíaca no domínio da frequência representa ferramenta não invasiva, de fácil aplicação e baixo custo, que pode ter implicações clínicas importantes (FREEMAN, 2005, p. 1261).

3.5 ALTERAÇÕES ELETROCARDIOGRÁFICAS NA AMILOIDOSE

O padrão de envolvimento miocárdico na amiloidose ATTR varia de acordo com mutação da transtirretina específica responsável pela doença. Na mutação Val30Met, o ecocardiograma usualmente é normal e o eletrocardiograma pode mostrar evidência de doença do sistema de condução, como disfunção do nódulo sinusal, bloqueio de ramo ou bloqueio atrioventricular. Com a progressão da doença, com frequência é necessário implante de marcapasso (FALK; COMENZO; SKINNER, 1997, p. 902-903).

Alguns trabalhos avaliaram as alterações eletrocardiográficas presentes na amiloidose, outros avaliaram alguns aspectos da doença amiloidótica e ao descrever as características da população estudada mencionaram os achados eletrocardiográficos. É difícil compilar esses estudos em uma revisão visto a heterogeneidade da seleção dos pacientes nos mesmos. Enquanto alguns falam em amiloidose de um modo geral, outros falam de amiloidose cardíaca; alguns especificam etiologia, outros não.

A baixa voltagem ao eletrocardiograma é uma característica freqüente na amiloidose sistêmica primária (estudos mostram prevalência entre 46% e 67%) (MURTHAGH *et al* , 2005, p.535-536 ; DUBREY *et al*, 1997, p. 79). De um modo geral a prevalência dessa alteração na amiloidose hereditária é muito menor, variando entre 4% e 25% (O' DONNELL *et al* , 2013, pE1236; RAPEZZI *et al*, 2009, p.1206).

Estudos brasileiros descreveram as alterações eletrocardiográficas encontradas na amiloidose cardíaca sem etiologia definida (BARRETO *et al* ,1997, p.90) e na Polineuropatia Amiloidótica Familiar tipo I (BITTENCOURT *et al* ,2002, p.34-35), havendo um predomínio de distúrbio de condução atrioventricular e intraventricular. Entretanto, o número pequeno de pacientes avaliados não permite conclusões a respeito das alterações eletrocardiográficas presentes nos pacientes brasileiros com amiloidose.

Outro estudo brasileiro (GUTIERREZ *et al*, 2008, p.211,p.213-214) demonstrou como varia a prevalência de baixa voltagem ao eletrocardiograma na amiloidose cardíaca na dependência da população estudada. Nesse estudo verificou-se que quando o diagnóstico de amiloidose cardíaca é feito em vida, 66,7% dos pacientes apresentam

baixa voltagem. Já quando o diagnóstico só é feito após a morte (pela necropsia), a prevalência de baixa voltagem é de apenas 17,65%.

Na amiloidose cardíaca comprovada por biópsia endomiocárdica, as alterações eletrocardiográficas mais freqüentes são padrão de pseudoinfarto (60%) e baixa voltagem (56%) (RAHMAN *et al*, 2004, p.410-412). Essas também são as alterações eletrocardiográficas mais freqüentes na amiloidose sistêmica primária (MURTHAGH *et al*, 2005, p.535-536).

Na amiloidose hereditária relacionada a transtirretina, as alterações eletrocardiográficas mais freqüentes são o bloqueio atrioventricular de primeiro grau (40%) e os bloqueios de ramos (31%) (O' DONNELL *et al*, 2013, pE1236).

Um resumo de todos os estudos mostra que as anormalidades eletrocardiográficas refletem o comprometimento miocárdico pelo depósito da proteína amilóide. Na amiloidose relacionada à transtirretina predominou o comprometimento do sistema de condução atrioventricular e intraventricular. A maioria dos estudos analisados tem sérios problemas metodológicos como: procedimentos não padronizados, definições diversas, heterogeneidade no que refere a genotipagem, e problemas na análise dos dados. A grande variabilidade no genótipo da doença observada em diferentes estudos pode ser devida a diferentes critérios de seleção. Os critérios de classificação da doença e do acometimento miocárdico variaram de estudo para estudo. Tamaña heterogeneidade dificulta a comparação dos resultados

3.6 ALTERAÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS NA AMILOIDOSE

Siqueira Filho *et al* (1981, p. 188, p. 196) foram os primeiros a descrever as alterações da amiloidose cardíaca observadas ao ecocardiograma bidimensional. Para tal realizaram um estudo retrospectivo no qual avaliaram os ecocardiogramas de 28 pacientes com amiloidose comprovada por biópsia examinados na Mayo Clinic. Onze desses apresentavam ecocardiograma M-mode e bidimensional, 15 apresentavam apenas M-mode e 2 apresentavam apenas ecocardiograma bidimensional.

Dentre os 13 estudos ao bidimensional realizados, 5 mostraram espessura do músculo papilar aumentada, quatro apresentavam valvas espessadas e três apresentavam septo interatrial espessado. A mais interessante característica observada foi um aspecto granular hiperrefringente do miocárdio que foi observado em 12 dos 13 pacientes

(92%). Pode-se observar a grande contribuição desse estudo para o diagnóstico de evidência ecocardiográfica de infiltração miocárdica por amilóide.

Uma análise dos estudos sobre alterações ecocardiográficas na amiloidose corrobora o que foi descrito por Trikas *et al* (1999, p. 1049-1050) como evidência ecocardiográfica de infiltração amilóide: aumento da espessura diastólica do septo interventricular > 1,2cm (na ausência de qualquer outra causa de hipertrofia ventricular) mais dois ou mais dos seguintes: 1- homogêneo espessamento valvar atrioventricular; 2- espessamento do septo atrial; 3- aspecto granular do septo ventricular; 4- Padrão restritivo de enchimento do VE.

Alguns estudos procuraram avaliar se há diferença nas alterações ecocardiográficas da amiloidose de acordo com a etiologia. Um estudo comparativo de pacientes com amiloidose primária (grupo AL) versus pacientes com amiloidose familiar (grupo PAF) observou uma maior prevalência de padrão restritivo de enchimento do ventrículo esquerdo no grupo AL (50% versus 25%). Quando analisou a mutação presente no grupo de amiloidose familiar, observou que a mutação Val30Met esteve presente em apenas dois dos doze pacientes com PAF com significativas alterações ecocardiográficas, refletindo a relativa baixa frequência de infiltração miocárdica nessa forma genética comparada com as outras mutações (DUBREY *et al*, 1997, p.74-75, p.78-80).

Um outro estudo procurou relacionar, na amiloidose hereditária, a mutação apresentada com o padrão de comprometimento miocárdico observado ao ecocardiograma. Considerando padrão de gravidade ecocardiográfica, observou que a mutação Val30Met mostrou as alterações mais leves e a Glu89Gln as alterações mais graves, ficando as demais mutações em posição intermediária (RAPEZZI *et al*, 2006, p 152).

Um estudo mostrou que dentre as doenças que acarretam aumento da espessura miocárdica, a amiloidose cardíaca é a que apresenta maior espessura média das paredes do VE e menores diâmetros do ventrículo esquerdo. Além disso, observou também uma maior propensão a ocorrer fisiologia restritiva e aspecto granular do miocárdio na amiloidose cardíaca (RAHMAN *et al* (2004,p.410-412).

Desde a descrição inicial da amiloidose, diversos estudos ecocardiográficos ao longo dos anos foram realizados visando melhor avaliar os pacientes quanto ao envolvimento cardíaco nos diferentes tipos de amiloidose. Porém, tais estudos são constituídos de pacientes bastante heterogêneos, e muitos dos aspectos descritos não

foram capazes de separá-los adequadamente em grupos distintos, principalmente quanto aos diferentes graus de envolvimento cardíaco. A maioria dos estudos ecocardiográficos apresenta como interesse a função sistólica, dados da função diastólica não foram adequadamente explorados assim como seu comportamento nos diversos graus de envolvimento cardíaco. A presença de anormalidades da função diastólica ocorre precocemente na amiloidose, independentemente do grau de disfunção sistólica e apresenta papel determinante na estratégia diagnóstica. Pouquíssimos estudos têm avaliado a função diastólica na amiloidose cardíaca e sua relação com o grau de disfunção sistólica.

3.7 ALTERAÇÕES DA REPOLARIZAÇÃO VENTRICULAR (DURAÇÃO DE QT, DISPERSÃO DE QT) NA AMILOIDOSE

Desde a sua descrição original no início da década passada por Day, Mc Comb e Campbell (1990, p.342-344), a dispersão do intervalo QT do eletrocardiograma, definida como a maior variabilidade na medida da duração do intervalo QT entre as derivações eletrocardiográficas, é considerada como representando uma medida não invasiva da heterogeneidade espacial da repolarização ventricular e, portanto, como marcador potencial de risco aumentado de arritmias ventriculares graves . Devido a sua relativa simplicidade metodológica, a medida da dispersão do intervalo QT ganhou popularidade e uma grande quantidade de informações científicas tem sido publicada na última década, incluindo algumas revisões bastante extensas e abrangentes sobre o tema.

Pouco tem sido descrito na literatura sobre a duração do QT na amiloidose cardíaca. Namdar *et al* (2012, p. 590), em um trabalho visando avaliar o valor do eletrocardiograma na diferenciação da cardiopatia hipertensiva, cardiomiopatia hipertrófica, estenose aórtica, amiloidose e doença de Fabry, teceram algumas considerações a esse respeito. Observaram que na amiloidose havia o menor índice de Sokolow-Lyon (índice usado para caracterizar hipertrofia ventricular esquerda quando maior que 3,5 mV) e a mais prolongada duração média do QT corrigido. A sensibilidade e a especificidade do índice de Sokolow-Lyon $\leq 1,5$ mV para o diagnóstico de amiloidose foram respectivamente 47% e 95%. Já a duração do QT corrigido > 440 ms foi 65% sensível e 75% específica. Entretanto, a combinação dos

dois critérios revelou sensibilidade de 85% e especificidade de 100% para o diagnóstico de amiloidose.

Segundo Maglionic (2005, p. v110), a amiloidose cardíaca tem sido associada à aumentada mortalidade devido ao surgimento de arritmias ventriculares fatais. Dispersão do QT reflete diferenças regionais no tempo de recuperação ventricular; está aumentada em diversas condições, como isquemia miocárdica, insuficiência cardíaca e insuficiência renal e tem sido relacionada à ocorrência de arritmias malignas (MAGLIONICO *et al*, 2005, p. v110).

Fonseca *et al* (1994, p.390) realizaram um estudo prospectivo com 48 pacientes com diagnóstico de Polineuropatia Amiloidótica Familiar tipo I e desequilíbrio autonômico sendo alguns cardiopatas, com o objetivo de avaliar se o prolongamento do QT e/ou dispersão anormal do QT se relacionava com arritmia e morte súbita. Oito pacientes apresentaram QTc máximo > 440 ms. Apenas um paciente apresentou QT lc > 440 ms, mas com dispersão de QT normal. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre a dispersão de QT e os vários graus de comprometimento cardíaco. Sete pacientes apresentaram batimentos ventriculares prematuros pareados. Um paciente apresentou TVNS. Nenhum desses pacientes apresentou QT ou dispersão de QT anormal. Nenhuma morte súbita foi registrada. Portanto, nesse estudo, não foi encontrada relação entre a presença de cardiomiopatia ou incidência de arritmias ventriculares e as características do intervalo QT em pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar.

Berg *et al* (1994, p.39) encontraram na amiloidose primária (amiloidose AL) relação entre QT corrigido prolongado e sobrevida reduzida, embora não tenham conseguido diferenciar entre efeito devido à neuropatia autonômica e efeito devido à infiltração miocárdica.

Parthenakis *et al* (1996, p. 51) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar se amiloidose cardíaca está associada a anormalidade do intervalo QT e arritmias ventriculares. Estudaram 30 pacientes com amiloidose sistêmica comprovada por biópsia e evidência de comprometimento cardíaco e 30 indivíduos saudáveis como controle. Não houve diferença significativa na dispersão de QT nem na incidência de arritmias entre os dois grupos. Mas, os pacientes com amiloidose cardíaca apresentaram um intervalo QT corrigido mais prolongado que os pacientes do grupo controle. Nesse estudo não foi mencionada a etiologia da amiloidose cardíaca .

Tallgren *et al* (1996, p. 408) avaliaram a dispersão do QT em 100 receptores de transplante hepático e em 20 indivíduos saudáveis como controle. Seis desses pacientes apresentavam doença hepática de armazenamento (hemocromatose, doença de Wilson ou amiloidose). Cinco apresentavam história de doença cardíaca. Complicações cardíacas intra-operatórias significativas ocorreram em três pacientes com dispersão de QT marcadamente aumentada (≥ 99 ms). Concluíram que nas doenças hepáticas de armazenamento, o coração pode estar afetado, levando a aumentado risco de complicações cardíacas, o que pode ser previsto pela dispersão do QT aumentada.

Maglionico *et al* (2005, p. v110) avaliaram de forma retrospectiva a relação entre dispersão de QT e amiloidose cardíaca em 10 pacientes com amiloidose primária (amiloidose AL) e 12 pacientes com amiloidose secundária (amiloidose AA). Observaram que a dispersão de QT foi significativamente maior nos pacientes com amiloidose AL do que nos pacientes com amiloidose AA e esteve significativamente relacionada à espessura do septo interventricular. Esse estudo tem como mérito considerar a dispersão de QT na avaliação dos pacientes com amiloidose cardíaca. Esse é um marcador eletrocardiográfico útil, ainda pouco empregado na avaliação da amiloidose cardíaca e que permite identificar pacientes com maior risco de arritmia cardíaca grave e morte súbita.

Nussinovitch *et al* realizaram vários trabalhos (2010; 2012, p.795; 2012, p. 1945) avaliando a repolarização ventricular na Febre Familiar do Mediterrâneo, doença que pode cursar com amiloidose secundária. Observaram que na FFM nas diversas situações clínicas, com e sem amiloidose secundária, os parâmetros de dispersão de QT são similares aos dos indivíduos saudáveis.

Faz-se necessária a realização de mais estudos sobre dispersão de QT e amiloidose cardíaca para um melhor conhecimento do comportamento desse parâmetro de repolarização ventricular nessa doença. Alguns dos estudos realizados apresentam resultados discordantes, o que pode ser devido a diferença na metodologia empregada. Assim, também faz-se necessária uma padronização para que os estudos possam ser comparáveis.

3.8 ARRITMIAS CARDÍACAS NA AMILOIDOSE

As arritmias cardíacas relacionadas à amiloidose cardíaca não são uma entidade clínico-fisiopatológica única. Dependendo da fase em que a doença se apresenta e da

associação da mesma com disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca, a sua gênese e implicações clínicas podem mudar. A presença de arritmias ventriculares complexas é interpretada como um marcador de instabilidade clínica e hemodinâmica, podendo ser um preditor de morte súbita.

A relação entre arritmias cardíacas e morte súbita foi prevista no modelo biológico de Myerburg para a ocorrência de taquicardia ventricular sustentada e/ou fibrilação ventricular (MYERBURG *et al*, 1989, p.1512-13). No paciente com amiloidose, é possível identificar claramente os três fatores de Myerburg: o substrato arritmogênico seria representado pelas zonas fibróticas e inflamatórias do miocárdio, os eventos deflagadores, pelas extrassístoles ventriculares e as alterações funcionais, pelas mudanças fisiológicas do sistema nervoso autônomo.

No que se refere a eventos deflagadores, temos na literatura alguns indícios da sua presença na amiloidose cardíaca. A existência de arritmia ventricular nos diversos tipos de amiloidose cardíaca tem sido demonstrada. Falk, Rubinow e Cowen (1984, p. 107) demonstraram, em um estudo descritivo, a presença de arritmias ventriculares complexas (batimentos multiformes, pareados ou repetitivos) em 47% dos pacientes com amiloidose primária e em 50% dos pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF). Freitas (1986, p. 602) ao analisar o Holter de 100 pacientes com PAF tipo I observou que 6% dos pacientes apresentavam episódios de taquicardia ventricular não sustentada.

Em relação ao substrato arritmogênico, tem-se observado na amiloidose cardíaca alterações morfofuncionais quando se utilizam métodos complementares mais sofisticados. Este acometimento cardíaco apresenta amplo espectro morfofuncional que vai desde a presença de isolada disfunção diastólica nos diversos graus de gravidade até a presença de associada disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. A identificação de disfunção sistólica ventricular é capaz de identificar um grupo de pacientes sob maior risco de arritmias ventriculares complexas na amiloidose. Também na modalidade de imagem nuclear temos vários indícios da presença do substrato arritmogênico na amiloidose cardíaca (GLAUDEMANS *et al*, 2009, p. 702–714). Do mesmo modo, na literatura referente a amiloidose e ressonância magnética, há relatos de casos isolados assim como estudos observacionais mostrando infiltração amiloide miocárdica através da técnica de realce tardio (SURI *et al*, 2007, p. 1496). Por fim, corroborando as afirmações acima, Hörnsten *et al* (2006, p.57,p.60) testaram a hipótese de associação entre potenciais tardios ventriculares (substrato arritmogênico) e arritmias ventriculares

em pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar. Os principais achados foram encontrados em pacientes com PAF com mais de 60 anos, nos quais a presença de potenciais tardios foi significativamente maior que nos controles da mesma faixa etária (46% X 15%) com valor preditivo negativo de 80%. Dezoito pacientes apresentaram arritmias ventriculares não sustentadas ao Holter e potenciais tardios foram encontrados em 11 desses pacientes (61%).

Quanto ao terceiro elemento que sustenta o modelo biológico de Myerburg na amiloidose temos alguns trabalhos já reportados na literatura através de estudos de variabilidade da frequência cardíaca (VFC), os quais têm sido estabelecidos como real e reproduzível marcador de função autonômica cardiovascular (BAINBRIDGE, 1920, p. 192-202). Na PAF, a avaliação do sistema nervoso autônomo através da VFC por diferentes métodos, tem evidenciado comprometimento variável da modulação parassimpática e simpática (KINOSHITA *et al*, 1997, p. 2952-53).

Com relação ao tratamento das arritmias na cardiomiopatia amiloidótica, falta suporte baseado em evidência. O manejo das arritmias ventriculares é desafiador e faltam diretrizes. O mesmo ocorre com a fibrilação atrial. Diretrizes recomendadas pela American Heart Association para o tratamento de fibrilação atrial (FA) contemplam situações especiais, tais como período pós-operatório, infarto agudo do miocárdio, síndrome de Wolff-Parkinson-White, hipertireoidismo, gravidez, cardiomiopatia hipertrófica e doenças pulmonares; entretanto, não contemplam a doença amiloidótica (ANDERSON *et al*, 2013, p. 1921-1923). Fibrilação atrial com frequência é suprimida com amiodarona, mas quando de falha terapêutica ou intolerância à mesma, ablação pode ser realizada. Pacientes com fibrilação atrial devem ser anticoagulados se possível, embora pacientes com amiloidose sejam propensos a sangramento devido a fragilidade capilar ou deficiência de fatores de coagulação circulantes (SELDIN *et al*, 2011, p. 394).

Pacientes com síncope recorrente ou arritmias ventriculares sintomáticas podem ser tratados com amiodarona, mas não há comprovação de redução de mortalidade.

O mecanismo preciso de morte súbita cardíaca em pacientes com PAF não é bem conhecido e com frequência atribuído à atividade elétrica sem pulso, o que implicaria em ausência de benefício do implante de cardiodesfibrilador nessa população (LIN; DISPENZIERI; BRADY, 2010).

Lin *et al* (2013, p. 793) realizaram um estudo com o objetivo de determinar o benefício da terapia com cardiodesfibrilador implantável (CDI) na amiloidose cardíaca.

Indicações para o implante do CDI foram prevenção primária em 41 (77%) dos pacientes e prevenção secundária em 12 (23%). A taxa de choques apropriados foi de 32% no primeiro ano, ocorrendo em 15 pacientes (12 com amiloidose AL, 2 amiloidose senil e 1 amiloidose AA). Choques apropriados foram mais frequentes na prevenção secundária. Os autores observaram que os choques apropriados foram mais frequentes na amiloidose AL, mas que não se traduziram em benefício de sobrevida.

Nenhum dos 9 pacientes com amiloidose familiar recebeu choque apropriado durante o seguimento clínico. Essa diferença observada de acordo com a etiologia da amiloidose cardíaca implica que o risco da ocorrência de arritmia ventricular deva ser diferente nas diferentes formas de amiloidose cardíaca.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVOS PRINCIPAIS

-Avaliar o comprometimento cardiovascular (presença de alterações do controle funcional autonômico vagal cardíaco, frequência e complexidade das arritmias cardíacas, presença de alterações eletrocardiográficas e ao ecocardiograma) de pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar tipo I.

-Descrever a frequência das alterações cardiovasculares encontradas e relacionar a presença de anormalidade aos exames cardiológicos com o grau de comprometimento neurológico pela doença. Dessa forma, determinar quais exames cardiológicos realizados contribuem para a discriminação dos pacientes nos diversos grupos de gravidade de comprometimento neurológico.

4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

-Descrever a prevalência de insuficiência cardíaca e de cardiomiopatia amiloidótica na população estudada

-Avaliar se existe relação entre a dispersão de QT e a ocorrência de arritmias ventriculares e/ou supra-ventriculares ao Holter de 24 horas

-Avaliar o papel do teste *tilt* com análise de variabilidade da frequência cardíaca na detecção de alterações precoces do sistema nervoso autonômico cardíaco em carreadores assintomáticos da mutação.

5-PACIENTES E MÉTODOS

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo tipo série de casos

5.2 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Foram avaliados pacientes que se encontram em acompanhamento no Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (CEPARM), que funciona junto ao Hospital Universitário Clementino Fraga Filho e está, desde 1989, sob a coordenação da Dra Márcia Waddington Cruz. Trata-se de centro de referência nacional para o tratamento da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. Sendo assim, muitos dos pacientes em acompanhamento não são do Rio de Janeiro.

O CEPARM participa de um registro multicêntrico, global, denominado THAOS, "The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey", que coleta informação sobre a história natural da amiloidose ligada à transtirretina (ATTR). Este se iniciou em Dezembro de 2007. Dezenove países participam do registro e o Brasil tem contribuição importante (COELHO *et al* 2013, p. 63).

Os pacientes do CEPARM, que vieram para consulta neurológica, no período de outubro de 2012 a setembro de 2013, foram recrutados pela pesquisadora para o trabalho em questão. Havia pacientes já em acompanhamento há algum tempo e outros eram pacientes de primeira vez. Esses incluíam pacientes já com diagnóstico da doença, referenciados de outras instituições, bem como parentes de pacientes que quiseram fazer o estudo genético e vinham para saber o resultado do mesmo.

5.2.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico de mutação da transtirretina com idade superior a 20 anos.

5.2.2 Critérios de Exclusão

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

- Gestação
- Alcoolismo
- Realização de procedimento ou uso de medicação que pudesse ter como efeito adverso alterações cardiovasculares
- Não realização de todos os exames
- Evidências clínicas de cardiomiopatia não-amiloidótica, confirmada com exames complementares como ecocardiograma.

Ainda para o estudo, somente foram excluídos os pacientes hipertensos com disfunção diastólica grau I quando da presença concomitante de hipertrofia ventricular esquerda.

5.3 DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSE

O diagnóstico desses pacientes foi feito através de anamnese, eletroneuromiografia; teste genético com seqüenciamento total do gene e, em determinados casos, biópsia da glândula salivar (se negativa, do nervo). O teste genético foi realizado no Laboratório de Agregação de Proteínas e Amiloidose, localizado no Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal do Rio de Janeiro ou no Laboratório Sonda do Instituto de Bioquímica Médica (IBqm) da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

O estudo genético definia a presença da mutação. Quando do surgimento de sintomas sugestivos da doença, era realizada a biópsia (na maior parte das vezes da glândula salivar). A confirmação da presença de doença era dada pela positividade da biópsia, conforme rotina de atendimento do CEPARM.

5.4 DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS

5.4.1 Variáveis Clínicas

-Alcoolismo - Em caso de duas ou mais respostas positivas de um curto questionário GAGE (EWING, 1984, p. 1905-1907).

-Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) - Foram considerados hipertensos todos os pacientes com diagnóstico de HAS (registro no prontuário médico) bem como aqueles com história de HAS em uso de medicação anti-hipertensiva.

-Diabetes Mellitus (DM) - Foram categorizados como diabéticos os pacientes com diagnóstico prévio registrado em prontuário médico, bem como aqueles em uso de hipoglicemiantes orais e/ou insulina

-Insuficiência renal crônica - História previa de insuficiência renal - informação retirada do prontuário médico ou coletado pela pesquisadora quando do recrutamento.

-História prévia de acidente vascular encefálico - informação retirada do prontuário médico ou coletado pela pesquisadora quando do recrutamento

-Doença coronariana - história previa de doença isquêmica cardíaca, ou seja, relato de infarto agudo do miocárdio, angina do peito ou registro de algum procedimento invasivo coronariano prévio. Informações foram retiradas do prontuário médico ou coletadas pela pesquisadora quando do recrutamento.

-Escore modificado de incapacidade em polineuropatia- PND (SUHR *et al*, 2008, p. 295) - Escore utilizado para classificar o comprometimento neurológico :

0 – Ausência de sintomas

I – Distúrbio sensorial nos pés, mas capaz de caminhar sem dificuldade

II – Alguma dificuldade em caminhar, mas pode caminhar sem ajuda

IIIa – Capaz de caminhar com uma bengala ou muleta

IIIb – Capaz de caminhar com duas muletas ou bengalas

IV – Confinado a cadeira de roda ou acamado

-Cardiomiopatia amiloidótica: definida pela presença de biópsia não cardíaca positiva para amilóide associada a evidência ecocardiográfica de infiltração amilóide. Esta foi definida pela presença de espessura média das paredes do VE > 12 mm na ausência de outra patologia que justifique essa alteração mais dois ou mais dos seguintes (TRIKAS *et al*, 1999, p. 1049-1050):

- Espessamento valvar homogêneo
- Espessamento septal atrial
- Aspecto granular do SIV
- Padrão restritivo de enchimento do VE

5.4.2 Variáveis Eletrocardiográficas

5.4.2.1 Eletrocardiograma Anormal

As alterações eletrocardiográficas foram classificadas de acordo com os critérios da New York Heart Association. O código de Minnesota (ROSE *et al.*, 1982), foi usado para padronizar a interpretação do ECG.

Foi considerado eletrocardiograma anormal quando da presença de qualquer uma das alterações descritas abaixo:

-Ritmo anormal: qualquer ritmo diferente do ritmo sinusal.

-Anormalidade de condução foi definida como qualquer distúrbio de condução intra ou atrioventricular.

-Baixa voltagem quando da presença concomitante de critério de baixa voltagem nas derivações periféricas e nas derivações precordiais. Nas periféricas foi considerada baixa voltagem quando em nenhuma das derivações fosse registrada pelo menos uma deflexão – positiva ou negativa – maior ou igual a 5 mm. No plano horizontal foi caracterizada baixa voltagem se a amplitude da maior deflexão fosse menor que 10 mm (RAHMAN *et al.*, 2004, p.411).

-Anormalidade do segmento ST-T: a presença de elevação ou depressão de pelo menos 1 mm do segmento ST ou de alterações inespecíficas da repolarização ventricular. Não foram caracterizadas dentre as anormalidades do segmento ST-T as alterações de repolarização ventricular compatíveis com repolarização precoce.

-Os hemibloqueios, bloqueios de ramos, crescimento de câmaras e bloqueios atrioventriculares foram categorizados conforme as definições clássicas estabelecidas em livros de eletrocardiografia (CARNEIRO, 1986).

-Padrão de pseudoinfarto foi definido como a presença de QS na parede ântero-septal (V1-V3) e/ ou na parede inferior (D2, D3 e aVF) na ausência de prévio infarto agudo do miocárdio (DUBREY *et al.* 1997, p. 76).

5.4.2.2 Duração do Complexo QRS e do intervalo QTc

A duração do complexo QRS foi medida nas derivações bipolares dos membros (HISS, 1962 apud ENÉAS, 1986, p. 98).

O intervalo QT foi medido do início da onda Q até o retorno da onda T à linha de base; na presença de onda U, o término da onda T foi definido como intersecção de uma tangente à fase descendente da onda T até a intersecção com a linha de base (GRUPI,1999, p. 435). Derivações onde o limite final da onda T não era preciso não foram utilizadas.

5.4.2.3 Dispersão do QT

A dispersão do QT foi determinada pela diferença de medidas entre o maior e o menor intervalo QT medidos em três ciclos de cada derivação nas 12 derivações do eletrocardiograma.

5.4.3 Variáveis do Ecocardiograma

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

5.4.4 Parâmetros do Teste *Tilt*

Disfunção autonômica: caracterizada pela presença de alta frequência alterada e/ou relação baixa/alta alterada. Alta frequência alterada é a não ocorrência de aumento da mesma com a manobra de arritmia sinusal respiratória (ASR). A relação baixa/alta alterada é o não aumento da mesma em relação ao basal quando da inclinação. A relação baixa/alta é a razão entre os componentes de baixa frequência e alta frequência e representa a medida do balanço simpático/parassimpático, e o componente de alta frequência representa a medida do parassimpático.

5.4.5 Parâmetros do Holter de 24 horas

Neste trabalho foram avaliadas as arritmias cardíacas ventriculares e supra-ventriculares, além do distúrbio de condução AV.

Foi considerado Holter anormal a presença de qualquer uma das seguintes alterações: taquiarritmia atrial, taquicardia ventricular, bloqueio atrioventricular, ectopias ventriculares em moderada ou elevada incidência e ectopias supra-ventriculares em moderada ou elevada incidência.

As extrassístoles ventriculares e as supra-ventriculares foram classificadas como de média incidência quando da ocorrência entre 10 a 30 ectopias/hora e como de alta incidência quando maior que 30 ectopias/hora.

No Holter de 24 horas, foram considerados como episódios de arritmias ventriculares as extrassístoles isoladas (ESV), extrassístoles pareadas, taquicardia ventricular monomórfica não sustentada (TVMNS) , taquicardia ventricular monomórfica sustentada (TVMS) e taquicardia ventricular polimórfica, quer sustentada ou não.

A TVMNS foi definida como a ocorrência de pelo menos 3 despolarizações ventriculares sucessivas com mesma morfologia, com frequência superior a 100bpm, com duração inferior a 30 segundos, ao passo que a TVMS caracteristicamente tem duração superior a 30 segundos.

A taquicardia ventricular polimórfica foi definida como a ocorrência de pelo menos 3 despolarizações ventriculares sucessivas com morfologias diferentes, com frequência superior a 100 bpm.

Foram consideradas arritmias supra-ventriculares a presença de taquicardia atrial, fibrilação e/ou flutter atrial e extra-sístoles supra-ventriculares de média e alta incidência.

A taquicardia atrial foi definida como a ocorrência de pelo menos 3 despolarizações atriais sucessivas, com frequência superior a 100 bpm.

5.5 AVALIAÇÃO DOS PACIENTES

Na primeira consulta, denominada consulta de inclusão, foi explicado o objetivo do estudo. Foi descrita a propedêutica cardiológica a ser realizada e perguntado se o paciente teria interesse em participar. O consentimento foi expresso através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE(apêndice A).

Para todos pacientes foi preenchida uma ficha do Programa de Avaliação Cardiovascular de Portadores de Polineuropatia Amiloidótica Familiar tipo I (apêndice B).

Aqueles pacientes com necessidade de acompanhamento cardiológico foram absorvidos no ambulatório do Dr. Roberto Coury Pedrosa (um dos orientadores).

5.5.1 Procedimentos

5.5.1.1 Avaliação Clínica

Além da anamnese detalhada, direcionada à presença de sintomas cardiovasculares e à detecção de outras patologias cardíacas concomitantes, também foi realizado exame físico em busca de sinais de comprometimento cardíaco e\ou autonômico (apêndice B).

A avaliação cardiológica era realizada no mesmo dia da consulta neurológica. Na avaliação neurológica foi utilizado o escore de incapacidade em polineuropatia (PND) para classificar os pacientes de acordo com as alterações periféricas sensoriais e motoras (Escore modificado de incapacidade em polineuropatia, SUHR *et al*, 2008, p. 295).

Procurou-se detalhar na avaliação clínica se o paciente já era transplantado (sabe-se que o transplante hepático é tratamento preconizado em alguns pacientes) e se vinha em uso de Tafamidis (medicação que estabiliza a transtirretina).

5.5.1.2 Eletrocardiograma

O eletrocardiograma foi realizado com 12 derivações, em repouso. Os traçados foram interpretados pela pesquisadora e foram classificados como normais ou anormais. Foram analisados o ritmo, regularidade, frequência cardíaca, morfologias das ondas P, QRS e T, morfologia do segmento ST, intervalos PR, QT e QTc. Foi calculada a dispersão de QT.

5.5.1.3 Eletrocardiografia dinâmica (Holter)

Todos os pacientes do estudo foram submetidos a monitorização eletrocardiográfica ambulatorial dinâmica contínua por 24 horas. Os exames utilizaram o sistema de gravação digital modelo CardioSmart-CSF-530 D, com registro de três derivações simultâneas (D1, V2 e V5) em cartão compactFlash.

Para análise da gravação, foi utilizado o sistema DEL MAR AVIONICS modelo 750, acoplado ao analisador INNOVATOR. Os resultados foram analisados pelo software da DMS, com a possível interação do médico analisador em caso de discordância dos resultados.

Os batimentos foram classificados como normais ou ectópicos à medida que o sistema processava a informação. A leitura do Holter foi feita por um mesmo observador: Dr Roberto Coury Pedrosa. Foi avaliada a presença de: alterações do ritmo sinusal, extrassistolia supraventricular e ventricular, taquicardia supraventricular e ventricular; distúrbios da condução intra-atrial, atrioventricular, intraventricular; fibrilação ou flutter atrial.

5.5.1.4 Ecocardiografia

Os ecocardiogramas transtorácicos convencionais foram realizados pelo mesmo profissional. As medidas dos diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo ao eco modo-M foram obtidas através de cortes para-externais transversos esquerdos ao nível das cordoalhas tendinosas da valva mitral.

Para avaliação da contratilidade segmentar do ventrículo esquerdo, além da análise subjetiva, foi adotada a divisão em 17 segmentos (CERQUEIRA, 2002, p.539-542) recomendado pela *American Society of Echocardiography*.

Parâmetros que foram analisados: diâmetro da aorta e do átrio esquerdo, medida do septo interventricular, da parede posterior de VE, diâmetro de VE em sístole e em diástole, volume diastólico final e volume sistólico final do VE, FE pelo método de Teicholtz, diâmetro do trato de saída do VE, área do átrio direito e medidas do VD.

As variáveis consideradas na avaliação da função diastólica foram: - Fluxo mitral: ondas E e A, relação E/A e tempo de desaceleração; no Doppler tecidual: Ondas E' e A' do anel septal; onda E' e A' do anel lateral e relação E/E'. Os parâmetros de normalidade usados foram os definidos para cada faixa etária e sexo pela Sociedade

Americana de Ecocardiografia (NAGUEH *et al*, 2009). Também foi avaliado o volume do átrio esquerdo (método biplanar) e fluxo da veia pulmonar superior direita (velocidades das ondas " D" e " A", duração da onda A).

A avaliação ecocardiográfica incluiu também análise das válvulas e do septo interatrial quanto à presença de espessamento, além da espessura da parede do VD, do diâmetro da veia cava inferior e da presença ou não de hiper-refringência do músculo cardíaco.

5.5.1.5 Teste *tilt* com análise de variabilidade da frequência cardíaca nos pacientes cujo escore PND foi igual a zero (Ausência de sintomas)

Os pacientes carreadores assintomáticos da mutação, ou seja, aqueles sem manifestação clínica de neuropatia realizaram teste *tilt*. Nos demais pacientes, ou seja, nos pacientes com escore PND \geq I não foi realizado o teste *tilt* uma vez que nos mesmos foi assumida a existência de disautonomia clínica. Sabe-se que as alterações disautônômicas são as primeiras manifestações da doença e que quando da presença de queixas de neuropatia periférica, já há algum grau de disautonomia (DELAHAYE, 2001, p.2911).

O objetivo do teste *tilt* foi justamente tentar detectar alteração incipiente do controle funcional vagal autonômico cardíaco naqueles pacientes sem sintomas de doença.

Não foi realizado o teste padrão, mas sim um protocolo específico para análise de variabilidade da frequência cardíaca.

Protocolo para análise de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) através do Teste *TILT*

Todos os pacientes da pesquisa carreadores assintomáticos da mutação, ou seja, aqueles sem manifestação clínica de neuropatia foram examinados após 6 horas de jejum, entre 9 e 12 horas da manhã. Eles foram orientados a evitar ingerir bebidas sabidamente estimulantes do sistema nervoso autônomo - tais como: café, chá, bebidas com qualquer teor alcoólico, e também a evitar exercícios, fumar e ingerir qualquer droga - pelo menos 24 horas antes do exame.

Os pacientes foram encaminhados à sala climatizada (temperatura ambiente de 22° a 25° C) e o ECG convencional com 12 derivações foi registrado na posição supina. Em seguida, os pacientes foram monitorados com eletrodos de prata/cloreto de prata descartáveis em uma derivação (D_1 modificada), com o eletrodo negativo na linha axilar anterior direita e o positivo na linha axilar anterior esquerda. O eletrodo terra foi posicionado no 5° espaço intercostal, linha hemiclavicular à direita.

Foi realizado um protocolo específico para análise de variabilidade RR. Sendo assim, procedeu-se a monitorização eletrocardiográfica contínua e a pressão arterial, apesar de monitorada, não era registrada.

Os sinais foram coletados e armazenados num microcomputador com processador K6-II, 500 MHz, memória RAM de 64 Mb e disco rígido com capacidade para 20 Gb. O software utilizado para coletar e analisar os sinais foi o Sistema de Captação de Biopotenciais desenvolvido por Barbosa (BARBOSA et al, 2000, p.159-162).

O Sistema de Captação de Biopotenciais (BARBOSA et al, 2000, p.159-162) é um software escrito em linguagem Turbo Basic (Borland, EUA), o qual foi gentilmente cedido pelo autor para ser utilizado no presente estudo. Registra os sinais em formato binário (*.dat) e, além da variabilidade da frequência cardíaca e eletrocardiograma de alta resolução do complexo QRS, fornece o vetorcardiograma, um diagrama tempo-frequência, o eletrocardiograma convencional e o eletrocardiograma de alta resolução da onda P. Destes quatro, apenas o eletrocardiograma convencional foi analisado para que o observador tivesse parâmetro para concordar ou não com a seleção de batimentos executada pelo programa, conforme detalhado abaixo.

Os sinais, inicialmente filtrados em um filtro passa-banda Butterworth com frequências de corte em 0,05 e 300 Hz, foram amostrados a 1000 Hz e resolução de 14 bits.

Para a detecção dos complexos QRS, efetuou-se uma nova filtragem passa-baixas, com filtro Butterworth e frequência de corte em 30 Hz. Um primeiro batimento normal foi escolhido nos primeiros segundos do sinal, sendo manualmente determinados o início e fim do complexo QRS e da onda T. A partir daí, os batimentos eram correlacionados com aquele de referência e aqueles com correlação inferior a 0,8 ou que sucedessem uma contração prematura eram excluídos. Cada batimento da série era então analisado e mostrado ao analisador, classificado como “Evento Aceito” ou

“Evento Rejeitado”. Essa característica do programa permitiu ao observador detectar visualmente eventuais falhas de classificação dos batimentos e interferir no processo que, por esse motivo, é denominado semi-automático.

No presente estudo, o exame foi realizado ao longo de 3 etapas – arritmia sinusal respiratória (ASR), repouso e inclinação passiva a 70°.

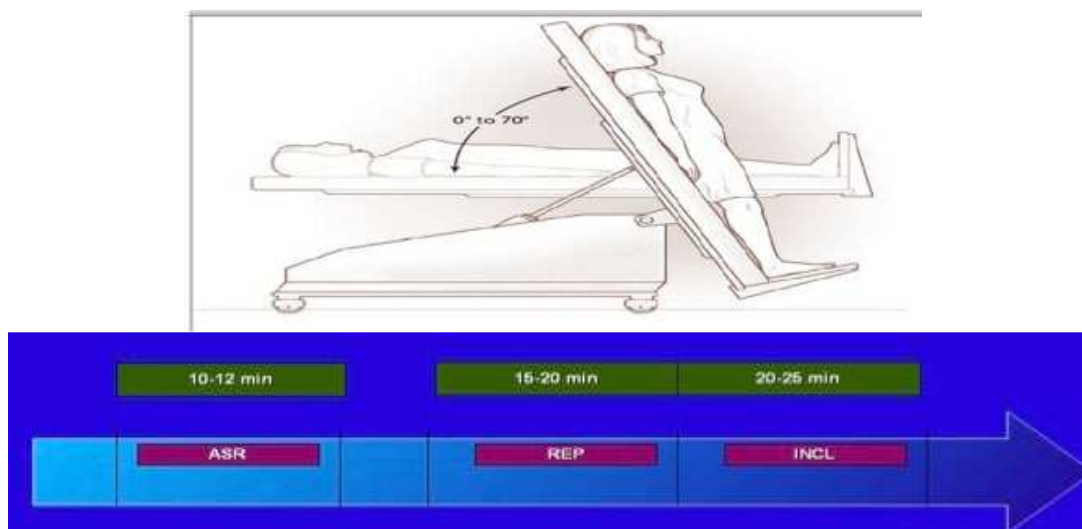


Figura 4: Imagem da inclinação da maca durante o teste *tilt* e representação gráfica das diversas etapas do teste: ASR, repouso e inclinação.

A primeira etapa (ASR) será descrita adiante, a segunda etapa foi realizada em repouso – no qual os componentes de alta frequência e relação baixa/alta foram analisados sem qualquer estímulo, entre o 15° e 20° minuto.

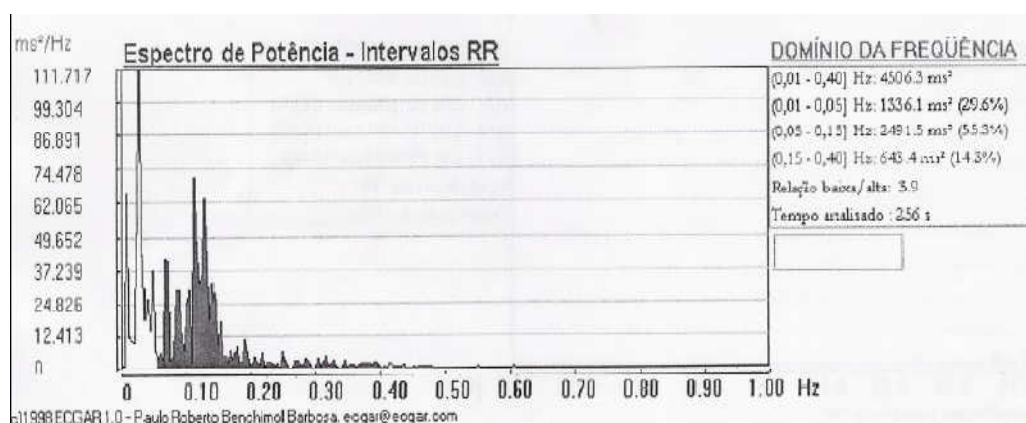


Figura 5: Representação da análise espectral da VFC durante repouso (entre o 15° e 20° minuto)

A terceira e última etapa iniciou-se após 20 minutos de repouso em decúbito dorsal, quando os pacientes foram submetidos à inclinação passiva, em um ângulo de 70°, de modo a causar uma alteração hemodinâmica pelo deslocamento fisiológico do volume sanguíneo (Figura 4). Os pacientes permaneceram nesta posição por 5 minutos. Caso ocorressem sintomas, a mesa era colocada em posição de Trendelenburg até que

houvesse remissão dos mesmos. Nos 5 primeiros minutos de inclinação, a relação baixa/alta foi observada nos seguintes tempos: 15, 45 e 60 segundos e 2, 3 e 5 minutos. O valor considerado para comparação foi o maior obtido. Na ausência de sintomas ou após a sua cessação, os pacientes eram novamente colocados em posição supina.

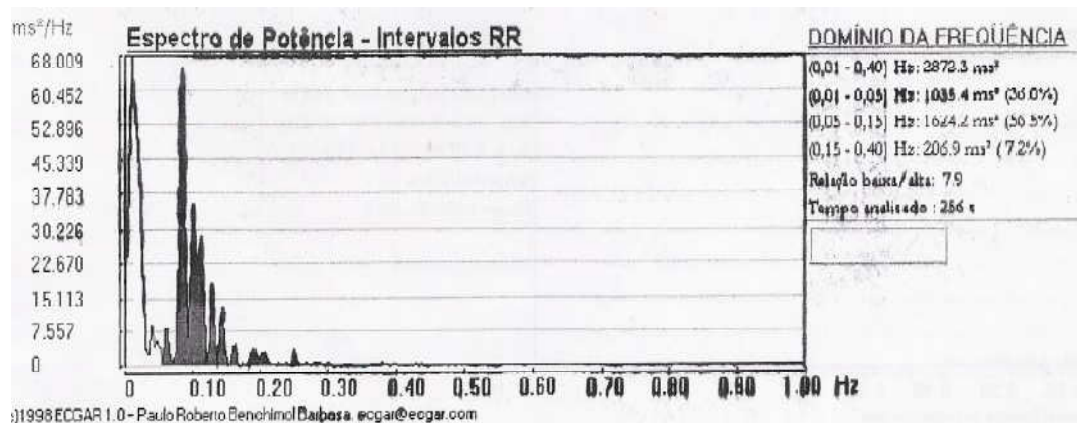


Figura 6: Representação da análise espectral da VFC durante inclinação (entre o 20° ao 25° minuto)

Neste estudo, apenas dois parâmetros do domínio da frequência (análise espectral) foram analisados no período estabelecido entre o 15° ao 20° minuto de repouso: foram a relação baixa/alta, que é a razão entre os componentes de baixa frequência e alta frequência (medida do balanço simpático/parassimpático), e o componente de alta frequência (medida do componente parassimpático). Os mesmos parâmetros foram analisados com 5 minutos de inclinação.

Protocolo para análise de variabilidade da frequência cardíaca através do teste da Arritmia Sinusal Respiratória (ASR)

O teste da ASR era realizado entre o 10° e o 12° minutos de decúbito dorsal e consistia em manter o paciente por pelo menos dois minutos de respiração profunda controlada a doze incursões por minuto. Cada paciente era instigado a realizar movimentos respiratórios máximos, com comando verbal e gestual do investigador para iniciar a inspiração e a expiração, lenta e pausadamente o suficiente para que cada ciclo respiratório durasse 5 segundos. Durante a inspiração, o investigador orientava o paciente a “encher lentamente os pulmões”, contando de um a cinco, movimentando a mão aberta para cima e na expiração, o paciente era solicitado a “soltar lentamente todo

o ar dos pulmões” enquanto o investigador contava de um a cinco e realizava um movimento lento de cima para baixo com a mão aberta.

A VFC foi determinada por domínio de frequência nos tempos entre o 10° e o 12° minuto e entre o 15° e o 20° minuto para comparação. Neste estudo, dois parâmetros do domínio da frequência (análise espectral) foram analisados nos dois períodos estabelecidos: a relação baixa/alta, que é a razão entre os componentes de baixa frequência e alta frequência (medida do balanço simpático/parassimpático), e o componente de alta frequência.

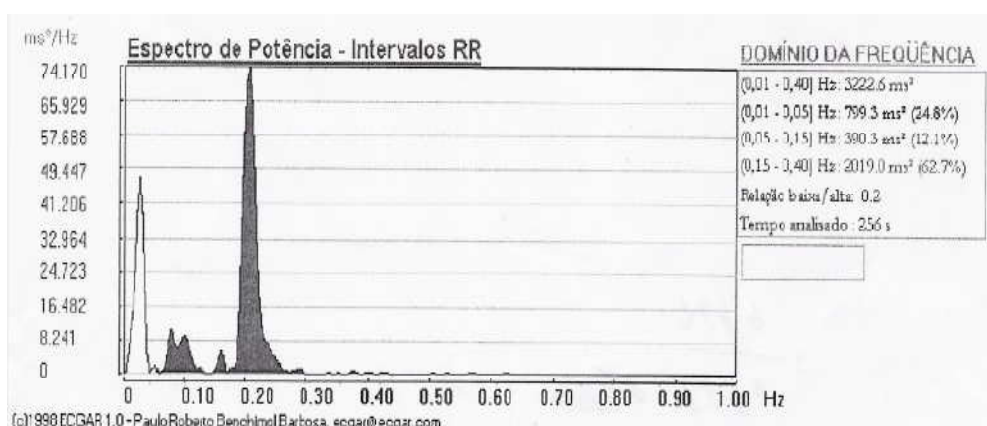


Figura 7: Representação da análise espectral da VFC durante ASR (entre o 10° e o 12° minuto de repouso)

5.6 REALIZAÇÃO DE COMPARAÇÃO DO TESTE *TILT* DOS PACIENTES PND ZERO COM GRUPO CONTROLE

Vinte e um pacientes categorizados como PND zero realizaram o teste *tilt* com análise de variabilidade da frequência cardíaca. Os resultados desses exames foram comparados com os resultados de teste *tilt* realizados por 45 indivíduos saudáveis (controles). Os resultados de ambos os grupos foram reportados na forma de box plot.

5.7 CONTROLE DE QUALIDADE DA COLETA DOS DADOS

A investigadora principal deste estudo foi a responsável pela inclusão dos pacientes, preenchimento da ficha de dados, coleta dos dados, interpretação do eletrocardiograma e execução da maioria dos exames complementares (ECG, Holter, teste *tilt* com análise de variabilidade da frequência cardíaca) e acompanhamento da

realização do ecocardiograma. Eram realizadas reuniões periódicas com os orientadores para discutir dúvidas e revisar fichas. Quando detectadas discordâncias no preenchimento das mesmas, em relação às definições ou à coleta de dados, estas eram discutidas e reavaliadas para evitar que as mesmas discordâncias voltassem a ocorrer.

6 ASPECTOS ÉTICOS

É um estudo de serie de casos onde todas as intervenções diagnósticas e terapêuticas seguem as recomendações das diretrizes específicas para acompanhamento e tratamento das complicações da cardiomiopatia em geral.

O projeto do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do HUCFF-UFRJ atendendo às diretrizes nacionais e internacionais para pesquisa em seres humanos (Resolução nº 1996 do Conselho Nacional de Saúde), que regulamentam experimentos envolvendo pessoas (parecer CEP nº 115.136). A Dra Marcia Cavalcanti de Campos Queiroz foi a responsável pelo esclarecimento dos pacientes referente à inclusão dos mesmos no estudo.

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

6.1 CONFLITOS DE INTERESSE

O pesquisador responsável pelo trabalho não foi subvencionado. Não há nenhum interesse, particular ou financeiro, por parte do mesmo na terapia estabelecida nos pacientes com amiloidose.

7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Devido à distribuição assimétrica dos dados na análise espectral da VFC no domínio da frequência, os valores da mediana com seus respectivos interquartis e os valores extremos foram reportados na forma de box plot.

Para avaliar a relação entre as variáveis quantitativas (duração do QRS, intervalo PR e dispersão do QT) com a ocorrência de arritmias ao Holter de 24 horas, foi usado o modelo de regressão logística multivariada.

Foi implementada a metodologia de árvores de classificação para relacionar os exames complementares cardiológicos (Holter, ecocardiograma ou eletrocardiograma) com a classificação neurológica expressa pelo PND. Para esse fim, os pacientes com PND IIIa, IIIb e IV foram agrupados como PND > II.

Optou-se por um modelo baseado em árvore de classificação por ser uma técnica de fácil visualização e interpretação de dados, que permite resolver problemas em que se trabalha com múltiplas variáveis, inter-relacionadas ou não, e em que se tem intenção de classificar grupos. Em cada nó da árvore é indicado o valor p da significância das variáveis selecionadas pelo modelo.

Para análise de concordância intra e interobservador do cálculo da dispersão de QT foi utilizado o método de Luiz (LUIZ *et al*, 2003, p. 963-967).

8 RESULTADOS

8.1 FLUXOGRAMA DOS PACIENTES

No presente momento há pouco mais de 100 pacientes do CEPARM cadastrados. Nesse grupo houve 9 óbitos e pelo menos 16 pacientes não mais mantêm acompanhamento regular (perda de seguimento). São pacientes com os quais se tentou contato, sem sucesso e que já estão pelo menos dois anos sem ser reavaliados.

Dessa forma, excluindo os óbitos e perdas de seguimento, para o presente estudo havia 88 pacientes potenciais. Dentre esses 88, alguns foram consultados em data anterior ao início desse estudo e com retorno previsto para depois do término do mesmo. Foram, portanto, avaliados apenas 67 pacientes. Desses, foram excluídos dezesseis. Um paciente foi excluído devido a história de alcoolismo. Uma paciente foi excluída por se encontrar gestante quando da avaliação. Um faleceu antes de concluir os exames solicitados. Outros dois foram excluídos porque não foi confirmada mutação no gen que codifica a transtirretina. Uma foi excluída por já ter apresentado câncer de mama e ter feito radioterapia. Outro foi excluído por estar em uso de Acetato de Goserelina, medicamento que pode ter como efeito adverso o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Nove pacientes foram excluídos por não terem realizados todos os exames complementares cardiológicos.

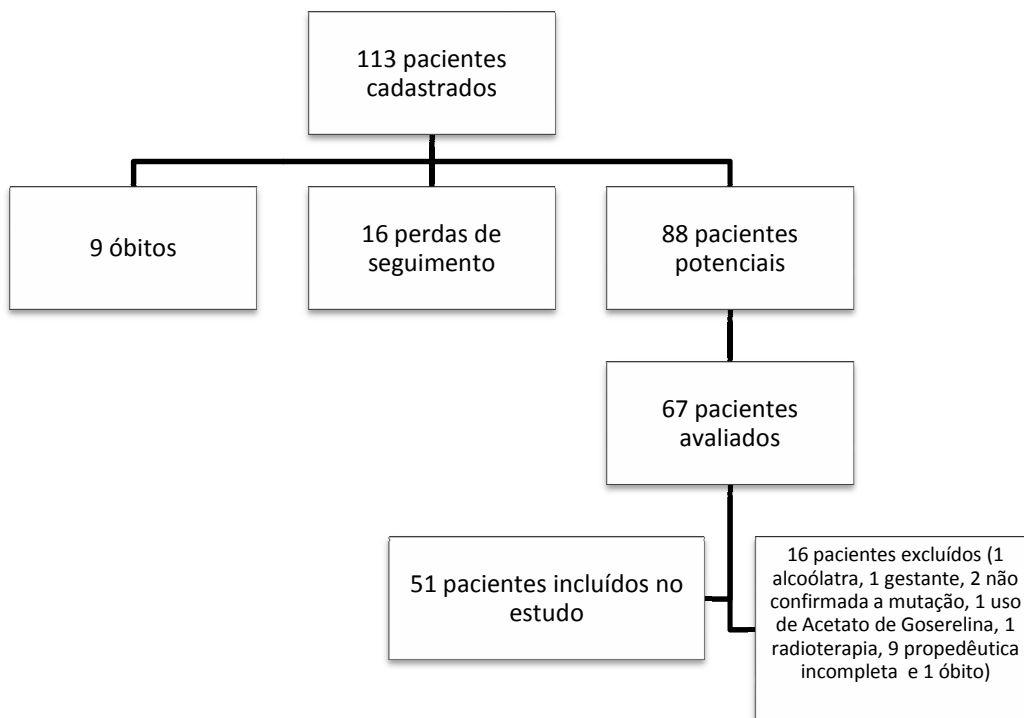


Figura 8: Organograma mostrando o fluxo de pacientes selecionados e avaliados no estudo. Partiu-se dos pacientes em acompanhamento no CEPARM cadastrados no banco de dados internacional Thaos. Do total de 113 pacientes cadastrados, foram incluídos no estudo 51 pacientes.

8.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES

Foram incluídos no estudo 51 pacientes, sendo 25 (49%) do sexo masculino e 26 (51%) do sexo feminino. A média da idade foi 40,27 anos. Vinte e um pacientes eram portadores assintomáticos da mutação e trinta já apresentavam manifestação clínica da doença. Nesse grupo a média da idade de início dos sintomas foi 36,1 anos.

Quarenta e oito pacientes apresentavam mutação Val30Met. Um paciente apresentava mutação Al19Asp, outro Ile107Val e outro Val122Ile. Dez pacientes (19,6%) já haviam sido submetidos a transplante hepático. Cinco pacientes (9,8%) encontravam-se em uso de Tafamidis (terapêutica específica) quando da avaliação.

A grande maioria apresentava nível elevado de escolaridade. Trinta e nove (76,5%) apresentavam ensino médio completo ou ensino superior completo.

Dentre os 30 pacientes com PND diferente de zero incluídos no estudo, 24 apresentavam resultado de biópsia (nervo sural- 11 pacientes, nervo radial- 1 paciente, glândula salivar- 10 pacientes e músculo- 2 pacientes). Em todos, a biópsia foi positiva para presença de depósito amilóide.

O gráfico 1 retrata a distribuição dos pacientes avaliados pela naturalidade.

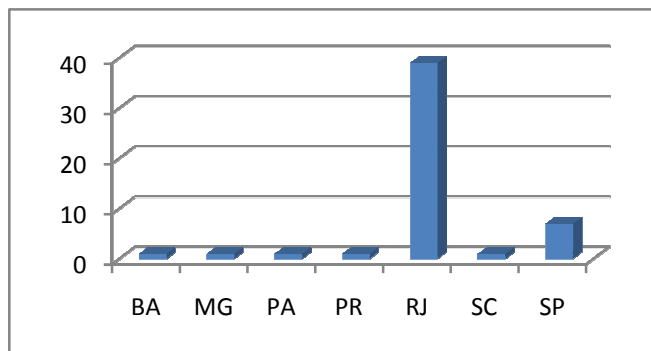


Gráfico 1: Distribuição dos pacientes pela Naturalidade

A tabela 1 mostra as características gerais e comorbidades dos pacientes. Foram incluídos seis pacientes hipertensos, dois deles sem alteração ao ecocardiograma; três com disfunção diastólica grau I, porém sem evidência eletro e/ou ecocardiográfica de hipertrofia ventricular esquerda nem de lesão de outro órgão alvo. Uma paciente portadora de HAS leve, com nível tensional próximo da normalidade, sem medicação, apresentava aumento significativo de espessura miocárdica com hiperrefringência característica de doença infiltrativa.

Tabela 1: Características gerais dos pacientes e comorbidades

	N	(%)
Total de pacientes	51	(100%)
Média da idade ± desvio padrão (anos)	40,27±11,48	-----
Sexo masculino	25	49%
Mutação Val30Met	48	94,1%
Transplante hepático	10	19,6%
Uso de Tafamidis	5	9,8%
PND zero	21	41%
Diabetes mellitus	1	1,96%
Hipertensão arterial sistêmica	6	11,8%
Raça branca	43	84,3 %
Insuficiência renal crônica	2	3,9%
Tabagismo	4	7,84%

O gráfico 2 mostra a distribuição dos pacientes avaliados conforme a classificação neurológica expressa pelo escore modificado de incapacidade em polineuropatia (PND).

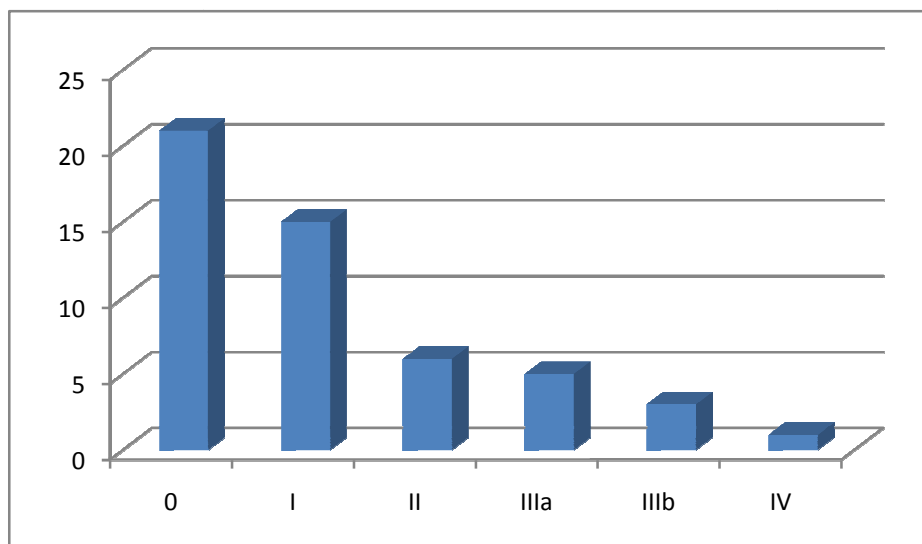


Gráfico 2: Distribuição dos pacientes de acordo com o PND

Os 10 pacientes já transplantados vinham em uso de imunossupressores. O quadro 1 mostra o número de pacientes em uso de cada droga, sendo que seis deles estavam em uso de mais de uma.

Quadro 1: Imunossupressores em uso pelos pacientes transplantados

Imunossupressor	Número de pacientes
Azatioprina	1
Ciclosporina	2
Micofenolato de sódio	5
Sirolimus	3
Tacrolimus	5

Foi feito um levantamento dos efeitos cardiovasculares adversos dessas drogas, para que não fossem fator de confundimento das alterações cardiovasculares encontradas em seus usuários (vide discussão).

Considerando a definição de cardiomiopatia amiloidótica mencionada no item 5.4.1, no presente estudo 5 pacientes (9,8%) foram diagnosticados como apresentando cardiomiopatia amiloidótica. Sinais e sintomas de insuficiência cardíaca foram observados em 2 pacientes (3,9%), sendo um deles portador de mutação A119Asp e outro de mutação Val30Met. Dessa forma, a ocorrência de insuficiência cardíaca foi rara no grupo com mutação Val30Met (1 paciente em 48 pacientes = 2%).

8.3 RESULTADOS DOS EXAMES COMPLEMENTARES DOS 51 PACIENTES

Tabela 2: Frequência da presença de alterações aos exames complementares cardiológicos nos pacientes

	Número de pacientes	%
ELETROCARDIOGRAMA		
Distúrbio de condução AV	7	13,7
Distúrbio de condução intra-ventricular	10	19,6
Baixa voltagem	1	1,96
Alterações inespecíficas da repolarização ventricular	17	33,3
Ritmo de marcapasso	4	7,8
Anormal	34	66,7%
HOLTER 24 HORAS		
Taquicardia atrial	7	13,7
ESSV média incidência	2	3,9
ESSV alta incidência	4	7,8
TVNS	5	9,8
ESV média incidência	3	5,9
ESV alta incidência	2	3,9
Anormal	20	39,2%
ECOCARDIOGRAMA		
Espessura miocárdica >12 mm	7	13,7
Ecogenicidade aumentada	10	19,6
Espessamento valvar	12	23,5
Disfunção diastólica grau I	12	23,5
Disfunção diastólica grau II	3	5,9
Disfunção diastólica grau III	1	1,96
Disfunção diastólica grau IV	0	0
Anormal	19	37,2%

A alteração eletrocardiográfica observada com maior frequência foi a alteração inespecífica da repolarização ventricular (presente em 33,3% dos pacientes). Distúrbio

de condução atrioventricular foi observado em 7 pacientes (BAV de primeiro grau em 6 pacientes e BAV de segundo grau Mobitz I em 1 paciente). Bloqueio divisional ântero-superior esquerdo foi observado em 5 pacientes (9,8%). Três pacientes (5,9%) apresentaram bloqueio de ramo direito incompleto e um paciente (1,96%) apresentou bloqueio de ramo direito completo. A ocorrência de bloqueio de ramo esquerdo foi pouco frequente, havendo dois pacientes (3,9%) com BRE incompleto e nenhum paciente com BRE completo. Quatro pacientes apresentaram ritmo diferente do sinusal, sendo todos eles portadores de marcapasso definitivo. No estudo não houve nenhum paciente com fibrilação e/ou flutter atrial. Apenas um paciente (1,96%) apresentou baixa voltagem. Apenas dois pacientes (3,92%) apresentaram padrão de pseudoinfarto ao ECG.

Nesse estudo foi infrequente a ocorrência de arritmias ventriculares e supraventriculares ao Holter de 24 horas: 13,7% dos pacientes apresentaram episódios de taquicardia atrial e 7,8% apresentaram ESSV de alta incidência (> 30/ hora). A maior parte desses pacientes apresentou um pequeno número de episódios de taquicardia atrial, com poucos complexos, sem repercussão clínica. Cinco pacientes (9,8%) apresentaram episódios de TVMNS. Todos eram pacientes com doença clínica manifesta. Um foi o paciente portador da mutação A119Asp e que apresentava quadro de insuficiência cardíaca. Outro foi uma paciente já transplantada e portadora de marcapasso definitivo. A terceira foi uma paciente com achados ecocardiográficos de cardiomiopatia amiloidótica, que não possuía manifestação clínica de insuficiência cardíaca. O quarto foi um paciente que apresentava história de síncope e o Holter revelou bloqueio atrioventricular total, tendo sido indicado implante de marcapasso definitivo. Por último foi um paciente com neuropatia em fase inicial (PND I) e que não apresentava evidência ecocardiográfica de infiltração miocárdica por amilóide. Percebe-se que com exceção do último paciente, todos os pacientes com TVMNS ao Holter apresentavam evidência de comprometimento cardíaco pela amiloidose.

Sete pacientes (13,7%) apresentaram espessura miocárdica > 12 mm. Dentre estes, havia uma paciente hipertensa. Conforme já mencionado anteriormente, não foi excluída visto apresentar aumento de ecogenicidade miocárdica típico de infiltração amilóide. Além disso, apresentava níveis tensionais próximos da normalidade na ausência de medicação anti-hipertensiva. A frequência das demais alterações ecocardiográficas encontradas está descrita na tabela 2.

Considerando o critério de definição já exposto, no presente estudo a prevalência de cardiomiopatia amiloidótica foi 9,8%.

8.4 RELAÇÃO ENTRE A CLASSIFICAÇÃO NEUROLÓGICA (PND) E ALTERAÇÃO NOS EXAMES COMPLEMENTARES CARDIOLÓGICOS

Foram incluídas na árvore de classificação as variáveis Holter, eletrocardiograma e ecocardiograma.

A árvore de classificação identificou como relevantes as variáveis eletrocardiograma ($p < 0,001$) e ecocardiograma ($p=0,08$).

Observa-se que na presença de eletrocardiograma normal (ECG=0), a probabilidade do paciente se encontrar no grupo PND zero é maior que 80%.

Quando o ECG e o ECO estão alterados (ECG = 1 e ECO= 1), a probabilidade de o paciente estar no grupo PND zero é nula. Ou seja 100 % dos pacientes com eletrocardiograma e ecocardiograma anormais apresentam PND \neq 0. Pode-se também notar que nessa situação (ambos exames anormais), a maior probabilidade é do paciente estar nos grupos I (denominado 1 na árvore de classificação) ou > II (denominado 3 na árvore) - probabilidade de estar em cada um desses grupos em torno de 40%.

Quando o ECG está alterado (ECG=1) e o ecocardiograma normal (ECO= 0), a probabilidade do paciente estar no grupo PND > II está em torno de 10%.

Árvore de Classificação ($\alpha=0.10$)

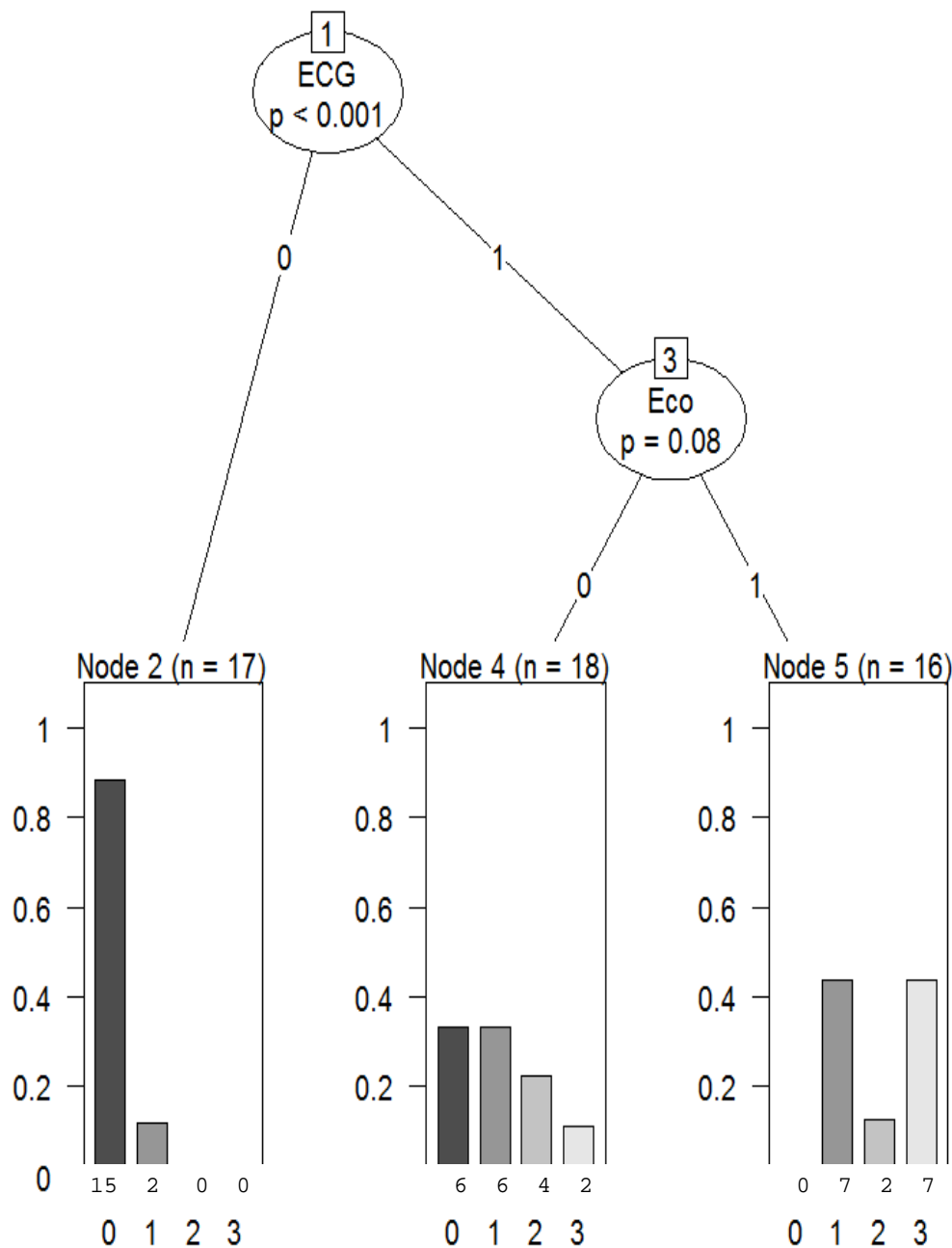


Figura 9: Árvore de Classificação relacionando alterações aos exames complementares com o PND. No eixo das ordenadas está a percentagem de pacientes. No eixo das abscissas: na primeira linha está o numero absoluto de pacientes em cada grupo. Na segunda linha está o grupo, sendo 0 = PND zero, 1= PND I, 2= PND II e 3= PND > II. ECG 0 = ECG normal; ECO 0 = ECO normal; ECG 1 = ECG alterado; ECO 1 = ECO alterado.

É interessante ressaltar que a árvore de classificação não detectou como relevante o resultado do Holter, mesmo fixando o alfa em 20% (ponto de corte). Logo, o Holter não foi um bom exame para discriminar os grupos.

8.5 ANÁLISE DA CONCORDÂNCIA INTRA E INTEROBSERVADOR DO CÁLCULO DA DISPERSÃO DE QT

Através do método de Luiz foi determinada a concordância intra e interobservador do cálculo da dispersão de QT.

Dos 51 pacientes, esta concordância foi calculada em 43; em seis pacientes não foi calculada a dispersão de QT, quatro deles eram portadores de marcapasso definitivo, um apresentava bloqueio atrioventricular Mobitz I ao ECG basal e o outro apresentava BAV de primeiro grau com PR muito aumentado. Nos outros 2 pacientes não foi feita a concordância intra e interobservador.

Considerando os 43 traçados avaliados, na análise da concordância intraobservador, notou-se que a maior diferença encontrada foi de 30 ms. Em dois eletrocardiogramas (4,6%) foi encontrada essa diferença. Nos demais traçados eletrocardiográficos avaliados, a diferença entre uma medida e outra foi zero (37,2%), 10 ms (37,2%) ou 20 ms (20,9%).

O gráfico 3 demonstra exatamente o que foi descrito acima.

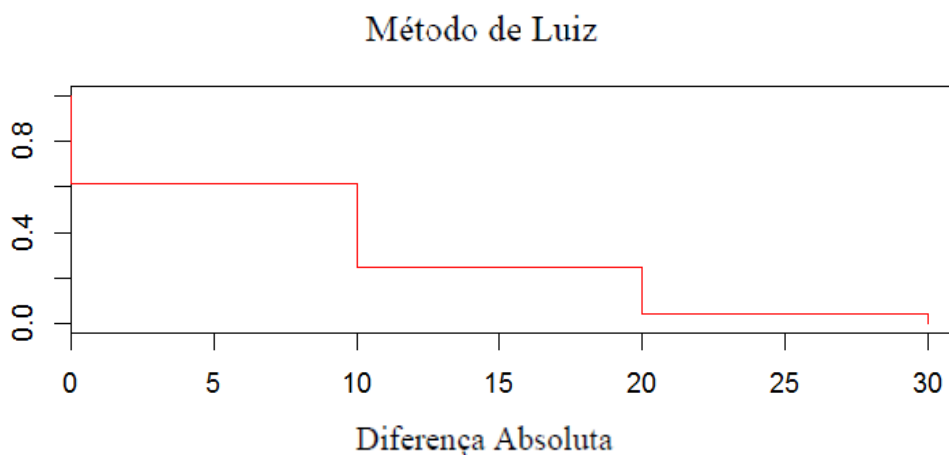


Gráfico 3: Análise da diferença entre as medidas da dispersão de QT realizadas por um mesmo observador. No eixo das abscissas, está o valor absoluto da diferença QT1-QT2. No eixo das ordenadas está o número de observações em valores percentuais, sendo 1=100%. QT1= 1º medida do observador número 1; QT2= 2º medida do observador número 1.

Foi considerado haver discordância clinicamente significativa quando a diferença QT1-QT2 fosse superior a 40 ms.

Quando da análise da concordância interobservador, foi encontrada a diferença entre as medidas (QT1 - QT3) maior que 40 ms em apenas em um paciente. Logo, a discordância observada foi de apenas 2,3%. Em 15 pacientes (34,9%) a diferença entre

as medidas realizadas por diferentes observadores foi zero, em 5 pacientes (11,6%) foi 10 ms, em 17 pacientes (39,5 %) foi 20 ms, em 2 pacientes (4,6%) foi 30 ms e em 4 pacientes (9,3%) foi 40 ms. O gráfico 4 ilustra essas informações.

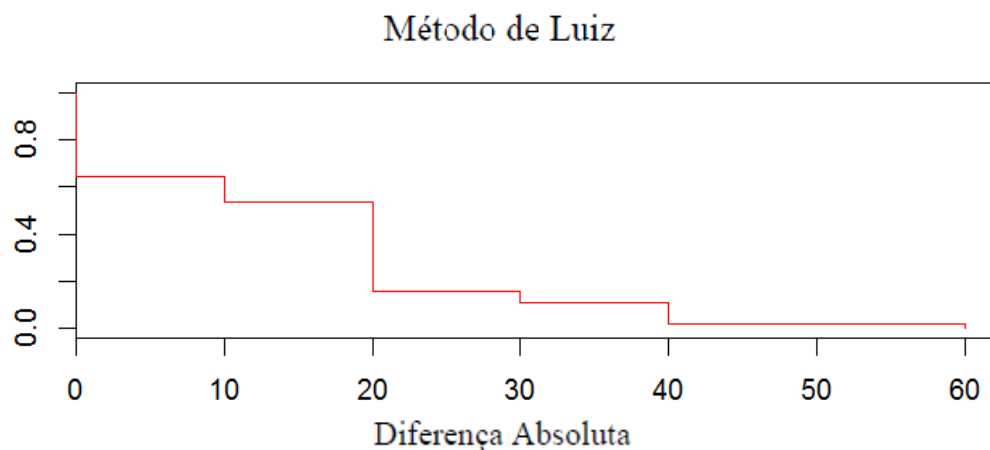


Gráfico 4: Análise da concordância interobservador.. No eixo das abscissas está a diferença entre a medida da dispersão de QT realizada pelo observador número 1 (QT1) e a medida realizada pelo observador número 2 (QT3). No eixo das ordenadas está o número de observações.

8.6 ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE INTERVALO PR, DURAÇÃO DO QRS , DISPERSÃO DE QT E OCORRÊNCIA DE ARRITMIAS AO HOLTER

Foram relacionadas as variáveis intervalo PR, duração do QRS e dispersão de QT com os desfechos arritmias supra-ventriculares, arritmias ventriculares e distúrbio de condução AV.

O modelo de regressão logística multivariada não mostrou relação entre essas variáveis e a ocorrência de arritmias ventriculares e/ou supra-ventriculares. Apenas houve relação, conforme esperado, por uma questão até conceitual, do intervalo PR com ocorrência de distúrbio de condução AV ($p=0,0657$ para o coeficiente de regressão logística).

Modelo de Regressão Logística Multivariada

Desfecho: DistAV Variáveis explicativas: PR, QRS, DispQT
Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-8.810603	5.476997	-1.609	0.1077
PR	0.027896	0.015158	1.840	0.0657
QRS	-0.001238	0.047411	-0.026	0.9792
DispQT	0.037888	0.042314	0.895	0.3706

Em função do exposto acima, realizou-se o modelo de regressão logística univariada como modelo final.

Modelo de Regressão Logística Univariada

Desfecho: DistAV Variável explicativa: PR

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)	
(Intercept)	-8.71368	2.60455	-3.346	0.000821	***
PR	0.03558	0.01263	2.817	0.004852	**

R² = 0.3275183

O modelo de regressão logística univariada tendo como desfecho distúrbio de condução AV e variável explicativa PR explicou 32,7% dos dados para distúrbio de condução AV.

Dessa forma, na população estudada, o modelo não mostrou relação entre dispersão de QT e ocorrência de arritmias. Apenas demonstrou uma já esperada relação entre intervalo PR e distúrbio de condução AV.

8.7 ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA (VFC) ATRAVÉS DO TESTE *TILT*

No presente estudo, vinte e um pacientes com PND zero realizaram teste *tilt* com avaliação de variabilidade RR. Objetivou-se avaliar a integridade do sistema nervoso autônomo com o intuito de detectar alterações precoces. Em apenas uma paciente o exame foi anormal. Trata-se de uma paciente que já apresentava *tilt* teste sem avaliação de variabilidade RR (realizado há mais de um ano) revelando disautonomia. A mesma possuía também biópsia, realizada na ocasião do primeiro teste *tilt*, negativa para depósito amilóide. Alguns meses após o segundo teste *tilt* demonstrar comprometimento do sistema nervoso autônomo, a paciente foi reavaliada e o seu eletrocardiograma, que anteriormente só apresentava alterações inespecíficas da repolarização ventricular, revelou bloqueio bifascicular (bloqueio de ramo direito + bloqueio divisional ântero-superior esquerdo). Isso sugere envolvimento do sistema de condução cardíaco por depósito amilóide. Depreende-se, então, que a análise da variabilidade RR pelo teste *tilt*

conseguiu detectar de forma precoce o início de desenvolvimento de doença na paciente em questão.

A avaliação da atividade parassimpática através do componente de alta frequência (AF) durante arritmia sinusal respiratória (ASR) demonstrou que os pacientes carreadores assintomáticos da mutação, ou seja, aqueles sem manifestação clínica de neuropatia são capazes de expressar atividade parassimpática durante a manobra da ASR, tendo-se o repouso como estado basal (figura 10). Comparando os pacientes carreadores assintomáticos da mutação, ou seja, aqueles sem manifestação clínica de neuropatia aos controles, os primeiros manifestaram atividade parassimpática significativamente maior em relação aos últimos, expressando uma reserva vagal íntegra (figura 10).

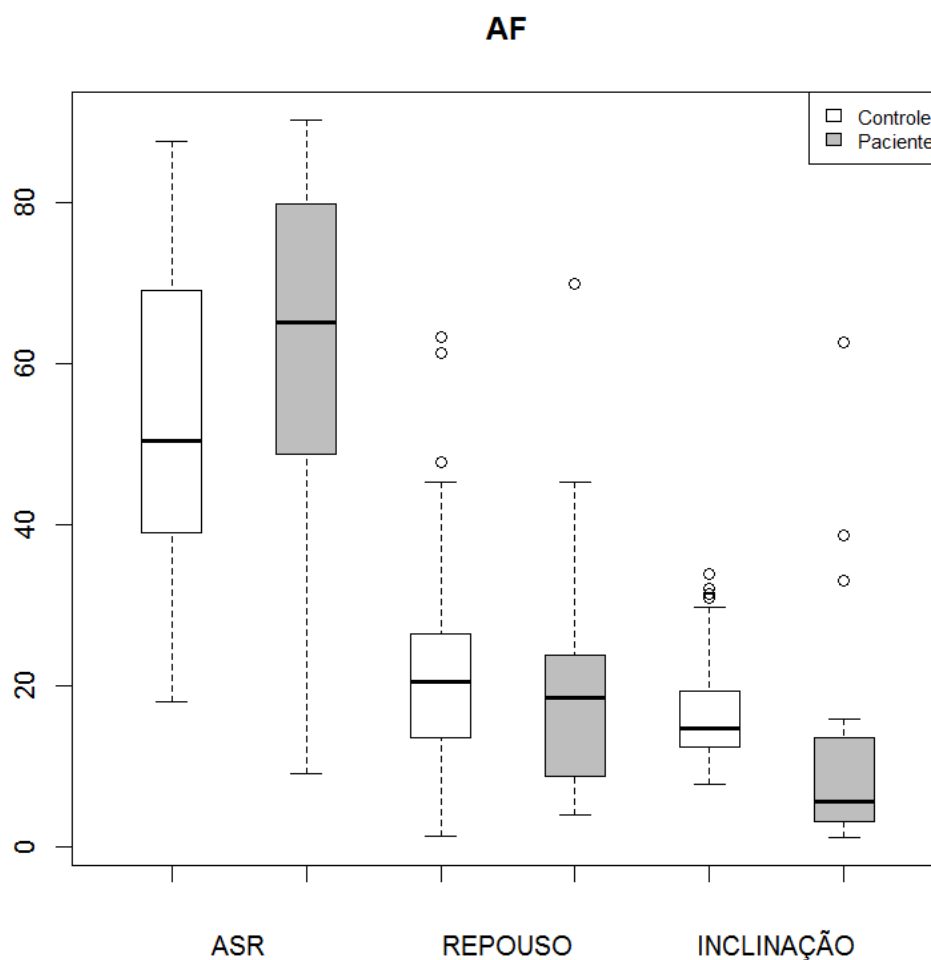


Figura 10: Mediana, intervalo interquartil e valores extremos da análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) no domínio da frequência em pacientes carreadores assintomáticos da mutação e controles – AF (alta frequência) durante repouso, arritmia sinusal respiratória (ASR) e inclinação.

A avaliação do balanço simpático/parassimpático através do componente relação B/A durante a inclinação demonstrou que os pacientes carreadores assintomáticos da

mutação, ou seja, aqueles sem manifestação clínica de neuropatia são capazes de expressar atividade simpática/parassimpática durante a inclinação, tendo-se o repouso como estado basal (figura 11). Comparando os pacientes carregadores assintomáticos da mutação, ou seja, aqueles sem manifestação clínica de neuropatia aos controles, os primeiros manifestaram atividade simpática/parassimpática significativamente maior em relação aos últimos, expressando um balanço simpático/parassimpático íntegro. Na inclinação, observa-se uma maior variação dos intervalos interquartil nos pacientes carregadores assintomáticos da mutação em relação ao controle (figura 11).

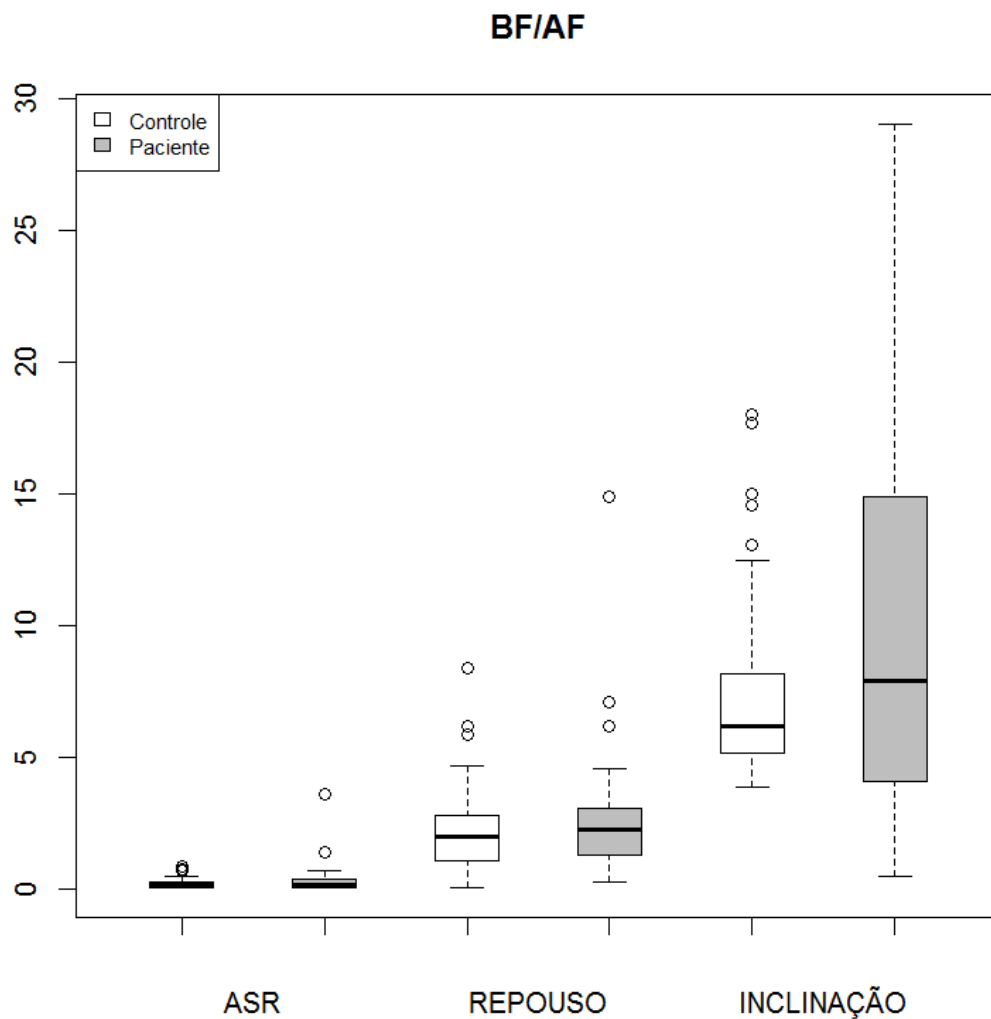


Figura 11: Mediana, intervalo interquartil e valores extremos da análise espectral da VFC no domínio da frequência em pacientes carregadores assintomáticos da mutação e controles – relação B/A durante repouso, ASR e inclinação. Relação BF/AF – relação baixa frequência/alta frequência

9 DISCUSSÃO

O estudo avaliou pacientes brasileiros portadores de Polineuropatia Amiloidótica Familiar tipo I em acompanhamento no CEPARM que é um centro de referência nacional. Avaliou os doentes e os carreadores assintomáticos da mutação. Nos doentes, a média da idade do início da doença foi 36,1 anos, próxima da média da idade observada em Portugal (33 anos). Isso já era esperado, já que a forma da doença encontrada no Brasil é a portuguesa devido à origem de nossa colonização. No grupo avaliado houve dois pacientes com início tardio da doença (65 e 72 anos), o que contribuiu pelo menos em parte para o leve aumento da média da idade de início em relação a Portugal. Excluindo esses dois pacientes, a média idade de início da doença no presente estudo foi 33,7 anos.

Houve um grande número de pacientes com PND zero (41%). Explica-se tal fato pelo perfil de atendimento no Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello. Muitos familiares de pacientes com PAF-I expressam desejo de realizar o estudo genético e, quando positivo, permanecem em acompanhamento.

Observou-se um nível de escolaridade elevado dos pacientes, o que reflete o nível social dos mesmos. Como se trata de doença hereditária, o nível socioeconômico não interfere no desenvolvimento de doença. Talvez os pacientes com maior esclarecimento tenham maior facilidade em conhecer o CEPARM e em procurar o atendimento especializado. Vale ressaltar que muitos pacientes descobrem esse centro especializado através de pesquisa na internet.

Oitenta e quatro por cento dos pacientes incluídos no estudo eram da raça branca, o que é fácil de entender visto tratar-se de doença hereditária em que a mutação presente foi herdada dos ancestrais portugueses.

No grupo estudado há 10 pacientes já transplantados (19,6%). O transplante hepático ainda é o tratamento preconizado para a doença, visto que a maior parte da transtirretina mutada é produzida no fígado. Atualmente estão surgindo drogas que estabilizam a TTR. O Tafamidis que é a droga já em uso clínico, no Brasil, ainda não está aprovado pela Anvisa. Os pacientes do CEPARM que usam a medicação o fazem ou porque participaram do ensaio clínico com o Tafamidis ou porque conseguiram liminar na Justiça para fornecimento do mesmo. Cinco pacientes (9,8%) incluídos no presente estudo fazem uso da referida droga. Por outro lado, sabe-se que nos pacientes com PAF-I e envolvimento cardíaco, a amiloidose cardíaca progride mesmo após o

transplante hepático (DUBREY *et al*, 1997, p. 74-80). Por isso, na presente pesquisa foram incluídos os pacientes já transplantados. Não se sabe ainda o efeito do Tafamidis na progressão do envolvimento cardíaco (COELHO *et al*, 2013, 2802-2814).

A possibilidade do uso de imunossupressores nestes pacientes causar alterações cardiovasculares como fator confundidor também merece comentário. As alterações no ECG (distúrbio de condução intra-ventricular ou distúrbio atrioventricular grave) e no ecocardiograma (espessamento valvar atrioventricular e aumento de ecogenicidade) encontradas não são justificadas pelo uso do imunossupressores e sim pela doença em questão. Três desses pacientes transplantados, em uso de Tacrolimus, apresentavam espessura miocárdica > 12 mm. Hipertrofia miocárdica tem sido relatada como possível efeito adverso do Tacrolimus. Entretanto, nos três casos havia ecogenicidade miocárdica aumentada característica de infiltração amilóide (SIQUEIRA FILHO *et al*, 1981, p. 196), o que sugere que o aumento da espessura miocárdica observado fosse decorrente da doença e não efeito adverso do Tacrolimus. Finalmente, a presença de taquicardia atrial (em 2 desses pacientes), TVMNS (em um paciente) e as ESSV de alta incidência (em 2 pacientes) e ESV de média ou alta incidência (em 2 pacientes) observadas até poderiam ser devidas às drogas imunossupressoras, no entanto, a árvore de classificação não detectou como relevante o resultado do Holter, portanto, as mesmas não alteraram os resultados do presente estudo.

No presente estudo 66,7% dos pacientes apresentaram eletrocardiograma anormal. Em investigação sistemática para acessar o padrão e incidência de envolvimento cardíaco na PAF-I em Portugal, Freitas (1986, p. 601) encontrou 87,2% dos eletrocardiogramas anormais. Esses dados não são comparáveis porque a população selecionada foi diferente. Freitas incluiu pacientes com quadro neurológico típico (escore PND \geq I) e biópsia cutânea ou de nervo positiva, enquanto que nesse estudo foram incluídos até mesmo carreadores assintomáticos da mutação .

Ao analisar as alterações eletrocardiográficas encontradas, observa-se que os 4 pacientes (7,8%) que apresentaram ritmo diferente de sinusal eram portadores de marcapasso definitivo. Essa frequência foi similar a observada por Rahman *et al* (2004, p. 410-412) , que encontraram ritmo de marcapasso em 8% dos pacientes que tiveram o diagnóstico de amiloidose cardíaca comprovado por biópsia.

Apenas um paciente (1,96%) apresentou baixa voltagem. É importante mencionar que, neste estudo, só foi considerado haver baixa voltagem quando da presença de critérios para tal nas derivações precordiais e nas derivações periféricas. A

presença de critérios apenas em um dos grupos das derivações não caracterizou baixa voltagem. No estudo de O'Donnell *et al* (2013, pE1236), 4% dos pacientes com amiloidose hereditária apresentaram baixa voltagem ao eletrocardiograma. Vale ressaltar que revisaram eletrocardiogramas de pacientes com amilóide comprovado por biópsia e com evidência ecocardiográfica de envolvimento cardíaco, diferentemente do nosso trabalho que incluiu até mesmo portadores assintomáticos da mutação, justificando essa diferença.

A ocorrência de baixa voltagem é mais comum na amiloidose primária. Murtagh *et al* (2005, p.535-536) ao avaliarem eletrocardiogramas de pacientes com amiloidose sistêmica primária com envolvimento cardíaco comprovado por biópsia encontraram baixa voltagem em 46% dos pacientes. Mas, consideraram como baixa voltagem $QRS \leq 0,5$ mV nas derivações periféricas ou ≤ 1 mV nas precordiais. Não havia necessidade de haver critério para baixa voltagem nos dois grupos de derivações. Na amiloidose primária a frequência de baixa voltagem é maior, mas essa diferença entre o observado por Murtagh e o que foi observado no presente trabalho na PAF não é comparável visto que a população selecionada foi diferente (no estudo de Murtagh foram incluídos apenas pacientes com amiloidose primária com comprovado envolvimento cardíaco, no presente estudo foram incluídos indivíduos portadores da mutação no gen da ATTR, mesmo quando sem evidência clínica de doença). Além disso, o critério usado para caracterizar baixa voltagem no presente estudo foi mais rigoroso.

A presença de distúrbio de condução AV foi detectada em 13,7% dos pacientes. No estudo de O' Donnell (2013, p E1236), a prevalência de distúrbio de condução AV em pacientes com amiloidose hereditária foi 40%. Entretanto, os resultados não são comparáveis visto a diferença nas populações selecionadas. Enquanto O'Donnell avaliou alterações eletrocardiográficas em pacientes com conhecido envolvimento cardíaco, o presente estudo incluiu até mesmo portadores assintomáticos da mutação. Vale ressaltar que ambos estudos consideraram envolvimento cardíaco pela amiloidose quando de biópsia endomiocárdica positiva ou biópsia não cardíaca positiva associada a evidência ecocardiográfica de amiloidose (GERTZ *et al*, 2005, p.321).

A alteração eletrocardiográfica mais comumente encontrada foi alteração inespecífica da repolarização ventricular (33,3%). Em sendo alterações inespecíficas, muitas vezes não são valorizadas, mas podem corresponder a alterações incipientes no processo de repolarização ventricular decorrentes da infiltração por amilóide. No

presente estudo, alterações inespecíficas da repolarização ventricular foram consideradas para análise como ECG alterado (ECG=1) e a árvore de classificação distribuiu a maior parte dos pacientes deste grupo nos diversos escores do PND diferente de zero, corroborando assim com a afirmativa de que as mesmas podem significar alterações incipientes. Cumpre ressaltar que a repolarização ventricular é um fenômeno que depende de vários mecanismos iônicos, de canais e do sistema nervoso autônomo (PEREIRA FILHO; PASTORE; NORONHA, 2012, p.177). Da mesma forma, no presente estudo, mesmo considerando presença de alteração inespecífica da repolarização ventricular como anormalidade, mais de 80% dos pacientes com PND zero apresentaram eletrocardiograma normal. Isso demonstra robustez dos dados.

A ocorrência de insuficiência cardíaca foi infrequente, conforme esperado. Ocorreu em dois (3,9%) dos pacientes incluídos no estudo, mas se considerarmos apenas os portadores de mutação Val30met acometeu 2% dos pacientes (apenas 1 no total de 48 pacientes). Freitas (1986, p. 602) chamou atenção para a ocorrência rara de insuficiência cardíaca nos pacientes com a forma portuguesa de Polineuropatia Amiloidótica Familiar.

Ao analisar através da metodologia da árvore de classificação, a relação entre a classificação neurológica (PND) com alteração nos exames cardiológicos (Holter, ECG e ECO), o Holter não foi detectado como variável relevante mesmo fixando alfa em 20% (ponto de corte). Portanto, o Holter não foi um bom exame para discriminar os grupos. Talvez a baixa frequência de arritmias (tabela 2) seja a justificativa para tal observação.

O principal resultado do presente estudo foi o obtido pela árvore de classificação que identificou como relevantes as variáveis eletrocardiograma ($p < 0,001$) e ecocardiograma ($p=0,08$) na discriminação dos pacientes de acordo com a classificação neurológica expressa pelo PND. O eletrocardiograma foi realmente o grande divisor dos grupos. Quando o ECG foi normal, a probabilidade do paciente ser do grupo PND zero foi maior que 80% e quando ECG e ecocardiograma foram anormais nenhum paciente foi enquadrado no grupo PND zero. Esse achado corroborou a importância do eletrocardiograma na avaliação de pacientes com PAF. É um método simples, de fácil acesso e de baixo custo de quantificar anormalidades cardíacas e pode ser utilizada em estudos envolvendo grupos pequenos de pacientes. Devido a sua relativa simplicidade metodológica, o ECG ganhou popularidade e uma grande quantidade de informações científicas foi publicada na última década, incluindo

algumas revisões bastante extensas e abrangentes sobre o acometimento cardíaco na PAF. Entretanto, apesar de todo o entusiasmo inicial, o ECG ainda não atingiu aplicação clínica rotineira na amiloidose, e esse fato se deve basicamente a quatro fatores: a incerteza quanto a seu real papel na fisiopatologia do acometimento cardíaco amiloidótico, a ausência de reprodutibilidade no diagnóstico de cardiomiopatia amiloidótica, a sua ainda não padronização e finalmente a imposição de novos métodos diagnósticos mais “sofisticados e precisos” em detrimento de exames mais simples. Freitas (1986, p. 601) em Portugal já havia realçado essa importância ao concluir em um estudo, que o eletrocardiograma é o mais sensível, preciso e clinicamente útil método para detectar amiloidose cardíaca em pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar tipo I.

No presente estudo o modelo de regressão logística multivariada não mostrou relação entre dispersão de QT e ocorrência de arritmias supra-ventriculares e ventriculares ao Holter de 24 horas. Talvez o fato de que quase a metade da população estudada seja do grupo de pacientes carreadores assintomáticos e também a baixa frequência de pacientes com cardiomiopatia amiloidótica (9,8%) e em consequência a baixa frequência de desfechos arrítmicos (tabela 2) seja a explicação para essa observação.

A avaliação da presença de alterações do controle funcional autonômico vagal cardíaco através da realização do teste *tilt* com avaliação de variabilidade RR em pacientes carreadores assintomáticos mostrou integridade do mesmo. Resultado este a confirmar em estudos posteriores. Por outro lado, os problemas que envolvem a função autonômica vagal cardíaca já foram reconhecidos há alguns anos (ECKBERG,1980, p. H 581; BROWN *et al*,1993, p. 2310) e são devidos principalmente a dificuldade em ter o padrão ouro. Essa questão é especialmente crítica em função da baixa reprodutibilidade dos exames de variabilidade RR (BIGGER *et al*, 1992, p.891-898); BALDWA e EWING,1977, p. 641-644).

Como regra geral, a avaliação da regulação vagal cardíaca pela análise da variabilidade RR deve ser evitada em estudos envolvendo grupos pequenos de pacientes uma vez que nesses estudos quase a totalidade dos resultados observados podem simplesmente ser atribuídas a erros de medidas. Essa pode ser a razão do presente estudo não mostrar diferenças nos grupos e mais estudos são necessários com maior número de pacientes carreadores assintomáticos.

10 LIMITAÇÕES

Dentre as limitações encontradas, destaca-se a ausência de um grupo controle (excetuando a avaliação ao teste *tilt*, para a qual houve um grupo controle). Entretanto, considerando que um dos objetivos do estudo é descrever o comprometimento cardiovascular nos pacientes brasileiros com Polineuropatia Amiloidótica Familiar tipo I, uma série de casos desse tipo mostra-se mais apropriada do que um estudo caso-controle.

A segunda limitação é referente a não paridade da idade e sexo entre carreadores assintomáticos da mutação e o grupo controle na avaliação da integridade do sistema nervoso autônomo cardíaco através da realização do teste *tilt* com avaliação de variabilidade RR. Idealmente, a existência de um pareamento por idade e sexo auxiliaria na compreensão do desenvolvimento da disfunção autonômica cardíaca.

A terceira limitação é referente ao número pequeno de pacientes (21 pacientes com PND zero) para avaliação da presença de alterações do controle funcional autonômico vagal cardíaco através da realização do teste *tilt* com avaliação de variabilidade RR. Isto provavelmente deve ter contribuído para o resultado de não ter sido encontrada uma diferença nos grupos. Em função dessas dificuldades, a confirmação definitiva da integridade vagal em pacientes carreadores assintomáticos e sua relevância clínica ainda carecem de estudos complementares.

A quarta limitação é referente a não utilização de *strain rate* quando da realização do estudo ecocardiográfico. Sabe-se que estudos têm mostrado a importância dessa avaliação na detecção de alterações ecocardiográficas precoces na Polineuropatia Amiloidótica Familiar. Talvez se tivesse sido usada essa tecnologia, o ecocardiograma tivesse se mostrado ainda melhor na discriminação dos pacientes de acordo com o escore de incapacidade em polineuropatia.

Por fim, o último aspecto relevante e que merece discussão é a questão da possível generalização de nossas observações para a população brasileira de pacientes portadores de PAF tipo I. Apesar das características dessa população em estudo apresentarem semelhanças com populações de pacientes portugueses de áreas endêmicas, tais como prevalência maior de pacientes assintomáticos e com PND zero e prevalência menor de pacientes com disfunção ventricular esquerda grave e arritmias ventriculares complexas, ainda assim a aplicabilidade geral de nossos resultados deve ser vista com cautela.

Portanto, outros estudos prospectivos envolvendo outras populações são necessários para confirmação dos achados observados neste estudo.

11 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Muito pouco se sabe sobre o comprometimento cardiovascular na população de pacientes brasileiros com PAF. Esse estudo contribui para um melhor conhecimento a esse respeito e abre caminho para que outros estudos, inclusive com uso de outras tecnologias, como ressonância magnética e cintilografia miocárdica, sejam realizados.

Foi um estudo precursor em nossa Instituição. Com o prosseguimento dessa linha de pesquisa será possível traçar um perfil do comprometimento cardiovascular desses pacientes e buscar marcadores precoces de envolvimento miocárdico. Com a perspectiva de novas opções terapêuticas, torna-se importante a detecção de alterações incipientes. A ideia é de que no futuro, com início precoce do tratamento possa se evitar a progressão da doença.

Em relação ao acompanhamento dos pacientes portadores de PAF tipo I, com base nos resultados obtidos, pode-se criar uma rotina de avaliação cardiológica que inclua avaliação clínica anual associada a realização do eletrocardiograma. Em sendo normal este exame, não há necessidade de exames mais dispendiosos. Caso o ECG seja alterado, deverá ser realizado um ecocardiograma. Caso o ecocardiograma seja normal, o paciente deverá ser considerado como de baixa probabilidade para envolvimento cardíaco pela doença e deverá ser seguido semestralmente. Caso o ECO seja alterado, deverá ser considerado o início de terapêutica cardiológica apropriada. O Holter não deverá ser solicitado de rotina nos pacientes portadores de PAF tipo I, devendo sua indicação ser restrita àqueles com alteração ao ecocardiograma e àqueles que apresentem sintomas que possam ser decorrentes de arritmias cardíacas.

12 CONCLUSÕES

Com base nos resultados conclui-se que:

1- Alterações eletrocardiográficas foram observadas em 66,7% dos pacientes da população estudada. A frequência de Holter anormal foi 39,2% e ecocardiograma anormal 37,2%.

2- O eletrocardiograma é um bom exame para discriminar os carreadores assintomáticos da mutação daqueles que realmente têm a doença. Quando da presença de eletrocardiograma normal, a probabilidade do paciente ser do grupo PND zero é maior que 80%.

3- O Holter é um exame útil na detecção de arritmias nos pacientes com PAF-I, entretanto, não é um bom exame para discriminar os grupos de acordo com o grau de comprometimento neurológico expresso pelo escore modificado de incapacidade em polineuropatia (PND).

4- O ecocardiograma contribui na discriminação dos pacientes conforme o grau de comprometimento neurológico expresso pelo escore PND. Quando o ECG e o ECO estão alterados (ECG = 1 e ECO= 1), a probabilidade do paciente estar no grupo PND zero é nula.

5- No presente estudo não se detectou relação entre dispersão de QT e ocorrência de arritmias supra-ventriculares e/ou ventriculares ao Holter de 24 horas.

6- É infrequente a ocorrência de insuficiência cardíaca na população estudada (3,9%). Entretanto, a prevalência de cardiomiopatia amiloidótica na população estudada foi de 9,8%.

7- O teste *tilt* com avaliação da variabilidade RR é um exame promissor na detecção precoce de alterações do sistema nervoso autônomo cardíaco em carreadores assintomáticos da mutação.

REFERÊNCIAS

ANDERSON, J. L. *et al.* Management of patients with atrial fibrillation (Compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS Recommendations) a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **J. Am. Coll. of Cardiol.**, v. 61, n. 18, p. 1935-1944, 2013.

ANDERSSON, R. Familial amyloidosis with polyneuropathy. A clinical study based on patients living in northern Sweden. **Acta Med Scand Suppl**, v. 590, p. 1-64, 1976.

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

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

ANDRADE, C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. **Brain**, v. 75, n. 3, p. 408-27, Sep 1952.

ARAKI, S. *et al.* Polyneuritic amyloidosis in a Japanese family. **Arch Neurol**, v. 18, n. 6, p. 593-602, Jun 1968.

BALDWA, V. S.; EWING, D. J. Heart rate response to Valsalva manoeuvre. Reproducibility in normals, and relation to variation in resting heart rate in diabetics. **Br Heart J**, v. 39, n. 6, p. 641-4, Jun 1977.

BAINBRIDGE, F. A. The relation between respiration and the pulse-rate. **J Physiol**, v. 54, n. 3, p. 192-202, Aug 1920.

BARBOSA, P.R.B. *et al.* Phase response of the spectral coherence between heart rate variability and ventricular repolarization duration in normal subjects. **Comput. Cardiol.**, 27, 159-162.

BARRETTO, A. C. P. *et al.* Amilóidose cardíaca. Uma doença de muitas faces e diferentes prognósticos. **Arq. bras. cardiol**, v. 69, n. 2, p. 89-93, 08 1997.

BENSON, M. D. Amyloidosis. In: SCRIVER, CR. *et al.* **The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease**. New York: McGraw-Hill, 2001, p. 5345-5378.

BERG, A. M. *et al.* Autonomic neuropathy in AL (primary) amyloidosis and its effect on survival. **Amyloi**. p. 39-46, 1994.

BERNARDI, L. *et al.* Widespread cardiovascular autonomic dysfunction in primary amyloidosis: does spontaneous hyperventilation have a compensatory role against postural hypotension? **Heart**, v. 88, n. 6, p. 615-21, Dec 2002.

BIGGER, J. T. *et al.* Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. **Am J Cardiol**, v. 69, n. 9, p. 891-8, Apr 1992.

BITTENCOURT, P. L. *et al.* Results of liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy type I in Brazil. **Liver Transpl**, v. 8, n. 1, p. 34-9, Jan 2002.

BROWN, T. E. *et al.* Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. **J Appl Physiol (1985)**, v. 75, n. 5, p. 2310-7, Nov 1993.

CARNEIRO, E. F. **O eletrocardiograma**. Rio de Janeiro: Atheneu, 1986.

CARVALHO, M. J. *et al.* Diurnal blood pressure variation in progressive autonomic failure. **Hypertension**, v. 35, n. 4, p. 892-7, Apr 2000.

CEPARM. **O CEPARM. 2013**. Disponível em: < <http://www.ceparm.com> >. Acesso em: 14 ago. 2013.

CERQUEIRA, M. D. *et al.* Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart a statement for healthcare professionals from the cardiac imaging committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. **Circulation**, v. 105, n. 4, p. 539-542, 2002.

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

_____. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. **Neurology**, v. 79, n. 8, p. 785-92, Aug 2012.

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

CONNORS, L. H. *et al.* Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. **Amyloid**, v. 10, n. 3, p. 160-84, Sep 2003.

COUTINHO, C. A. *et al.* Early detection of sympathetic myocardial denervation in patients with familial amyloid polyneuropathy type I. **Rev Port Cardiol**, v. 23, n. 2, p. 201-11, Feb 2004.

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

DAY, C. P.; MCCOMB, J. M.; CAMPBELL, R. W. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. **Br Heart J**, v. 63, n. 6, p. 342-4, Jun 1990.

DELAHAYE, N. *et al.* Myocardial muscarinic receptor upregulation and normal response to isoproterenol in denervated hearts by familial amyloid polyneuropathy. **Circulation**, v. 104, n. 24, p. 2911-6, Dec 2001..

DENIER, C. *et al.* A brief compound test for assessment of autonomic and sensory-motor dysfunction in familial amyloid polyneuropathy. **J Neurol**, v. 254, n. 12, p. 1684-8, Dec 2007.

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

_____. Progression of Ventricular Wall Thickening After Liver Transplantation for Familial Amyloidosis 1. **Transplantation**, v. 64, n. 1, p. 74-80, 1997.

ECKBERG, D. L. Parasympathetic cardiovascular control in human disease: a critical review of methods and results. **Am J Physiol**, v. 239, n. 5, p. H581-93, Nov 1980.

ERIKSSON, P. *et al.* Cardiac arrhythmias in familial amyloid polyneuropathy during anaesthesia. **Acta Anaesthesiol Scand**, v. 30, n. 4, p. 317-20, May 1986.

EWING, John A. Detecting alcoholism: the CAGE questionnaire. **Jama**, v. 252, n. 14, p. 1905-1907, 1984.

FALK, R. H. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. **Circulation**, v. 112, n. 13, p. 2047-60, Sep 2005.

FALK, R. H.; COMENZO, R. L.; SKINNER, M. The systemic amyloidoses. **N Engl J Med**, v. 337, n. 13, p. 898-909, Sep 1997.

FALK, R. H.; RUBINOW, A.; COHEN, A. S. Cardiac arrhythmias in systemic amyloidosis: correlation with echocardiographic abnormalities. **J Am Coll Cardiol**, v. 3, n. 1, p. 107-13, Jan 1984.

FONSECA, C. *et al.* QT Dispersion in Familial Amyloidotic Polyneuropathy-Portuguese Type. **Eur. Heart J.**, v.15, suppl. p. 390, 1994.

FREEMAN, R. Autonomic peripheral neuropathy. **Lancet**, v. 365, n. 9466, p. 1259-70, 2005 Apr 2-8 2005.

FREITAS, J. *et al.* Hemodynamic, autonomic and neurohormonal behaviour of familial amyloidotic polyneuropathy and neurally mediated syncope patients during supine and orthostatic stress. **Int J Cardiol**, v. 116, n. 2, p. 242-8, Mar 2007.

GARCÍA-PAVÍA, P.; TOMÉ-ESTEBAN, M. T.; RAPEZZI, C. [Amyloidosis. Also a heart disease]. **Rev Esp Cardiol**, v. 64, n. 9, p. 797-808, Sep 2011.

GERTZ, M. A. *et al.* Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th

International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. **Am J Hematol**, v. 79, n. 4, p. 319-28, Aug 2005..

GLAUDEMANS, A. W. *et al.* Nuclear imaging in cardiac amyloidosis. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, v. 36, n. 4, p. 702-14, Apr 2009.

GOMES, M. D. M. Corino de Andrade. In memoriam. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 63, n. 4, p. 1113-1114, 2005.

_____. Amiloidose familiar por transtirretina TTR Val30Met e os primórdios do Centro de Estudos de Paramiloidose Antonio Rodrigues de Mello
Principles of the Familial transthyretin amyloidosis TTR Val30Met and the beginning of the Paramyloidosis Center of Antonio Rodrigues de Mello. **Rev. bras. neurol**, v. 47, n. 2, 08 2011.

GOMES, M. D. M.; FREITAS, M. R. G. D.; CAVALCANTI, J. L. D. S. Homenagem - Antonio Rodrigues de Mello (Campinas, 11.01.1911 - Rio de Janeiro, 08.07.1988). **Rev. bras. neurol**, v. 46, n. 4, 12 2010.

GRUPI, C.J.; ARCÊNCIO, S.R. Aplicações Clínicas do Eletrocardiograma nas Disautonomias. **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo**, v.9, n. 3, p.429-440, Mai/Jun 1999.

GUTIERREZ, P. S. *et al.* Características clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas na amiloidose cardíaca significativa detectada apenas à necrópsia: comparação com casos diagnosticados em vida.
Clinical, electrocardiographic and echocardiographic findings in significant cardiac amyloidosis detected only at necropsy: comparison with cases diagnosed in life. **Arq. bras. cardiol**, v. 90, n. 3, p. 211-216, 03 2008.

HIGHAM, P. D.; CAMPBELL, R. W. QT dispersion. **Br Heart J**, v. 71, n. 6, p. 508-10, Jun 1994.

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

HÖRNSTEN, R. *et al.* Ventricular late potentials in familial amyloidotic polyneuropathy. **J Electrocardiol**, v. 39, n. 1, p. 57-62, Jan 2006..

KATO-MOTOZAKI, Y. *et al.* Epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in Japan: Identification of a novel endemic focus. **J Neurol Sci**, v. 270, n. 1-2, p. 133-40, Jul 2008.

KINOSHITA, O. *et al.* Heart rate variability in patients with familial amyloid polyneuropathy. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 20, n. 12 Pt 1, p. 2949-53, Dec 1997.

LIN, G.; DISPENZIERI, A.; BRADY, P. A. Successful termination of a ventricular arrhythmia by implantable cardioverter defibrillator therapy in a patient with cardiac amyloidosis: insight into mechanisms of sudden death. **Eur Heart J**, v. 31, n. 12, p. 1538, Jun 2010.

- LIN, G. *et al.* Implantable cardioverter defibrillators in patients with cardiac amyloidosis. **J Cardiovasc Electrophysiol**, v. 24, n. 7, p. 793-8, Jul 2013..
- LUIZ, R. R. *et al.* Assessment of agreement of a quantitative variable: a new graphical approach. **J. Clin Epidemiol**. v. 56, p. 963-967, 2003.
- MAGLIONICO, G. *et al.* QT dispersion as predictor of cardiac amyloidosis involvement. **Nephrol Dial Transplant**, v. 20, p. V110-V111, Jun 2005.
- MURTAGH, B. *et al.* Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. **Am J Cardiol**, v. 95, n. 4, p. 535-7, Feb 2005.
- MYERBURG, R. J. *et al.* A biological approach to sudden cardiac death: structure, function and cause. **Am J Cardiol**, v. 63, n. 20, p. 1512-6, Jun 1989.
- NAGUEH S.F. *et al.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**. v. 22, n. 2, p. 107-133, 2009.
- NAMDAR, M. *et al.* Value of electrocardiogram in the differentiation of hypertensive heart disease, hypertrophic cardiomyopathy, aortic stenosis, amyloidosis, and Fabry disease. **Am J Cardiol**, v. 109, n. 4, p. 587-93, Feb 2012.
- NUSSINOVITCH, N. *et al.* QT dispersion in uncomplicated familial Mediterranean fever. **Clin Rheumatol**, v. 29, n. 12, p. 1353-6, Dec 2010.
- NUSSINOVITCH, U. *et al.* QT interval variability in familial Mediterranean fever: a study in colchicine-responsive and colchicine-resistant patients. **Clin Rheumatol**, v. 31, n. 5, p. 795-9, May 2012.
- _____. QT dispersion in amyloidosis due to familial Mediterranean fever. **Rheumatol Int**, v. 32, n. 7, p. 1945-1948, Jul 2012.
- O'DONNELL, E. *et al.* Electrocardiographic findings in transthyretin-related cardiac amyloidosis. **J Am Coll Cardiol**, v. 61, n. 10, p. E1236-E1236, Mar 12 2013.
- OLSSON, M. *et al.* A possible role for miRNA silencing in disease phenotype variation in Swedish transthyretin V30M carriers. **BMC Med Genet**, v. 11, p. 130, 2010.
- OLRY, Annie; AYMÉ, S. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. **Orphanet report series: rare diseases collection**, 2012.
- PARTHENAKIS, F. I. *et al.* QT interval in cardiac amyloidosis. **Clin Cardiol**, v. 19, n. 1, p. 51-4, Jan 1996.
- PETTERSSON, T.; KONTTINEN, Y. T. Amyloidosis-recent developments. **Semin Arthritis Rheum**, v. 39, n. 5, p. 356-68, Apr 2010.
- PLANTÉ-BORDENEUVE, V. *et al.* Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP). **Neurology**, v. 69, n. 7, p. 693-8, Aug 2007.

QUINTAS, A. *et al.* Tetramer Dissociation and Monomer Partial Unfolding Precedes Protofibril Formation in Amyloidogenic Transthyretin Variants. **J Biol Chem**, v. 276, n. 29, p. 27207-27213, 2001

RAHMAN, J. E. *et al.* Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. **J Am Coll Cardiol**, v. 43, n. 3, p. 410-5, Feb 2004.

RAPEZZI, C. *et al.* Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. **Circulation**, v. 120, n. 13, p. 1203-12, Sep 2009.

_____. Phenotypic and genotypic heterogeneity in transthyretin-related cardiac amyloidosis: Towards tailoring of therapeutic strategies? **Amyloid J Prot Fold Disord**, v. 13, n. 3, p. 143-153, Sep 2006.

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

ROSE, G.A.; BLACKBURN, H. Cardiovascular Survey Methods. **World Health Organization Monograph Series 56**: 1-188, 1982.

SARAIVA, M. J. Sporadic cases of hereditary systemic amyloidosis. **N Engl J Med**, v. 346, n. 23, p. 1818-9, Jun. 2002.

SELDIN, D. C. *et al.* Amyloidotic cardiomyopathy: multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. **Heart Fail Clin**, v. 7, n. 3, p. 385-93, Jul. 2011.

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

SIQUEIRA-FILHO A.G. *et al.* M-mode and two-dimensional echocardiographic features in cardiac amyloidosis. **Circulation**, v. 63, n. 1, p. 188-196, jan. 1981.

SOARES, M. L. *et al.* Susceptibility and modifier genes in Portuguese transthyretin V30M amyloid polyneuropathy: complexity in a single-gene disease. **Hum Mol Genet**, v. 14, n. 4, p. 543-53, Feb. 2005.

STEIN, P. K. *et al.* Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. **Am Heart J**, v. 127, n. 5, p. 1376-81, May 1994.

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

SURI, A. *et al.* Cardiac amyloid by cardiovascular magnetic resonance. **Heart**, v. 93, n. 12, p. 1496, Dec. 2007.

TAKAHASHI, K. *et al.* Familial amyloidotic polyneuropathy type 1 in Kumamoto, Japan: a clinicopathologic, histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural study. **Hum Pathol**, v. 22, n. 6, p. 519-27, Jun. 1991.

TALLGREN, M. *et al.* Intraoperative death in cardiac amyloidosis with increased QT dispersion in the electrocardiogram. **Anesth Analg**, v. 80, n. 6, p. 1233-5, Jun. 1995.

TANAKA, M. *et al.* Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphic assessment of myocardial sympathetic innervation in patients with familial amyloid polyneuropathy. **J Am Coll Cardiol**, v. 29, n. 1, p. 168-74, Jan. 1997.

TRIKAS, A. *et al.* Comparison of usefulness between exercise capacity and echocardiographic indexes of left ventricular function in cardiac amyloidosis. **Am J Cardiol**, v. 84, n. 9, p. 1049-54, Nov 1999.

APÊNDICE A



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO
SERVIÇO DE CARDIOLOGIA
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
AVALIAÇÃO DO COMPROMETIMENTO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES
COM POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR TIPO I

NOME DO PACIENTE:

O Sr(a) está sendo convidado a participar de um estudo sobre a avaliação da função do coração e verificação do acometimento ou não desse órgão. Este estudo poderá contribuir no sentido de conhecer a história natural do acometimento do coração nesta doença, incluindo aqueles que não têm efetivamente estabelecido a doença, mas apenas a possibilidade de vir a tê-la.

Esse estudo será realizado nos Serviços de Neurologia e Cardiologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro. O Sr(a) será solicitado a comparecer no período da manhã ou da tarde, em um horário previamente agendado, que vai das 8 a 12 horas ou 13 as 17horas, da segunda a sexta feira. A avaliação clínica tem a duração de aproximadamente uma hora e meia.

Caso concorde voluntariamente em participar desse projeto, será solicitado a responder algumas perguntas sobre seus dados pessoais e história clínica, a exemplo de nome, idade, sexo, naturalidade, idade de início de sintomas, história médica anterior, quais sintomas estão presentes, mas se achar necessário, o Sr (a) tem o direito de recusar a responder qualquer pergunta que o (a) deixe constrangido(a). O Sr (a) será pesado (a), serão medidas sua circunferência abdominal , sua pressão arterial e frequência cardíaca. Estas últimas serão medidas nas posições deitada e em pé (após pelo menos três minutos nessa posição). Então, serão realizados exame cardíaco e pulmonar, avaliação do abdome e membros inferiores (pernas). Depois será realizado seu eletrocardiograma.

Também serão realizados os seguintes exames: radiografia simples de tórax, ecocardiograma, registro contínuo do eletrocardiograma por 24 horas (exame este denominado Holter) e um exame que avalia a frequência cardíaca, o eletrocardiograma e a pressão arterial em uma “cama” reclinável em diferentes posições (este exame se chama *tilt test*).

O teste “na cama reclinável” será realizado no Serviço de Cardiologia com supervisão de um médico cardiologista e com duração de poucos minutos. Pode haver sensação de desmaio, tontura e fraqueza em alguns casos durante a realização do exame. Estes sintomas, caso ocorram, são passageiros de muito curta duração sem conseqüências maiores. Tal risco será avaliado a partir da avaliação médica inicial associada a exames eletrocardiográficos e de imagem cardíaca, exames estes isentos de reações indesejáveis.

O ecocardiograma é um exame de ultra-sonografia em que seu coração é visualizado em um monitor. Permite ver as estruturas do coração e sua função.

O registro contínuo do eletrocardiograma por 24 horas é um exame em que um aparelho irá registrar seu eletrocardiograma por 24 horas. Assim, se houver em algum momento do dia alguma alteração do seu ritmo cardíaco, mesmo sem o sr(a) sentir nada, será registrada.

O Sr(a) tem como benefício, ao participar desse estudo, o fato de ser submetido a avaliação cardíaca especializada, realizando exames complementares que permitirão verificar se há alguma alteração no seu coração decorrente da Polineuropatia Amiloidótica Familiar tipo I. Se for necessário, será encaminhado para tratamento específico da sua condição clínica.

Em qualquer etapa do estudo poderá ter acesso ao profissional responsável através do telefone (21) 81113762 ou do e-mail marciaqueiroz31@yahoo.com.br. Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - HUCFF-UFRJ- Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco n°255- Cidade Universitária- Ilha do Fundão- Sala 01D-46/1° andar- pelo telefone 25622480, de segunda a sexta feira, das 8 as 15 horas, ou através do e-mail cep@hucff.ufrj.br.

O Sr (a) terá a garantia da liberdade de retirar o seu consentimento a qualquer momento, sem qualquer prejuízo à continuidade do seu tratamento na Instituição.

Todas as informações recebidas ou obtidas em exames e observações pelo pesquisador em relação a dados pessoais serão confidenciais e serão utilizados apenas para fins propostos nesse protocolo de pesquisa. Suas informações serão sempre mantidas em sigilo. Isso significa que seu nome nunca será revelado e o Sr (a) será sempre identificado por um número e três letras, suas iniciais, em todos os relatórios ou publicações que possam ser produzidos a partir desta pesquisa.

Não haverá despesa pessoal referente aos procedimentos, porque essas etapas do estudo, já fazem parte da rotina de atendimento ambulatorial em pacientes portadores dessa doença, assim como não há remuneração para qualquer fase da avaliação, visto que não há agente financiador dessa pesquisa.

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

Eu discuti com a Dra Márcia Cavalcanti de Campos Queiroz sobre a minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar desse estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou prejuízos e sem a perda de atendimento nessa Instituição ou de qualquer benefício que eu possa ter adquirido. Eu receberei uma cópia desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e outra ficará com a pesquisadora responsável por essa pesquisa. Além disso, estou ciente de que eu (ou meu representante legal) e a pesquisadora responsável deveremos rubricar todas as folhas desse TCLE e assinar a última página.

Nome do Representante Legal

Data ___/___/___

Assinatura do Representante Legal

Nome do Representante Legal

Data ___/___/___

Assinatura do Representante Legal

Nome do Pesquisador Responsável

Data ___/___/___

Assinatura do Pesquisador Responsável

APÊNDICE B

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

IDENTIFICAÇÃO

01-Nome :

02- N° Prontuário |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

03- Data de Nascimento |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

04-Etnia

|_|

(1) Não branca (2) Branca

05- Sexo

|_|

(1) Masculino (2)Feminino

06-Naturalidade:

07-Data da Avaliação Inicial

|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

08-Endereço:

09-Telefone 1: Telefone 2:

10-Data do diagnóstico da mutação da Transtirretina: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

11-Escore de Comprometimento Neurológico |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

0- Ausência de alteração periférica

I- Alteração sensorial nos membros sem distúrbio motor

II- Dificuldade em caminhar sem necessidade de apoio

IIIa- Necessidade de um ponto de apoio (muleta ou bengala) para caminhar

IIIb- Necessidade de dois pontos de apoio(duas muletas, por exemplo)

IV- Requerimento de cadeira de rodas ou confinamento ao leito.

* HISTÓRIA CLÍNICA RELEVANTE

12-Diagnóstico de Insuficiência Cardíaca Esquerda (escore clínico >3) |_|_|

(1)-Sim (2)-Não (3) Ignora

Dispneia / dificuldade de respirar:

-caminhando depressa no plano ou em aclave leve: **1**

-em passo usual no plano: **1**

- obrigado a parar por falta de ar, caminhando no plano, passo normal: **2**
- obrigado a parar por falta de ar, ao caminhar 100 m no plano: **2**

Frequência cardíaca: 91 a 110 bpm: **1**

> 110 bpm: **2**

Estertores nas bases pulmonares: **1**

Estertores nas bases e ápices pulmonares: **2**

Pressão venosa jugular aumentada isolada: **1**

Pressão venosa jugular aumentada associada a edema: **2**

Pressão venosa jugular aumentada associada a hepatomegalia: **2**

Distensão dos vasos dos lobos superiores no Rx de Tórax: **1**

Edema intersticial pulmonar: **2**

Edema intersticial pulmonar + derrame pleural: **2**

13- Classe Funcional da NYHA |__|

(1) Classe I (2) Classe II (3) Classe III (4) Classe IV

*DOENÇAS ASSOCIADAS NÃO CARDÍACAS

(1)-Sim

(2)-Não

14-Diabetes |__|

15-Disfunção Respiratória |__|

16-Doença coronariana |__|

17-Insuficiência Renal Crônica |__|

18-Doença vascular cerebral |__|

19-Câncer |__|

20-Hipertensão |__|

21-Outros |__|

* HÁBITOS

22- Tabagismo |__|

(1)-Sim

(2)-Não

23-Alcoolismo Crônico (presença de duas ou mais respostas positivas) |__|

(1)-Sim

(2)-Não

-Se alguma vez sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida ou parar de beber.

- Se as pessoas o aborrecem porque criticam o seu modo de beber.
- Se se sente culpado pela maneira com que costuma beber.
- Se costuma beber pela manhã para diminuir o nervosismo ou ressaca.

* ESCOLARIDADE

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

*ALTERAÇÕES NO ECG DE REPOUSO CONVENCIONAL

- (1)-Sim (2)-Não

- 25-Normal
- 26-Bradycardia sinusal < 50bpm ou pausa sinusal > 3,0 seg
- 27-BAV 1º grau
- 28-Distúrbio condução AV (2º e/ou 3º grau)
- 29-Alterações de ST-T
- 30-Baixa voltagem
- 31-Fibrilação Atrial
- 32-Extra-SístolesVentriculares
- 33-BRE
- 34-Área Eletricamente Inativa (Q > 40ms em 2 derivações contínuas)
- a) anterior (b) inferior (c) posterior (d) lateral (e) antero-lateral
- 35-BRD
- 36-HBAE
- 37-Marcapasso
- 38-Dispersão do QT

***ELETROCARDIOGRAFIA DINÂMICA (HOLTER)**

(1) Sim (2) Não

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

(1)-Sim (2)-Não

61-Normal |_|_|

62-Evidência de anormalidade contrátil segmentar |_|_|

(a) anterior (b) inferior (c) posterior (d) lateral (e) apical

63-Alteração de contratilidade difusa |_|_|

64-Disfunção sistólica de VE leve |_|_|

65-Disfunção sistólica de VE moderada |_|_|

66-Disfunção sistólica de VE grave |_|_|

67-Diâmetro da aorta mm |_|_|

68-Diâmetro do átrio esquerdo mm |_|_|

69-SIV mm |_|_|

70-PP mm |_|_|

71-Diâmetro diastólico de VE mm |_|_|

72-Diâmetro sistólico de VE mm |_|_|

73-FEVE % Teichholz |_|_|

74-Velocidade sistólica do anel mitral lateral |_|_|

75- Velocidade sistólica do anel mitral septal |_|_|

76-Disfunção Diastólica |_|_|

(a) Ausente (b) Padrão de Déficit de Relaxamento (c) Padrão Restritivo Reversível (d)-Padrão Restritivo fixo (e) Padrão pseudonormal

77- Onda E |_|_|

78- Onda A |_|_|

79- Onda E' anel lateral |_|_|

80- Onda A' anel lateral |_|_|

81-Onda E' anel septal |_|_|

82- Onda A'anel septal |_|_|

83- Velocidade da onda S |_|_|

84- Velocidade da onda D |_|_|

85- Velocidade da onda A |_|_|

86-Duração da onda A |_|_|

87- PSAP |_|_|

88- Espessamento Valvar |_|

89- Espessamento do septo interatrial |_|

90- Aumento de ecogenicidade miocárdica |_|

* TESTE *TILT*

91- Repouso AF |_|_|

92- Repouso BF/AF |_|_|

93- ASR AF |_|_|

94- ASR BF/AF |_|_|

95- Inc AF |_|_|

96- Inc BF/AF |_|_|

ANEXO

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ)



PROJETO DE PESQUISA

Título: Avaliação do Comprometimento Cardiovascular em Pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar Tipo I

Área Temática:

Área 9. A critério do CEP.

Versão: 3

CAAE: 03411512.0.0000.5257

Pesquisador: MARCIA CAVALCANTI DE CAMPOS QUEIROZ

Instituição: FACULDADE DE MEDICINA - UFRJ
(FM/UFRJ)

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 115.136

Data da Relatoria: 18/10/2012

Apresentação do Projeto:

Protocolo 098-12 do grupo III. Respostas recebidas em 30.9. Consta os seguintes documentos: 1) Carta resposta; e 2) Nova versão do TCLE.

Objetivo da Pesquisa:

Ver parecer nº110.412

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Ver parecer nº110.412

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ver parecer nº110.412

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Ver parecer nº110.412

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Resposta as pendências

1. O cronograma ainda necessita de adequações. A data de início de recrutamento expirou.
Resposta: Cronograma refeito no sistema Plataforma Brasil com nova data de início do recrutamento.
Análise: Pendência atendida.

2. No TCLE:

a) Algumas palavras e expressões ainda são de difícil compreensão (comprometimento; I Holter (eletrocardiograma dinâmico contínuo); teste Tilt; assintomáticas; detectar).

Resposta: Os seguintes termos foram retirados: COMPROMETIMENTO, DIAGNÓSTICO GENÉTICO, AFERIDAS, AUSCULTA, VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA, ASSINTOMÁTICAS e DETECTAR. Os termos TESTE TILT e HOLTER foram explicados, conforme consta no 4º parágrafo da página 1 do novo TCLE. Análise: Pendência atendida.

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

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ)



Resposta as pendências

1. O cronograma ainda necessita de adequações. A data de início de recrutamento expirou.

Resposta: Cronograma refeito no sistema Plataforma Brasil com nova data de início do recrutamento.

Análise: Pendência atendida.

2. No TCLE:

a) Algumas palavras e expressões ainda são de difícil compreensão (comprometimento; Holter (eletrocardiograma dinâmico contínuo); teste Tilt; assintomáticas; detectar).

Resposta: Os seguintes termos foram retirados: COMPROMETIMENTO, DIAGNÓSTICO GENÉTICO, AFERIDAS, AUSCULTA, VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA, ASSINTOMÁTICAS e DETECTAR. Os termos TESTE TILT e HOLTER foram explicados, conforme consta no 4º parágrafo da página 1 do novo TCLE. Análise: Pendência atendida.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 04 de Outubro de 2012

Assinado por:
Carlos Alberto Guimarães
(Coordenador)