



CURSO DE MEDICINA

BRUNO FERNANDES DE BARROS SOCORRO

**PREVALÊNCIA DA SÍNDROME DO TÚNEL DO CARPO EM PACIENTES COM
AMILOIDOSE POR TRANSTIRRETINA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

SALVADOR - BA

2023

BRUNO FERNANDES DE BARROS SOCORRO

**PREVALÊNCIA DA SÍNDROME DO TÚNEL DO CARPO EM PACIENTES COM
AMILOIDOSE POR TRANSTIRRETINA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano de Medicina.

Orientador: Tonnison de Oliveira Silva

SALVADOR – BA

2023

RESUMO

INTRODUÇÃO: A amiloidose é uma doença sistêmica caracterizada pela deposição extracelular de fibrilas proteicas insolúveis. A amiloidose associada a proteína transtirretina, cujo tipo mais comum é a forma selvagem da doença (ATTRwt), seguida de sua apresentação familiar (ATTRh), pode manifestar-se de diversas formas, gerando sintomas neuropáticos, como a síndrome do túnel do carpo. Caracterizada pela compressão do nervo mediano ao nível do túnel do carpo, a STC pode preceder em alguns anos o diagnóstico da amiloidose. Assim, faz-se necessário o estudo da prevalência da STC em pacientes com amiloidose, visando um tratamento mais precoce e eficaz, além da prevenção de complicações graves associadas à amiloidose. **OBJETIVO:** Descrever a prevalência da síndrome do túnel do carpo em pacientes com amiloidose por transtirretina. **MÉTODOS:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura realizada através das bases de dados Público/editora MEDLINE (PubMed), Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO), utilizando os descritores “Neuropatias Amiloides Familiares”, “Síndrome do Túnel Carpal”, “Amiloidose Familiar”, “Amiloidose”. Foram incluídos estudos observacionais de coorte, corte transversal e caso-controle em português, inglês e espanhol publicados no período de 2007 a 2022, que possuísem relação com síndrome do túnel do carpo e amiloidose. Análise para avaliação da qualidade metodológica foi realizada através do método do Instituto Joanna Briggs (JBI). **RESULTADOS:** Foram selecionados 1197 artigos. Apenas 5 foram escolhidos. Destes, todos estudos demonstraram uma associação positiva em relação a síndrome do túnel do carpo e amiloidose por transtirretina de ambos os tipos, com uma prevalência de 16,1%. Dentre os 5 selecionados, 3 estudos apresentaram a diferença em anos entre o diagnóstico da STC e amiloidose, que variou de 5 a 11 anos. **CONCLUSÃO:** Conclui-se que a síndrome do túnel do carpo possui uma associação positiva em relação a prevalência nos pacientes com amiloidose por transtirretina, estando presente em diversos indivíduos. Ademais, observou-se que a STC se manifesta precocemente e, em muitos casos, surge como primeiro sintoma da doença amiloide. Assim, é necessário um cuidado singular frente ao paciente com quadro sugestivo de amiloidose, com o intuito de evitar maiores complicações, além de promover uma melhor qualidade de vida ao indivíduo.

Palavras-Chave: Amiloidose hereditária, Transtirretina, Síndrome do túnel do carpo

ABSTRACT

INTRODUCTION: Amyloidosis is a systemic disease characterized by extracellular deposition of insoluble protein fibrils. Amyloidosis associated with transthyretin protein, whose most common type is the wild-type form of the disease (ATTRwt), followed by its familial presentation (hATTR), can manifest itself in different ways, generating neuropathic symptoms, such as carpal tunnel syndrome. Characterized by median nerve overload at the level of the carpal tunnel, CTS may precede the diagnosis of amyloidosis by a few years. Thus, it is necessary to study the prevalence of CTS in patients with amyloidosis, aiming at earlier and more effective treatment, in addition to preventing serious complications associated with amyloidosis. **OBJECTIVE:** To describe the prevalence of carpal tunnel syndrome in patients with transthyretin amyloidosis. **METHODS:** This is a systematic review of the literature carried out using the Public/publisher MEDLINE (PubMed), Regional Portal of the Virtual Health Library (VHL) and Online Scientific Electronic Library (SciELO) databases, using the descriptors “Amyloid neuropathies Familial”, “Carpal Tunnel Syndrome”, “Family Amyloidosis”, “Amyloidosis”. Observational cohort, cross-sectional and case-control studies in Portuguese, English and Spanish published between 2007 and 2022, which were related to carpal tunnel syndrome and amyloidosis, were included. Analysis to assess methodological quality was performed using the Joanna Briggs Institute (JBI) method. **RESULTS:** 1197 articles were selected. Only 5 were chosen. Of these, all studies created a positive association regarding carpal tunnel syndrome and transthyretin amyloidosis of both types, with a prevalence of 16.1%. Among the 5 selected, 3 studies showed a difference in years between the diagnosis of CTS and amyloidosis, which ranged from 5 to 11 years. **CONCLUSION:** It is concluded that carpal tunnel syndrome has a positive association regarding prevalence in patients with transthyretin amyloidosis, being present in several individuals. Furthermore, it has been observed that CTS manifests itself early and, in many cases, appears as the first symptom of amyloid disease. Thus, special care is required when dealing with a patient with a condition suggestive of amyloidosis, to avoid further complications, in addition to promoting a better quality of life for the individual.

Keywords: Hereditary amyloidosis, Transthyretin, Carpal tunnel syndrome

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	5
2. OBJETIVOS	7
3. REVISÃO DE LITERATURA	8
4. MÉTODO	11
5. RESULTADOS	13
6. DISCUSSÃO	17
7. CONCLUSÃO	20
8. REFERÊNCIAS	21
9. APÊNDICE	24

1. INTRODUÇÃO

A amiloidose consiste em um grupo de condições que são caracterizadas por uma deposição extracelular de fibrilas insolúveis compostas por proteínas com dobramento errôneo, que se agregam podendo gerar doença¹⁻⁴. Esses aglomerados amiloides podem se depositar em diversos tecidos e órgãos do corpo humano, gerando sintomas sistêmicos e/ou localizados³. A amiloidose é caracteristicamente uma doença de depósito no espaço intersticial, que tem como fisiopatologia inicial uma modificação na estrutura do órgão acometido, podendo levar à uma perda progressiva de sua função^{3,4}.

Existem mais de trinta proteínas potencialmente amiloidogênicas, ou seja, capazes de gerar doença⁷. Todavia, neste estudo será abordado a amiloidose causada pela deposição no espaço extracelular da proteína transtirretina (TTR), tanto em sua forma selvagem (ATTRwt), quanto em sua forma hereditária ou familiar (ATTRh)⁴. A amiloidose familiar é causada por um gene autossômico dominante que codifica uma proteína sanguínea mutada, muito propensa à aglomeração^{5,6}. Já foram descritas mais de 130 mutações patogênicas relacionadas a proteína TTR^{5,6}. Esta proteína anômala, quando depositada no sistema cardiovascular, é classicamente relacionada as manifestações cardíacas de bloqueios, arritmias e insuficiência cardíaca^{8-10,17}. Quando ela se deposita no sistema nervoso periférico, apresenta-se na forma de uma Polineuropatia amiloidótica e, por ter uma herança familiar, é conhecida como Polineuropatia amiloidótica familiar (PAF), podendo estar associada ou não à síndrome do túnel do carpo (STC)⁴⁻⁷.

Na literatura, há um grande número relatos de pacientes com a forma cardíaca da doença, conhecida como Cardiomiopatia amiloidótica familiar (CAF), que apresentam o quadro de polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) associado^{5,8,9}.

A forma selvagem da doença (ATTRwt), anteriormente conhecida como senil, tem um tropismo direcionado ao sistema cardiovascular, poucas vezes envolvendo o sistema nervoso periférico^{2,4,6,17}. O que pode ocorrer, é a presença de sinais e sintomas ou histórico de síndrome do túnel do carpo também nestes doentes^{5,9,10}.

A STC, por sua vez, é definida pela compressão do nervo mediano em um local específico do punho (o túnel do carpo), gerando dor e/ou parestesia ao longo do seu

trajeto¹¹. A compressão do nervo pode ocorrer por diversas causas intrínsecas e extrínsecas, sendo a deposição amiloide uma das possíveis etiologias^{4,7,10}. O diagnóstico é clínico, com história e exame físico sugestivo, mas deve ser confirmado utilizando alguns exames complementares, como: eletroneuromiografia e ultrassonografia do punho acometido^{7,11}.

Em virtude de uma maior conscientização/conhecimento a respeito da amiloidose entre os profissionais de saúde, além da maior disponibilização de testes genéticos em diversas regiões, o número de diagnósticos da amiloidose hereditária tende a um aumento significativo. Nesse contexto, com a ampliação do número de novos casos e com o intuito de melhorar o prognóstico dos pacientes, torna-se necessário o desenvolvimento de estudos na área, principalmente em relação aos principais sintomas iniciais, como a síndrome do túnel do carpo. Todavia, ainda é escasso o número de trabalhos que pesquisam a forma hereditária como causadora da compressão do nervo mediano. Ademais, nos estudos que analisam as possíveis etiologias da STC, poucos concedem devida relevância para a amiloidose. Nesse cenário, justifica-se ampliar a investigação a respeito do tema para promover um maior conhecimento científico, diagnóstico precoce e instituição de um possível tratamento. Além disso, é sabido que a STC precede, em alguns anos, o surgimento de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, o que torna o diagnóstico dessa síndrome ainda mais relevante¹².

2. OBJETIVOS

2.2 Geral

- Descrever a prevalência da síndrome do túnel do carpo entre os pacientes com amiloidose por transtirretina.

2.3 Específicos

- Descrever a diferença, em anos, do diagnóstico da síndrome do túnel do carpo e o diagnóstico da amiloidose cardíaca por transtirretina.

3. REVISÃO DE LITERATURA

A palavra “amiloidose”, que vem do latim *amylum* e que significa amido, pois pensava-se inicialmente tratar-se de um carboidrato, foi primeiramente popularizada em 1854 pelo patologista alemão, Rudolph Virchow ao perceber uma anomalia macroscópica^{4,15}. Estudos seguintes evidenciaram a birrefringência dos depósitos amiloides, principalmente quando utilizado, no tecido, o corante vermelho do congo^{4,15}. Atualmente, compreende-se que a amiloidose consiste em uma doença caracterizada pela deposição extracelular de fibrilas proteicas insolúveis e mal dobradas^{1,3,4}.

Apesar de existir uma grande variação de casos entre países, sendo mais comum em alguns países ocidentais com população mais idosa (Portugal, Suécia e Estado Unidos da América), sabe-se que a amiloidose é uma doença sistêmica presente em, praticamente, todos os países, possuindo uma incidência mundial estimada em 5-9 casos por milhão de pacientes ano¹⁻³. Além disso, com o aumento da disponibilidade dos testes genéticos e da conscientização dos profissionais de saúde no que diz respeito a doença, os diagnósticos de amiloidose tendem a crescer, principalmente em regiões consideradas não endêmicas².

Após anos de pesquisas e estudos, já foram descritas cerca de 40 possíveis etiologias associadas à amiloidose, 18 tipos relacionados a acometimentos sistêmicos e 22 formas localizadas da doença^{4,6,12,17}. Anteriormente definida como uma enfermidade rara, sabe-se hoje que se trata de uma patologia pouco frequente, sendo seu tipo mais comum a forma selvagem da doença (ATTRwt), seguida de sua apresentação familiar (ATTRh)^{2,4,6}. O terceiro subtipo de amiloidose, quando se aborda o tema prevalência é a amiloidose primária ou AL que surge em virtude de uma produção exagerada e consequente deposição de fragmentos de cadeia leve de imunoglobulina originada de plasmócitos ou linfócitos B^{12,17-19}.

A amiloidose por transtirretina selvagem (ATTRwt) é então a forma mais comum dessa patologia, tendo como proteína precursora a TTR^{4,6,16,17}. Essa, por sua vez, é uma proteína produzida pelo fígado, retina e plexo coroide responsável pelo transporte fisiológico de tiroxina e vitamina A (retinol)^{4,6,16,17}.

A amiloidose por transtirretina, em sua forma senil ou selvagem (ATTRwt), não ocorre mutação da proteína TTR, já o tipo hereditário (ATTRh), a mutação do gene dessa proteína é a base para o surgimento da enfermidade^{2,4,6}.

A amiloidose familiar está associada a manifestações cardíacas, gastrointestinais, geniturinárias, oculares e neurológicas^{4,6,17,20}. Sabe-se que hoje a síndrome do túnel do carpo pode preceder estas manifestações por 5 a 10 anos^{4,6,17,20}.

A idade de surgimento das manifestações clínicas da forma hereditária varia conforme o tipo de mutação identificada²¹⁻²⁴. Pacientes portadores da mutação Val50Met (de início precoce), podem iniciar seu quadro neurológico entre 30 e 40 anos, já aqueles com mutação Val142Ile, o início dos sintomas ocorrem geralmente por volta dos 60 anos de idade²¹⁻²⁶. Destaca-se, também, uma grande diferença entre sexo e etnias, já que, segundo estudo realizado a incidência foi maior que 90% em pacientes masculinos e brancos²⁵.

O quadro clínico da doença pode se apresentar de inúmeras formas e está intrinsicamente relacionado ao tipo da amiloidose e à quantidade de proteína depositada no tecido^{4,27}. A cardiomiopatia amiloidótica familiar (CAF) é resultado da deposição amiloide nas células musculares do coração, ocasionando variadas repercussões neste órgão^{8,9,27}. Dessa maneira, à medida que as proteínas se depositam no coração, este torna-se rígido, espessado e depois de alguns anos, disfuncionante^{9,10,17}. Instala-se então um quadro conhecido como insuficiência cardíaca inicialmente com fração de ejeção preservada, com edemas de membros inferiores, hepatomegalia, estase de jugulares, crepitações pulmonares e dispneia^{8,9,12}.

A polineuropatia amiloidótica familiar pode manifestar-se através de diferentes padrões, envolvendo neuropatia autonômica e polineuropatia sensitivo motora⁹. A doença afeta, primeiramente, as porções mais distais dos membros inferiores e as fibras finas (pouco mielinizadas), evoluindo para o acometimento das partes proximais e das fibras mais grossas (muito mielinizadas)^{2,17}. Sendo assim, os primeiros sintomas relatados pelos pacientes consistem em disfunção erétil; sintomas neuropáticos (dor e perda da sensibilidade térmica); sintomas gastrointestinais (saciedade precoce, alteração do ritmo intestinal caracterizado por diarreia e constipação, náuseas e vômitos).^{2,17}. À medida que a doença progride, manifesta-se perda da sensibilidade

tátil e vibratória além da instabilidade da marcha e fraqueza dos membros, comprometendo, cada vez mais, os segmentos proximais^{2,17}.

A síndrome do túnel do carpo (STC), caracterizada pela compressão/tração do nervo mediano no punho, apresenta-se, fundamentalmente, por um relato de dor, parestesia e déficit funcional e sensitivo^{7,11,28}. Ainda que a maior parte seja idiopática, há múltiplas etiologias possíveis diante da síndrome do túnel do carpo, sendo a amiloidose hereditária por transtirretina um importante motivo^{6,7,26}. O reconhecimento dos sinais como parte da doença amiloidótica é extremamente importante, visto que o diagnóstico precoce pode evitar a progressão da doença de base¹⁷.

O diagnóstico da amiloidose hereditária por transtirretina, na maior parte dos casos, acontece tardiamente, devido, principalmente, ao raso conhecimento e entendimento sobre a doença por parte dos profissionais de saúde, além da necessidade do diagnóstico através de uma biopsia do tecido alvo^{12,27}. A amiloidose deve ser suspeitada em pacientes com neuropatia sensitivo motora associado ao histórico familiar positivo para amiloidose, episódios de diarreia e constipação, perda de peso não intencional e STC bilateral². Além desses sintomas, pacientes com histórico de cirurgia para síndrome do túnel do carpo, também devem ser examinados à procura da amiloidose^{2,29-31}.

Após suspeita clínica, a confirmação do diagnóstico de amiloidose hereditária por transtirretina deve ser realizado através de uma biópsia de tecidos (coração, nervos, gordura abdominal ou trato gastrointestinal) e pelo sequenciamento do gene TTR^{4,6,16,17,27}. Depósitos amiloides são visualizados com corante vermelho do congo e microscopia polarizada, demonstrando um aspecto birrefringente verde-amarelado^{4,17,27}.

Pacientes que possuem a forma cardíaca da doença devem ser submetidos à variados exames com o propósito de investigar o estágio da doença e o nível de comprometimento do órgão em questão^{4,6,12,27}. Desse modo, a abordagem do indivíduo compreende a realização de eletrocardiograma, ecocardiograma transtorácico; ressonância magnética do coração e cintilografia com pirofosfato^{2,12,17,27}.

4. MÉTODO

O presente estudo foi elaborado seguindo as etapas do formato de revisão sistemática. Para a realização da pergunta central da pesquisa foi aplicada a metodologia PECO, tendo como pergunta investigativa da revisão “Qual a prevalência da síndrome do túnel do carpo em pacientes com amiloidose hereditária por transtirretina?”. O processo de condução do estudo foi elaborado seguindo o protocolo do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)³²

4.1 Critérios de elegibilidade:

Foi considerado como critérios de inclusão os artigos de estudos observacionais de coorte, corte transversal e caso-controle, realizados em humanos, no período de janeiro de 2007 a dezembro 2022, nos idiomas português, inglês e espanhol que possuíssem relação com a síndrome do túnel carpal e amiloidose relacionada a TTR, tanto na sua forma selvagem quanto hereditária. Nos critérios de exclusão foram desconsiderados artigos de revisão sistemática e experimentais de ensaios clínicos randomizados, pesquisas que não realizassem uma observação acerca do tema analisado, artigos que não fosse possível obter acesso ao texto completo, artigos duplicados e/ou com alto risco de viés.

4.2 Fontes de informação:

Os artigos foram identificados através de uma pesquisa nas bases de dados Público/editora MEDLINE (PubMed), Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO). Data da busca: 17/09/2022.

4.3 Estratégia de pesquisa:

Foram utilizados os seguintes descritores do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MESH): “Neuropatias Amiloides Familiares”, “Síndrome do Túnel Carpal”, “Amiloidose Familiar”, “Amiloidose”, juntamente com os operadores booleanos “AND” e “OR”, resultando na estratégia de busca "Neuropatias Amiloides Familiares" AND "Síndrome do Túnel Carpal" OR "Amiloidose Familiar" AND "Síndrome do Túnel Carpal" OR "Amiloidose" AND "Síndrome do Túnel Carpal".

4.4 Processo seletivo:

Foi realizada a leitura completa dos artigos, por dois pesquisadores, de forma independente, sendo incluídos apenas aqueles que analisassem a síndrome do túnel carpal em pacientes com amiloidose por transtirretina e que obedecessem aos critérios de inclusão definidos anteriormente.

4.5 Processo de coleta de dados

Foi utilizado formulário contendo os seguintes dados de cada artigo avaliado: Ano da publicação, título, autores, local de origem do estudo e duração do estudo e as variáveis do estudo descritas no item 4.6.

4.6 Itens de dados

Os estudos devem evidenciar as seguintes variáveis para posterior análise de resultados: Desenho do estudo, número de participantes, sexo, idade, etiologia da amiloidose, proteína mutada, número de pacientes com diagnóstico prévio da síndrome do túnel carpal, tempo entre diagnóstico de STC e diagnóstico da amiloidose e diagnóstico de Síndrome do túnel carpal.

4.7 Estudo de risco de avaliação de viés:

A análise de qualidade metodológica dos estudos foi realizada através do método do Instituto Joanna Briggs (JBI), seguindo para cada artigo o checklist (Apêndice A) designado para cada desenho de estudo, no caso, para coorte. Os trabalhos foram classificados como: baixo risco de viés (acima de 70% de respostas positivas), moderado risco de viés (entre 70 e 50%) e alto risco de viés (menos de 50%), sendo os de alto risco excluídos.

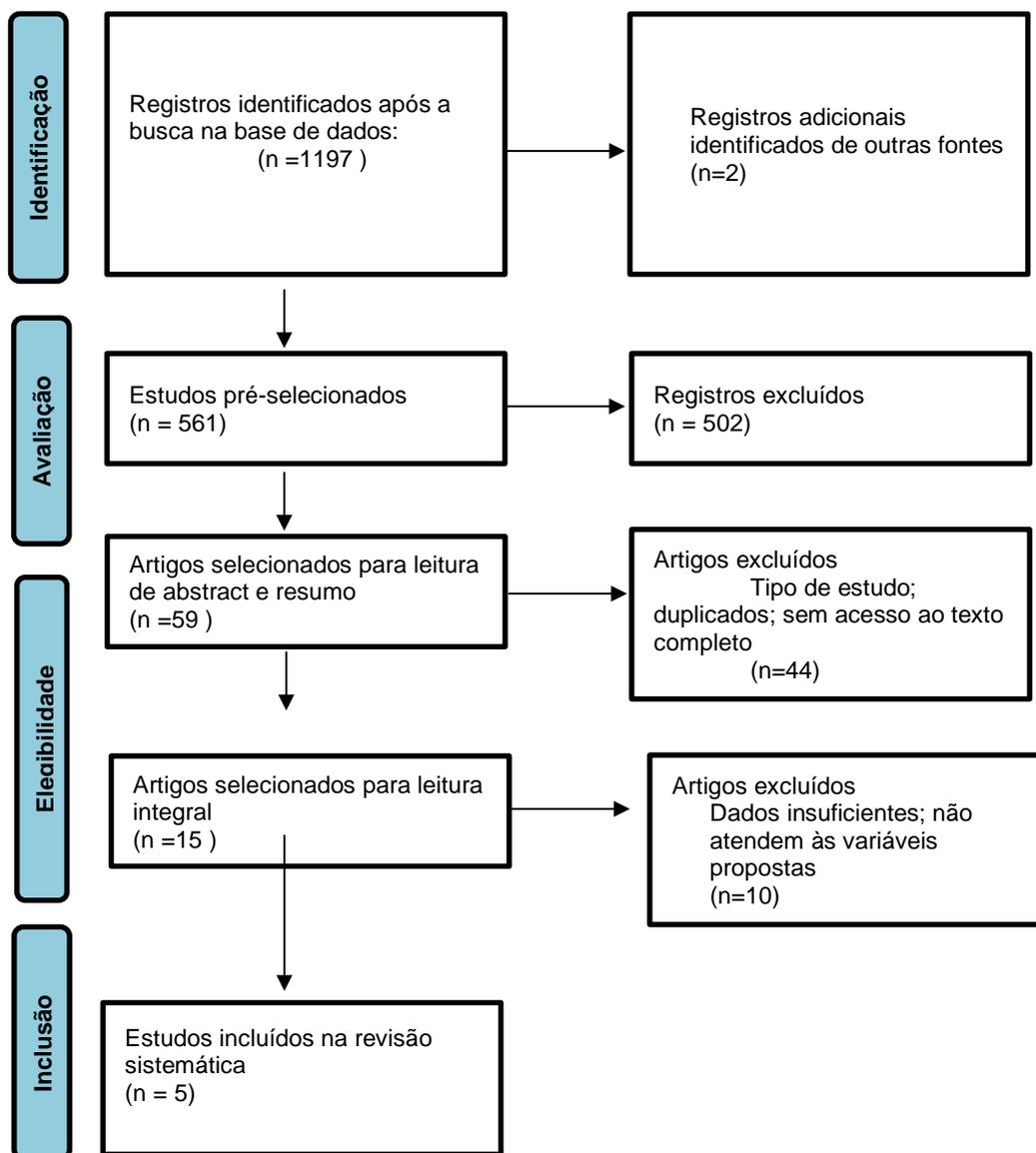
4.8 Síntese dos dados:

Os dados serão apresentados de forma descritiva em tabelas e quadros com destaque às principais variáveis analisadas.

5. RESULTADOS

Um total de 1.197 artigos foram identificados com base na estratégia de pesquisa utilizada, sendo 59 selecionados para leitura do abstract/resumo. Desses, 15 estudos foram eleitos para leitura integral. Após essa etapa, 5 artigos atenderam os critérios de inclusão, sendo escolhidos para compor esta revisão sistemática. (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma das etapas referentes à seleção e inclusão de estudos nas bases de dados (segundo o PRISMA).



No total, foram incluídos, nesse estudo, dados de 1.593 pacientes, sendo que 1.397 possuíam diagnóstico de mutação do gene da transtirretina. O Quadro 1 demonstra as características de cada um dos estudos incluídos na revisão. Como pode ser verificado predominou estudos de coorte e nenhum teve o Brasil como local de origem.

Quadro 1 – Características dos estudos avaliados. Dezembro, 2022. Salvador, Bahia.

Artigo	Título do estudo	Desenho do estudo	Local de origem do estudo	Classificação do viés
33	Carpal tunnel syndrome in cardiac amyloidosis: implications for early diagnosis and prognostic role across the spectrum of aetiologies	Coorte	Itália	Baixo risco
34	Carpal tunnel syndrome and associated symptoms as first manifestation of hATTR amyloidosis	Coorte	Estados Unidos da América	Médio risco
35	Amyloid detection in the transverse carpal ligament of patients with hereditary ATTR V30M amyloidosis and carpal tunnel syndrome	Coorte	Portugal	Médio risco
36	Utility of Neuropathy Screening for Wild-Type Transthyretin Amyloidosis Patients	Coorte	Canadá	Baixo risco
20	Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis	Coorte	Japão	Baixo risco

Legenda: *Dados não foram fornecidos; hATTR: Amiloidose hereditária por transtirretina; ATTR wt: amiloidose por transtirretina tipo selvagem.

A porcentagem de indivíduos do sexo masculino variou entre, aproximadamente, 64,5% e 95%. Já a média de idade entre os pacientes incluídos nos estudos variou entre 62,4 e 78,4 anos. Além disso, a principal etiologia da amiloidose retratada nos estudos foi a hereditária, sendo avaliada em 60% dos artigos selecionados. As variáveis independentes estão descritas na Tabela 1

Tabela 1: Número de participantes, dados demográficos e etiologia. Dezembro, 2022. Salvador, Bahia.

Artigo	Número de participantes	Sexo Masculino	Sexo Feminino	Idade Média (anos)	Etiologia
33	538	347	191	62.4	hATTR e ATTR wt
34	23	17	6	*	hATTR
35	960	*	*	*	hATTR
36	41	39	2	78.4	ATTR wt
20	31	24	7	69.8	ATTR wt

Legenda: *Dados não foram fornecidos; hATTR: Amiloidose hereditária por transtirretina; ATTR wt: amiloidose por transtirretina tipo selvagem.

Em relação ao Quadro 2, que demonstra os dados clínicos relacionados a cada estudo, traz um total de 1.397 pacientes, sendo 1218 com diagnóstico de ATTRh e o restante com diagnóstico de ATTRwt. Do total, cerca de 16% (225) apresentaram diagnóstico de síndrome do túnel do carpo. Além disso, entre os estudos que apresentaram os dados necessários, foi possível verificar que dentre 74 pacientes com diagnóstico de STC, 45 (aproximadamente 60%) apresentaram os sintomas da síndrome antes do diagnóstico da amiloidose por transtirretina.

O Quadro 2 ainda apresenta informação acerca da diferença, em anos, entre o diagnóstico da síndrome do túnel do carpo e da amiloidose por transtirretina. Assim, a duração média da STC até o diagnóstico da amiloidose variou entre 5 e 11 anos.

Quadro 2: Dados clínicos obtidos de cada artigo avaliado. Dezembro, 2022. Salvador, Bahia.

Artigo (autor)	Número de pacientes com mutação da TTR	Diagnóstico de STC nos pacientes com mutação da TTR	Pacientes que apresentaram STC antes do diagnóstico de ATTR	Diferença em anos entre diagnósticos
33	342	52 (15%), sendo 25 ATTRh e 27 ATTRwt	*	A probabilidade de ter STC foi maior de 5 a 9 anos antes do diagnóstico de amiloidose cardíaca
34	23	17 (74%) hATTR	10	O tempo médio entre os sintomas da STC e o diagnóstico de amiloidose foi de 11 anos

Quadro 2: Dados clínicos obtidos de cada artigo avaliado. Dezembro, 2022. Salvador, Bahia. Continuação.

Artigo	Número de pacientes com mutação da TTR	Diagnóstico de STC nos pacientes com mutação da TTR	Pacientes que apresentaram STC antes do diagnóstico de ATTR	Diferença em anos entre diagnósticos
35	960	99 (10.3%) hATTR	*	*
36	41	36 (88%) wtATTR	18	*
20	31	21 (68%) wtATTR	17	A duração da STC até o diagnóstico da amiloidose foi em média 6.9 anos

*Dados não foram fornecidos; hATTR: Amiloidose hereditária por transtirretina; ATTR wt: amiloidose por transtirretina tipo selvagem.

6. DISCUSSÃO

O presente estudo evidenciou uma associação positiva acerca da prevalência da síndrome do túnel carpal (STC) em pacientes com diagnóstico de amiloidose por transtirretina de ambas formas: ATTRh e ATTRwt. Do total de 1397 pacientes com amiloidose (ATTRwt e ATTRh), 225 (cerca de 16%) tinham diagnóstico de síndrome do túnel do carpo. Além disso, é possível verificar uma grande variação da prevalência entre os estudos, apresentando valores entre 10.3%³⁵ até 88%³⁶. Essa ampla variação pode ocorrer em virtude de alguns fatores, como: estágio da doença e métodos diagnósticos utilizados. Ademais, observa-se que a STC é um dos primeiros achados da ATTRh e ATTRwt precedendo, em alguns anos, o diagnóstico da doença^{6,10,20,22,37-39}. Tais achados sugerem que a descoberta precoce da síndrome do túnel do carpo pode contribuir para um melhor prognóstico do paciente portador tanto da forma hereditária, quanto selvagem, permitindo uma melhor abordagem do indivíduo^{22,23,38}. Há variados artigos na literatura que ratificam essa relevante associação entre a STC e amiloidose por transtirretina³⁷⁻³⁹.

O estudo em questão analisou 1397 indivíduos. Desses, 1218 pacientes com diagnóstico de ATTRh e 179 portadores do tipo selvagem (ATTRwt). Dentre os 225 pacientes com diagnóstico da STC, 141 possuíam a forma hereditária e 84 possuíam a forma selvagem. Assim, em virtude da disparidade entre as amostras, pode-se observar diferença em relação a prevalência da STC em cada tipo, sendo mais comum nos pacientes com ATTRwt, cerca de 46,9% (84 de um total de 179) contra 11,6% nos pacientes com ATTRh (141 de um total de 1218).

O diagnóstico da amiloidose ainda é difícil de ser realizado por diversos motivos dentre eles: dificuldade de acesso aos serviços de saúde, desconhecimento acerca dos principais sinais e sintomas e, principalmente pela ampla forma de apresentação/manifestação da doença^{5,12,27,38,39}. Nesse sentido, tendo em vista a prevalência da síndrome do túnel do carpo em pacientes com mutação da TTR documentada nesta revisão, a investigação da amiloidose em pacientes com diagnóstico da STC idiopática e principalmente bilateral, pode ser interessante.

A amiloidose, por ser caracterizada como uma doença sistêmica, raramente ficará restrita a um local por diversos anos^{1,27,39}. Nesse sentido, pode atingir órgãos vitais do

corpo humano e gerar complicações graves e/ou potencialmente fatais^{8-10,26,27}. Assim, ao avaliar o tempo entre o diagnóstico de síndrome do túnel do carpo e a amiloidose, o estudo em questão constata que há uma relevante diferença que pode variar entre 5 a 11 anos, ratificando dados da literatura existente^{17,20,25,37-39}. Esse tempo pode ser justificado já que a STC é descrita, em muitos casos, sendo o primeiro sintoma da amiloidose, que só começa a ser investigada após alguns anos, logo depois do aparecimento de outros sintomas e exclusão de outras etiologias^{38,39}. Dessa maneira, este dado carrega um importante aspecto da medicina contemporânea, o diagnóstico precoce. Através dele torna-se possível promover diversos benefícios ao paciente, como: intervenção mais rápida e mais específica; maior qualidade de vida; prognóstico mais positivo; prevenção de complicações graves ou até fatais; menor custo com exames desnecessários ou tratamentos ineficazes.

Em relação aos dados demográficos dos pacientes portadores da amiloidose associado à síndrome do túnel do carpo, o estudo apresentado demonstrou uma maior prevalência entre os indivíduos do sexo masculino. Apesar desse dado contrariar o estudo³⁹, o qual demonstra um maior número de mulheres acometidas, há diversos estudos que ratificam a maior prevalência em homens^{24,25}. No que tange a faixa etária dos pacientes, há concordância entre os estudos acerca de uma idade mais avançada, geralmente acima dos 60 anos, o que corrobora com os achados do presente estudo^{21,22,38,39}. Ainda não é bem esclarecido o motivo dos homens serem mais afetados que as mulheres. Já em relação a idade média dos inícios dos sintomas até seu diagnóstico, a teoria mais aceita baseia-se na dificuldade do diagnóstico da doença, além do tempo em que leva até as proteínas mutadas acumularem nos tecidos e começarem a manifestar sinais e sintomas²¹⁻²⁴.

Os estudos analisados possuem semelhança em relação ao sexo dos pacientes avaliados (cuja maioria é masculina); idade média e método diagnóstico utilizado para confirmação da amiloidose por transtirretina. No entanto, há certa variabilidade no que diz respeito ao número de participantes, dificultando uma análise mais detalhada e fiel dos dados apresentados.

O presente estudo apresenta algumas limitações. Inicialmente, apenas 5 estudos foram incluídos nessa revisão, o que torna o tamanho amostral limitado. Ademais, o estudo teve um caráter descritivo, não sendo realizado metanálise ou análise estatística. No entanto, apesar dessas limitações, o estudo apresenta alguns pontos

fortes uma vez que contempla apenas artigos com baixo/médio risco de viés e que apresentam os dados mais atualizados acerca desta temática. Nesse contexto, foi possível verificar a significativa prevalência da síndrome do túnel do carpo em pacientes com amiloidose por transtirretina, além de demonstrar a importância da investigação etiológica precoce da STC.

7. CONCLUSÃO:

A revisão sistemática em questão reforça a teoria da prevalência da síndrome do túnel do carpo em pacientes com amiloidose por transtirretina, seja em sua forma selvagem ou hereditária. Reforça também que, em muitos casos, a compressão do nervo mediano pode ser o primeiro sintoma relatado pelos pacientes e precede, em alguns anos, o diagnóstico da amiloidose. Esforços devem ser realizados para ampliação de estudos acerca desse tema, promovendo mais dados e enriquecendo, ainda mais, a literatura existente.

REFERÊNCIAS

1. Ayar Y, Ersoy A, Oksuz MF, Ocakoglu G, Vuruskan BA, Yildiz A, et al. Artigo original Desfechos clínicos e sobrevida em pacientes com amiloidose AA. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2017;57(6):535–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.12.002>
2. Adams D. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 1990; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41582-019-0210-4>
3. Penescu M. Amiloidosis, a mysterious disease, still underestimated. *J Med Life*. 2008;1(2):189–97.
4. Gorevic P, Schur P, Romain P. Overview of amyloidosis. *Pathogenesis*. 2016;5:6.
5. Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD, et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol* [Internet]. 2021;268(6):2109–22. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09688-0>
6. Manganelli F, Fabrizi GM, Luigetti M, Mandich P, Mazzeo A, Pareyson D. Hereditary transthyretin amyloidosis overview. *Neurological Sciences*. 2020;
7. BATISTA KT, SERRÃO-DE-ARAUJO GC, Y-SCHWARTZMAN UP, MONTEIRO GB. Carpal tunnel syndrome associated with amyloidosis. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica (RBCP) – Brazilian Journal of Plastic Surgery*. 2019;34(1):73–8.
8. Cross, Sarah J. Linker, Kay E. Leslie FM. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2016;176(1):100–106.
9. Shin SC, Robinson-Papp J. Amyloid neuropathies. *Mount Sinai Journal of Medicine*. 2012;79(6):733–48.
10. Reserved AR. Musculoskeletal manifestations of amyloidosis. 2021;1–16.
11. Chammas M, Boretto J, Burmann LM, Ramos RM, Dos Santos Neto FC, Silva JB. Carpal tunnel syndrome - Part i (anatomy, physiology, etiology and diagnosis). *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)* [Internet]. 2014;49(5):429–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbo.2013.08.007>
12. Definition A. Cardiac amyloidosis: Clinical manifestations and diagnosis. 2021;1–35.
13. Thomas RH. Historical Review. *Ger Life Lett*. 1951;4(2):125–31.
14. Kyle RA. Amyloidosis: A brief history. *Amyloid*. 2011;18(sup1):6–7.
15. Sipe JD, Cohen AS. Review: History of the amyloid fibril. *J Struct Biol*. 2000;130(2–3):88–98.

16. J. D. Sipe. Overview of Amyloidosis and Amyloid Proteins. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co KGaA, Weinheim [Internet]. 2005; Available from: http://www.wiley-vch.de/books/sample/352731072X_c01.pdf
17. Normatizações C De, Carlos A, Sousa S, Castro AF De, Nascimento BR, Filho HC, et al. Posicionamento Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca – 2021 Posicionamento. 2021;117(3):561–98.
18. Light-chain ALI. Chapter 33.
19. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2020 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol*. 2020;95(7):848–60.
20. Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, Tojo K, Yoshinaga T, Doden T, et al. Carpal tunnel syndrome: A common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid*. 2016;23(1):58–63.
21. Fernandes F, Alencar AC de, Bueno BVK, Cafezeiro CRF, Rissato JH, Szor RS, et al. Perfil Clínico, Laboratorial e de Métodos de Imagem na Amiloidose Sistêmica em um Centro de Referência Cardiológico Brasileiro. *Arq Bras Cardiol*. 2021;118(2):422–32.
22. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, Dungu J, Banyersad SM, Sattianayagam P, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):1–11.
23. Connors LH, Sam F, Skinner M, Salinaro F, Sun F, Ruberg FL, et al. Heart Failure Resulting from Age-Related Cardiac Amyloid Disease Associated with Wild-Type Transthyretin: A Prospective, Observational Cohort Study. *Circulation*. 2016;133(3):282–90.
24. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(10):1014–20.
25. Westermark P, Westermark GT, Suhr OB, Berg S. Transthyretin-derived amyloidosis: Probably a common cause of lumbar spinal stenosis. *Ups J Med Sci*. 2014;119(3):223–8.
26. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2872–91.
27. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019;12(9):1–11.
28. Oliveira M, Araújo J, Balbo R. Síndrome Do Túnel Do Carpo. *Arquivos Neuropsiquiatria*. 1933;51(4):519–24.
29. Dohrn MF, Röcken C, De Bleecker JL, Martin JJ, Vorgerd M, Van Den Bergh PY, et al. Diagnostic hallmarks and pitfalls in late-onset progressive transthyretin-related amyloid-neuropathy. *J Neurol*. 2013;260(12):3093–108.
30. Koike H, Tanaka F, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, et al. Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy:

- Analysis of late-onset cases from non-endemic areas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(2):152–8.
31. Mariani LL, Lozeron P, Théaudin M, Mincheva Z, Signate A, Ducot B, et al. Genotype-phenotype correlation and course of transthyretin familial amyloid polyneuropathies in France. *Ann Neurol*. 2015;78(6):901–16.
 32. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 2021;372:2020–1.
 33. Milandri A, Farioli A, Gagliardi C, Longhi S, Salvi F, Curti S, et al. Carpal tunnel syndrome in cardiac amyloidosis: implications for early diagnosis and prognostic role across the spectrum of aetiologies. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(3):507–15.
 34. Karam C, Dimitrova D, Christ M, Heitner SB. Carpal tunnel syndrome and associated symptoms as first manifestation of hATTR amyloidosis. *Neurol Clin Pract*. 2019;9(4):309–13.
 35. Samões R, Taipa R, Valdrez K, Gonçalves I, Melo Pires M, Martins da Silva A, et al. Amyloid detection in the transverse carpal ligament of patients with hereditary ATTR V30M amyloidosis and carpal tunnel syndrome. *Amyloid* [Internet]. 2017;24(2):73–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/13506129.2017.1313222>
 36. Russell A, Hahn C, Chhibber S, Korngut L, Fine NM. Utility of Neuropathy Screening for Wild-Type Transthyretin Amyloidosis Patients. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2021;48(5):607–15.
 37. Arshad S, Goldberg YH, Bhopalwala H, Dewaswala N, Miceli NS, Birks EJ, et al. High Prevalence of Cardiac Amyloidosis in Clinically Significant Aortic Stenosis: A Meta-Analysis. *Cardiol Res* [Internet]. 2022;13(6):357–71. Available from: <https://www.doi.org/10.14740/cr1436>
 38. Bay K, Gustafsson F, Maiborg M, Bagger-Bahnsen A, Strand AM, Pilgaard T, et al. Suspicion, screening, and diagnosis of wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy: a systematic literature review. *ESC Heart Fail*. 2022;9(3):1524–41.
 39. Winger AE, Phelps BM, Le JT, Harris JD, Trachtenberg BH, Liberman SR. Musculoskeletal pathology as an early warning sign of systemic amyloidosis: a systematic review of amyloid deposition and orthopedic surgery. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):1–10.

Apêndice A:

Lista de Verificação de Avaliação Crítica da Joanna Briggs Institute (JBI) para Estudos Coorte.

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>