



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA**

**NG KIN KEY**

**PREVALÊNCIA DE AMILOIDOSE POR TRANSTIRETINA EM PACIENTES  
PORTADORES DE ESTENOSE AÓRTICA MODERADA E GRAVE**

**SALVADOR - BA**

**2024**

**NG KIN KEY**

**PREVALÊNCIA DE AMILOIDOSE POR TRANSTIRRETINA EM PACIENTES  
PORTADORES DE ESTENOSE AÓRTICA MODERADA E GRAVE**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito à obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde Humana

**Orientador: Prof. Dr Gilson Soares  
Feitosa-Filho**

**SALVADOR - BA**

**2024**

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu marido Fernando e minha filha Fernanda que sempre estiveram do meu lado em um apoio incondicional.

À minha família que sempre me apoiou e me ensinou a nunca desistir dos meus objetivos, principalmente os mais difíceis.

Ao meu orientador professor Dr Gilson Soares Feitosa Filho e ao grande mestre professor Dr Gilson Soares Feitosa, incentivadores dos meus passos nesta pesquisa.

À querida Adelina Sanches, sem a qual não seria possível este trabalho, por ter permitido e tornado possível a realização das cintilografias.

Aos queridos colegas Adriano Dias Dourado e Joberto Sena, parceiros e amigos, pela confiança a mim dada em cuidar de seus pacientes.

À minha querida preceptora Dra Lúcia Duarte a quem devo todo meu conhecimento em ecocardiografia.

Ao setor de Medicina Nuclear e Ecocardiografia, pela paciência e profissionalismo ao cuidar dos meus pacientes da pesquisa.

Aos professores da EBMSP, por todo o aprendizado.

Minha profunda gratidão a todas as pessoas que tornaram possível a conclusão bem-sucedida deste trabalho

## RESUMO

**Introdução:** A estenose aórtica (EA) é uma das doenças cardíacas valvares mais comuns em adultos, especialmente entre os idosos. A persistência de sintomas de insuficiência cardíaca e pior desfecho a despeito do tratamento de troca valvar pode ter relação com a coexistência de amiloidose cardíaca (AC) concomitante. **Objetivo:** Determinar a prevalência da AC por transtirretina (TTR) em pacientes com EA moderada e grave. **Métodos:** Pacientes idosos com EA moderada e grave foram submetidos a ecocardiograma transtorácico com strain e cintilografia cardíaca com radiotraçador ósseo para diagnóstico de AC. Os pacientes com diagnóstico de AC por TTR pela cintilografia foram submetidos a estudo genético identificação da mutação no gene da TTR. **Resultados:** 41 pacientes com EA foram submetidos a cintilografia com pirofosfato. A média de idade dos casos foi de  $79 \pm 6$  anos, 23 (56%) eram do sexo feminino, 23 (56%) tinham padrão de estenose aórtica grave clássica, 8 (20%) padrão de baixo fluxo baixo gradiente e FE (fração de ejeção) reduzida. A síndrome do túnel do carpo estava presente em 2 (5%) pacientes, 8 (20%) tinham polineuropatia. A FE média foi de  $59.2\% \pm 15.3\%$ . O strain longitudinal do ventrículo esquerdo foi de  $14.3\% \pm 3.7\%$ . Foram encontrados 4 pacientes com diagnóstico de amiloidose TTR, um deles apresentava mutação genética tipo Val122I. Dos pacientes com diagnóstico de EA/AC, 3 (75%) eram do sexo masculino. O strain longitudinal do ventrículo esquerdo médio foi de 15.5% no grupo com EA/ATTR e 14,1% naqueles EA isolada ( $p=0.500$ ). Um paciente (25%) com amiloidose tinha o padrão de *apical sparing* ao ecocardiograma ( $p=0.098$ ). Não houve diferenças significativas estatísticas entre os grupos EA isolada e EA/AC. **Conclusão:** A prevalência da amiloidose por transtiretina em pacientes com estenose aórtica moderada a grave de provável etiologia calcifica em nossa amostra foi de 10%. Dada a baixa prevalência da condição, o tamanho amostral não permitiu caracterizar as diferenças clínicas e ecocardiográficas entre os pacientes com ou sem amiloidose.

**Palavras-chave:** Estenose Aórtica. Amiloidose Cardíaca. Cintilografia. Transtiretina.

## ABSTRACT

**Introduction:** Aortic stenosis (AS) is one of the most common valvular heart diseases in adults, especially among the elderly. The persistence of heart failure symptoms and poor outcomes despite valve replacement therapy may be related to the concomitant coexistence of cardiac amyloidosis (CA). **Objective:** To determine the prevalence of transthyretin (TTR) amyloidosis in patients with moderate and severe AS. **Methods:** Elderly patients with moderate and severe AS underwent transthoracic echocardiography with strain and cardiac scintigraphy with bone-seeking radiotracer for the diagnosis of CA. Patients diagnosed with TTR amyloidosis by scintigraphy underwent genetic study to identify mutations in the TTR gene. **Results:** Forty-one patients with AS underwent scintigraphy with pyrophosphate. The mean age of the cases was  $79 \pm 6$  years; 23 (56%) were female, 23 (56%) had a pattern of classic severe aortic stenosis, and 8 (20%) had a low-flow, low-gradient pattern with reduced ejection fraction (EF). Carpal tunnel syndrome was present in 2 (5%) patients, and 8 (20%) had polyneuropathy. The mean EF was  $59.2\% \pm 15.3\%$ . The left ventricular longitudinal strain was  $14.3\% \pm 3.7\%$ . Four patients were diagnosed with TTR amyloidosis, one of whom had the Val122I genetic mutation. Of the patients diagnosed with AS/CA, 3 (75%) were male. The mean left ventricular longitudinal strain was 15.5% in the AS/ATTR group and 14.1% in those with isolated AS ( $p = 0.500$ ). One patient (25%) with amyloidosis had the apical sparing pattern on echocardiography ( $p = 0.098$ ). There were no statistically significant differences between the isolated AS and AS/CA groups. **Conclusion:** The prevalence of transthyretin amyloidosis in patients with moderate to severe aortic stenosis of likely calcific etiology in our sample was 10%. Given the low prevalence of the condition, the sample size did not allow for the characterization of clinical and echocardiographic differences between patients with or without amyloidosis.

**Keywords:** Aortic Stenosis. Amyloidosis. Scintigraphy. Transthyretin.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1 -</b> Sinais de alarme (pistas clínicas) para amiloidose cardíaca em pacientes com estenose aórtica .....	17
---	----

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Escore RAISE .....	23
<b>Tabela 2</b> - Características clínicas e demográficas da população total .....	29
<b>Tabela 3</b> - Continuação características clínicas e demográficas da população total ... .....	30
<b>Tabela 4</b> - Eletrocardiograma e Laboratório .....	31
<b>Tabela 5</b> - Descrição dados ecocardiográficos e tomografia cardíaca .....	32
<b>Tabela 6</b> – Descrição clínica dos pacientes com amiloidose TTR.....	33
<b>Tabela 7</b> - Comparação da cintilografia positiva ou negativa com as características sociodemográficas e clínicas .....	34

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EA	Estenose aórtica
AC	Amiloidose cardíaca
ATTR	Amiloidose do tipo transtiretina
ATTRwt	Amiloidose do tipo transtiretina wild type ou selvagem
ATTRh	Amiloidose do tipo transtiretina forma hereditária ou variante
AL-AC	Amiloidose do tipo cadeias leves
CF	Classe Funcional
FE	Fração de ejeção
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GM	Gradiente médio
IC	Insuficiência cardíaca
ICFEr	Insuficiência cardíaca com FEVE reduzida
ICFEp	Insuficiência cardíaca com FEVE preservada
PSAP	Pressão sistólica estimada em artéria pulmonar
SLGVE	Strain longitudinal global do ventrículo esquerdo
TTR	Transtiretina
V <sub>máx</sub>	Velocidade de pico



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>2 OBJETIVO.....</b>	<b>11</b>
2.1 Geral .....	11
2.2 Secundários.....	11
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>12</b>
3.1 Estenose aórtica .....	12
3.2 Amiloidose cardíaca .....	13
3.3 Coexistência estenose aórtica e amiloidose cardíaca .....	16
3.4 Cintilografia cardíaca com radiotraçadores ósseos .....	19
3.5 Biomarcadores cardíacos.....	21
3.6 Papel do Ecocardiograma .....	21
3.7 Escore RAISE.....	22
<b>4 PACIENTES E MÉTODOS .....</b>	<b>24</b>
4.1 População alvo.....	24
4.2 População acessível .....	24
4.3 Critérios de inclusão .....	24
4.4 Critérios de exclusão .....	24
4.5 Coleta de dados.....	25
4.6 Análise estatística .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>5 ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>27</b>
<b>6 RESULTADOS .....</b>	<b>28</b>
<b>7 DISCUSSÃO .....</b>	<b>35</b>
7.1 Limitações e perspectivas .....	37
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>4040</b>
<b>APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....</b>	<b>45</b>
<b>APÊNDICE B - Ficha de coleta de dados.....</b>	<b>50</b>
<b>ANEXO A - Parecer Consubstanciado do CEP.....</b>	<b>54</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A estenose aórtica (EA) calcífica representa uma das patologias valvares cardíacas mais prevalente, presente em aproximadamente 5% dos indivíduos com 65 anos ou mais. Sua incidência tem crescido em paralelo ao envelhecimento demográfico. A EA grave e sintomática não tratada está correlacionada a um prognóstico desfavorável, com uma taxa de mortalidade em torno de 50% dentro de um período de 1 a 2 anos.<sup>1</sup>

O desenvolvimento de sintomas está relacionado a presença da obstrução fixa a via de saída do ventrículo esquerdo. Ocorre um aumento de pressão sistólica, aumento da massa do ventrículo esquerdo, aumento da pós carga, piora da função diastólica (aumento da pressão diastólica do ventrículo esquerdo e redução do tempo diastólico) e função sistólica (redução do suprimento de oxigênio miocárdico) e, ao final, um quadro de isquemia miocárdica e insuficiência cardíaca.<sup>1-3</sup>

A troca valvar aórtica é o único tratamento que pode mudar a história natural da doença com melhora da expectativa de vida em comparação a população geral.<sup>4,5</sup>

A maioria dos pacientes com estenose aórtica grave sintomática é submetida a troca valvar cirúrgica (Classe recomendação I) ou implante percutâneo desta como alternativa em casos de pacientes de alto risco cirúrgico (Classe de recomendação IIa).<sup>4</sup>

Com o aumento da expectativa de vida, ocorreu um aumento concomitante do diagnóstico de estenose aórtica em idosos e das intervenções percutâneas para tratamento desta valvopatia, uma vez que se trata de uma população de maior risco e fragilidade.<sup>6,7</sup>

Recentemente, diante do aumento do número de procedimentos percutâneos na valva aórtica, observou-se que alguns casos cursam com pior desfecho e este poderia ser atribuído a coexistência de amiloidose cardíaca (AC) concomitante.<sup>8,9</sup>

## **2 OBJETIVO**

### **2.1 GERAL**

- Avaliar a prevalência da amiloidose cardíaca em pacientes com estenose aórtica moderada a grave de provável etiologia calcífica.

### **2.2 SECUNDÁRIOS**

- Identificar perfil epidemiológico e achados clínicos neste grupo.
- Avaliar associação entre achados clínicos e ecocardiográficos com diagnóstico de amiloidose cardíaca.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Estenose aórtica

A estenose aórtica grave é uma valvopatia caracterizada pela obstrução crítica ao fluxo de ejeção do ventrículo esquerdo. Esta é definida através dos seguintes achados ecocardiográficos por: (1) velocidade de fluxo aórtico maior ou igual a 4m/s, (2) gradiente médio (GM) de pressão sistólica acima de 40mmHg na presença de débito cardíaco normal, ou (3) orifício aórtico calculado por equação de continuidade menor que 1,0cm<sup>2</sup> ou 0,6cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>.<sup>1,4</sup>

Pacientes com estenose aórtica grave (área valvar menor ou igual a 1,0cm<sup>2</sup> são classificados com base na combinação de sua velocidade de máxima (gradiente), volume sistólico (fluxo) e sua fração de ejeção (FE). Existem quatro principais padrões estenose aórtica grave com base nestes parâmetros. Cada um destes apresenta diferentes resultados clínicos após troca valvar, como de recuperação ventricular variável.<sup>4</sup>

Entre os pacientes com estenose aórtica grave, cuja área valvar aórtica (AVA)  $\leq 1,0 \text{ cm}^2$ , seus subgrupos específicos incluem:

- EA clássica de alto gradiente quando o GM  $\geq 40 \text{ mmHg}$  e velocidade de pico ( $V_{\text{máx}} \geq 4 \text{ m/s}$ );
- EA de baixo fluxo e baixo gradiente (LF-LG) com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) reduzida - GM  $<40 \text{ mmHg}$  ou  $V_{\text{máx}} <4 \text{ m/s}$  com FEVE  $<50\%$ );
- EA de baixo fluxo e baixo gradiente com FEVE normal ou EA paradoxal de baixo fluxo
- EA com fluxo normal e baixo gradiente NF-LG FE normal.<sup>2,4</sup> Este quarto padrão ecocardiográfico descrito é aquele com estenose aórtica com AVA  $\leq 1,0 \text{ cm}^2$ , de volume sistólico (fluxo) normal, baixo gradiente e FEVE normal, cujo comportamento clínico seria o mesmo da estenose aórtica moderada.

Aqueles com estenose aórtica grave e baixo fluxo têm os piores resultados, mas as razões para esta discrepância não estão totalmente elucidadas.<sup>3,10,11,12</sup>

O início dos sintomas varia entre os pacientes a depender do seu padrão ecocardiográfico.<sup>3,13</sup>

As principais manifestações da estenose aórtica são: dispneia aos esforços, angina, síncope e, por fim, insuficiência cardíaca. A maioria dos pacientes são diagnosticados antes do início dos sintomas com base no achado de sopro sistólico no exame físico com confirmação do diagnóstico pelo ecocardiograma.<sup>1</sup> Os sintomas costumam ocorrer entre 50-70 anos, quando a estenose é bicúspide, e naqueles com mais de 70 anos quando a estenose aórtica ocorre por calcificação. Formas graves de dispneia aos esforços, ortopneia, dispneia paroxística noturna e edema pulmonar, refletem diversos graus de hipertensão venosa pulmonar.<sup>1,2</sup>

A angina ocorre em cerca de 2/3 dos pacientes com estenose aórtica crítica, com características semelhantes às daquelas dos pacientes com doença arterial coronariana.<sup>5,11</sup>

A troca valvar aórtica é o único tratamento que pode mudar a história natural da doença com melhora da expectativa de vida em comparação a população geral.<sup>2,4,8,14</sup>

Com o aumento da expectativa de vida e da população, ocorre o aumento concomitante do diagnóstico de estenose aórtica em idosos e intervenções percutâneas nestes, uma vez que se trata de uma população de maior risco e fragilidade.<sup>8,12</sup>

Recentemente, diante do aumento do número de procedimentos percutâneos em valva aórtica, observou-se que alguns casos cursam com pior desfecho e este poderia ser atribuído a coexistência de amiloidose cardíaca concomitante.<sup>12,15-17</sup>

### **3.2 Amiloidose cardíaca**

Amiloidose é uma doença causada pela deposição extracelular de fibrinas insolúveis de proteínas de baixo peso molecular. São conhecidas pelo menos 36 proteínas diferentes, sendo as mais comuns as cadeias leves (AL), a proteína amiloide tipo A sérica (amiloidose AA) e a transtirretina (ATTR). No coração, as mais comuns são a transtirretina (TTR), cadeias pesada e leve de imunoglobulina, amiloide A e apo A1.<sup>18,19</sup>

A depender dos órgãos acometidos e do grau de disfunção, um amplo espectro de manifestações clínicas pode ocorrer, com evolução de caráter progressivo e até fatal.<sup>20,21</sup> Os principais órgãos acometidos são: coração, rins, sistema nervoso central e periférico e fígado.<sup>20</sup>

Manifestações clínicas inespecíficas são comuns e incluem fadiga, perda ponderal, edema periférico e hipotensão ortostática.<sup>22,23</sup>

Neste contexto, a infiltração amiloide cardíaca pode ocorrer em quatro circunstâncias: 1) como parte da amiloidose sistêmica primária ou associada ao mieloma múltiplo, causada pelo depósito da proteína amiloide AL, que é uma imunoglobulina; 2) como parte de amiloidose sistêmica secundária, associada a doenças crônicas inflamatórias (doença de Crohn, artrite reumatoide), causada pelo depósito da proteína amiloide AA, com menor comprometimento do coração; 3) como manifestação de uma doença hereditária autossômica dominante, causada pelo depósito de proteína amiloide AF, que é uma forma variante de uma pré-albumina (ou transtiretina); 4) como fenômeno localizado no paciente idoso, pelo depósito da proteína amiloide SSA, que também é uma pré-albumina (ou transtiretina) anormal.<sup>18,20,24</sup>

As duas proteínas mais prevalentes envolvidas na amiloidose cardíaca são transtiretina (ATTR) e imunoglobulinas de cadeia leve (AL-AC). Existem ainda dois tipos de ATTR: senil ou tipo selvagem (ATTRwt) e a transtiretina hereditária ou variante (ATTRv).<sup>19,20,25</sup>

ATTRwt é a mais prevalente em pacientes acima dos 80 anos e está relacionada a deposição de transtiretina geneticamente inalterada.<sup>23,24,26</sup>

A amiloidose por mutação do gene da TTR (ATTRv) apresenta caráter autossômico dominante com penetrância variável, seu gene está localizado no cromossomo 18 e mais de 140 mutações já foram descritas. Sua apresentação é mutação dependente, idade dependente e tem influência regional<sup>24,27</sup>. Ocorre uma produção menos estável de TTR com deposição amiloide de forma agressiva e sistêmica.<sup>27</sup>

Na ATTRwt, o processo de instabilidade da proteína selvagem não está bem esclarecido e o envelhecimento parece fazer parte da fisiopatologia da doença.<sup>20,28</sup>

Na forma AL, a cadeia leve origina-se dos plasmócitos ou linfócitos B anômalos, sendo, portanto, uma doença neoplásica. A realização de exames adicionais de imunofixação de proteínas séricas e urinárias assim como dosagem de imunoglobulinas de cadeia leve é necessária para diferenciar as formas de amiloidose ATTR versus AL, que estão positivas neste último subtipo. Juntas, imunofixação de proteínas séricas e urinárias mais dosagem de cadeias leves tem sensibilidade de > 99% para diagnóstico da forma AL.<sup>20,24,25,27</sup>

Os diferentes subtipos podem originar manifestações clínicas sobrepostas, sendo importante caracterizar a proteína precursora para direcionar tratamento específico.<sup>23</sup>

Na ATTRv, a depender da mutação, o quadro clínico é dominado por neuropatia ou cardiopatia. Na ATTRwt, a cardiopatia é a principal manifestação clínica com o desenvolvimento de quando de ICFEp.<sup>25,26,29</sup>

A deposição cardíaca da substância amiloide pode ocorrer no tecido valvular, no miocárdio (partindo da porção basal para o ápice e causando aumento da espessura da parede biventricular) e no tecido de condução.<sup>9,30</sup>

Algumas alterações extracardíacas podem acontecer mesmo antes da AC como síndrome do túnel do carpo bilateral e ruptura espontânea do bíceps. O reconhecimento precoce é fundamental para melhor prognóstico.<sup>19,20,22</sup>

A síndrome do carpo bilateral é uma manifestação frequente na ATTRv, está associada a qualquer mutação, particularmente na TTR V122I, que aparenta ser particularmente frequente no Brasil.<sup>20,26</sup>

O diagnóstico de amiloidose cardíaca é um desafio e em grande parte feito em necrópsia. A AC é uma doença rara, mas também subdiagnosticada.<sup>20,24,29</sup>

Na ATTR, a sobrevida mediana para ATTRw é de 3,6 anos, e na ATTRv, o prognóstico depende da mutação.<sup>20,29,31</sup>

A ATTRwt ocorre usualmente acima dos 70 anos e é mais prevalente em homens.<sup>20,27,29</sup>

A ATTRv tem como mutação mais prevalente a V30M, sendo endêmica em Portugal, associada principalmente a neuropatia. Outra bastante frequente é a V122I mais comum nos afro-americanos e relacionada a cardiopatias em pacientes acima de 60 anos. Deve-se considerar que a correlação genotípica e fenotípica não é estrita.<sup>20,24,27</sup>

A infiltração da proteína amiloide no miocárdio resulta em aumento biventricular da espessura da parede miocárdica e cardiomiopatia hipertrófica restritiva associada a importante piora de função diastólica e posteriormente sistólica.<sup>24,26,27</sup>

A amiloidose cardíaca se associa na maioria das vezes com a insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada, mas um terço pode ter disfunção ventricular esquerda, cujos sintomas se assemelham ao da estenose aórtica grave.<sup>6,18,32</sup>

### 3.3 Coexistência estenose aórtica e amiloidose cardíaca

A amiloidose cardíaca compartilha várias características comuns com a estenose aórtica.<sup>2</sup> Estudos recentes sugerem que a coexistência de estenose aórtica e amiloidose cardíaca é mais comum do que se imaginava.<sup>15,33</sup>

A infiltração amiloide pode ocorrer em qualquer estrutura cardíaca e no tecido valvar aórtico pode contribuir para o início ou progressão da estenose aórtica.<sup>4,5</sup> A infiltração do miocárdio e valvas é frequente e pode ser um sinal de alarme naqueles com alta suspeição para amiloidose.<sup>6,30,34</sup>

Ao nível microvascular, pode ocorrer disfunção miocárdica e isquemia, o que justificaria o aumento dos níveis de troponina na ausência de doença coronariana.<sup>25,34,35</sup>

A exata prevalência da amiloidose cardíaca na população geral, assim como, naqueles com estenose aórtica ainda é subestimada, uma vez que ainda não existe um rastreio sistemático.<sup>6</sup> A confirmação diagnóstica é complexa e existe uma superposição de outras doenças cardíacas possíveis.<sup>6,9,34,36</sup>

Com o crescente interesse sobre a prevalência da amiloidose cardíaca e existência de ferramentas não invasivas para seu diagnóstico, a identificação de amiloidose TTR em pacientes com estenose aórtica pode se tornar mais fácil.<sup>23,24,27</sup>

Estudos com autópsia chegam a estimar uma prevalência de 25% ATTR em pacientes com mais de 80 anos e cerca de 15% (podendo variar entre 5-25%) dos pacientes com estenose aórtica pode ter amiloidose concomitante.<sup>15,16,34</sup> Estudos retrospectivos de pacientes com amiloidose do tipo TTR selvagem mostram que 16% tinham estenose aórtica moderada ou grave.<sup>37</sup> Essa ampla variação de frequência pode ser explicada pela heterogeneidade de critérios de inclusão e populações investigadas.<sup>6,32</sup> A amiloidose cardíaca chegou a ser encontrada em aproximadamente um terço dos pacientes submetidos a TAVI.<sup>17</sup>

Recentemente, diante do aumento do número de procedimentos percutâneos em valva aórtica, observou-se que alguns casos cursam com pior desfecho e este poderia ser atribuído a coexistência de amiloidose cardíaca concomitante.<sup>9,17</sup>

Não há recomendação ou consenso para a investigação sistemática para amiloidose cardíaca para pacientes com estenose aórtica.<sup>37,38</sup> O protocolo de rastreio para amiloidose TTR é similar nos pacientes com estenose aórtica e no restante da



população, porém é mais desafiador pois ambas as patologias compartilham de várias características clínicas.<sup>6,7,22</sup>

Pacientes com estenose aórtica raramente possuem o tipo AL de amiloidose.<sup>26</sup>

Até o momento não está estabelecida uma relação de causa e efeito entre duas patologias. Existem evidências que apontam para o papel central do estresse oxidativo, inflamação e remodelamento extracelular processo amiloidogênico.<sup>12,17,34</sup>

Alguns autores acreditam que o depósito amiloide pode ser induzido ou acelerado na estenose aórtica por conta de pós carga aumentada.<sup>34</sup> A presença de tecido amiloide foi reportada em tecidos valvares retirados cirurgicamente principalmente em estenose aórtica, sugerindo que depósitos amiloides podem piorar o curso da valvopatia aórtica.<sup>7,34,36</sup>

Existem alguns critérios de suspeição para amiloidose TTR sugeridos para a investigação adicional em pacientes com estenose aórtica. São os chamados sinais de alarme (*Red flags*).<sup>16,30,39</sup> (Figura 1)

**Figura 1** - Sinais de alarme (pistas clínicas) para amiloidose cardíaca em pacientes com estenose aórtica

Características clínicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extra cardíacas: idade <math>\geq</math> 65 anos, negros, história familiar, disautonomia, polineuropatia sensitivo motora, estenose lombar, síndrome do tunel do carpo bilateral, dedo em gatilho, purpura periorbitaria, macroglossia, proteinúria.</li> <li>• Cardíacas: hipotensão, sintomas de IC descompensada.</li> </ul>
Características radiológicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECG: Padrão pseudoinfarto, índice baixa voltagem/massa, bloqueios atrioventriculares</li> <li>• ECOCARDIOGRAMA: Derame pericárdico, padrão baixo fluxo / baixo gradiente, velocidade do anel mitral <math>S' &lt; 6</math>cms, Sparring apical</li> <li>• RNM CARDIACA: Realce tardio subendocárdico difuso, expansão volume extracelular, cinética anormal do gadolínio</li> </ul>

A coexistência entre estenose aórtica e amiloidose cardíaca tem maior prevalência no sexo masculino, idade maior que 65 anos.<sup>17,34</sup> São aqueles com intolerância a iECA/BRA/INRA e/ou betabloqueadores.<sup>20,34</sup>

Na história clínica encontram-se tais achados: síndrome do túnel do carpo geralmente bilateral, estenose lombar, surdez, implante precoce de marcapasso, sintomas desproporcionais de insuficiência cardíaca para uma estenose aórtica não significativa, sinais predominantes de insuficiência cardíaca direita, neuropatia periférica está associada a hipotensão.<sup>15,20</sup>

A presença de baixa voltagem tem sido observada classicamente em pacientes com amiloidose cardíaca, porém sua prevalência varia com estudos, chegando a 20% no tipo TTR e 60% no tipo AL. O índice de Sokolow-Lyon (onda S de V1+ R de V5 ou V6 < 1.5mV) está associado a pior prognóstico, uma vez que seu aparecimento ocorre mais tardiamente na doença.<sup>15,16</sup> A razão entre baixa voltagem e espessura miocárdica (índice de Sokolow-Lyon dividido pela área da parede do ventrículo esquerdo) menor que 1,5 é um forte indicativo de amiloidose cardíaca. A presença de ondas Q patológicas sem história de infarto, alterações segmentares ao ecocardiograma ou isquemia podem ser observadas. Distúrbios de condução são tipicamente vistos naqueles que apresentam as duas condições juntas, principalmente bloqueio do ramo direito e arritmias atriais.<sup>39,40</sup>

Uma elevação de BNP/NTproBNP a despeito da ausência de disfunção do ventrículo esquerdo importante e elevação de troponina a despeito de ausência de doença coronariana são achados altamente sugestivos da coexistência de estenose aórtica e amiloidose TTR.<sup>16,30</sup>

Ao mesmo tempo, existe a persistência de níveis discretamente elevados de troponina.<sup>7,30</sup>

Ao ecocardiograma, encontra-se a desproporção da espessura da parede miocárdica e função diastólica em relação a gravidade da estenose aórtica, dilatação biatrial, aspecto granular cintilante do miocárdio.<sup>41</sup> Velocidade da onda S' no anel mitral  $\leq 6$ cm/s parece ser um importante sinal de rastreamento para pacientes com amiloidose cardíaca em pacientes com estenose aórtica grave e função sistólica preservada.<sup>32</sup> A fração de ejeção do ventrículo esquerdo geralmente é mais baixa naqueles com amiloidose associada, assim como um menor volume sistólico indexado.<sup>15,30</sup>

O padrão de estenose aórtica baixo fluxo/ baixo gradiente é o mais encontrado naqueles com AC.<sup>10,33,40</sup> O strain longitudinal do ventrículo esquerdo através do speckle tracking reduzido ( $\leq 12\%$ ) em pacientes com amiloidose cardíaca é um importante marcador prognóstico, sendo o strain do ápice frequentemente preservado e o apical sparing visto em pacientes com estenose aórtica e amiloidose cardíaca.<sup>22,42</sup>

Macroglossia e outras manifestações do tecido conjuntivo são menos comuns na amiloidose TTR do que na AL.<sup>20</sup>

Não há um marcador laboratorial específico para o diagnóstico de AC. A troponina e os peptídeos natriuréticos podem ser úteis para avaliar o acometimento cardíaco pela amiloidose, possibilitando diagnóstico não invasivo, acessível em termos de custo.<sup>22,26</sup> Observa-se maior elevação de níveis de peptídeos natriuréticos naqueles pacientes com mutações de acometimento preferencialmente cardíaco como V122I e V30M-tardia.<sup>26,27,39</sup>

### **3.4 Cintilografia cardíaca com radiotraçadores ósseos**

Os radiotraçadores marcados com tecnécio 99 derivados do bifosfonato, classicamente usados para imagens ósseas, são considerados a base diagnóstica não invasiva para amiloidose cardíaca, podendo estar positiva tanto na forma AL quanto TTR.<sup>23</sup>

Para a diferenciação das formas de amiloidose, deve-se realizar em concomitância os exames de imunofixação de proteínas séricas e urinárias e pesquisa de cadeias leves.<sup>19,26,39</sup>

Os principais radiotraçadores ósseos marcados com  $^{99m}\text{Tc}$  utilizados são:  $^{99m}\text{Tc}$ -pirofosfato, o  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD (ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico) e o  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP (hidroximetilenodifosfonato marcado com  $^{99m}\text{Tc}$ ). O único disponível no Brasil é o  $^{99m}\text{Tc}$ -pirofosfato.<sup>22,23</sup>

Um componente estrutural do depósito amiloide parece se ligar ao  $^{99m}\text{Tc}$ -pirofosfato através de um mecanismo de captação cálcio dependente tornando possível o diagnóstico através da cintilografia.<sup>20,23</sup>

Os achados ecocardiográficos e de ressonância cardíaca são apenas indicativos de AC, não sendo estes capazes de diferenciar a forma ATTR da forma AL, por isso a importância da cintilografia com  $^{99m}\text{Tc}$ -pirofosfato.<sup>23,25</sup>

A cintilografia cardíaca com  $^{99m}\text{Tc}$ -pirofosfato é um método simples, de fácil execução, baixa dosimetria.<sup>23</sup>

Não há necessidade de preparo para a realização deste exame. As imagens são obtidas através da administração venosa de  $^{99m}\text{Tc}$ -pirofosfato e imagens planas e tomográficas do tipo SPECT (*single photon emission computed tomography*) do tórax são obtidas em 1 e 3h após o uso de fármaco.<sup>23</sup>

A análise da cintilografia pode ser qualitativa ou quantitativa.<sup>23</sup>

A intensidade da captação ou classificação de Perugini (avaliação qualitativa) é graduada em 0 (sem captação miocárdica), 1 (captação miocárdica inferior à dos arcos costais adjacentes), 2 (captação semelhante à dos arcos costais) e 3 (superior à dos arcos costais). Intensidades de captação graus 2 ou 3 são fortemente sugestivas de ATTR, se gamopatia monoclonal tiver sido excluída.<sup>23,36</sup>

A análise semiquantitativa (imagem plana de 1h) é definida como razão entre captação na projeção cardíaca e a captação no hemitórax contralateral através de imagem plana 1h da injeção do fármaco. Quando a relação coração/contralateral for maior ou igual a 1,5 identifica-se ATTR.<sup>22,23</sup>

Para o diagnóstico de ATTR, com ausência de cadeias leves monoclonais, a cintilografia cardíaca deve mostrar uma captação acentuada, graus 2 ou 3 da classificação de Perugini (captação cardíaca equivalente ou superior à captação vista nos arcos costais – análise qualitativa) e relação de captação na área cardíaca em relação à área contralateral do tórax maior ou igual a 1,5 (análise quantitativa). Confirma-se, então, que há captação aumentada nas paredes ventriculares por imagens tomográficas de emissão (SPECT) e diagnostica-se ATTR sem necessidade de biópsia endomiocárdica.<sup>22,24,40</sup>

Quando a captação acontece em graus 2 e 3 essa especificidade aumentada para cerca de 87% com sensibilidade de 91% quando comparada a biópsia endomiocárdica.<sup>24,39,43</sup> Na ausência de detecção da proteína monoclonal na urina associada a captação de radionuclídeo nos graus 2 e 3, a especificidade e valor preditivo positivo tornam-se próximos a 100%, sendo um método acurado sem necessidade de biópsia cardíaca.<sup>2</sup>

A biópsia endomiocárdica tem sensibilidade de 100% para diagnóstico de amiloidose cardíaca, mas é pouco prática como teste de rastreio por conta do risco inerente a este procedimento invasivo e necessidade expertise para análise patológica.<sup>23</sup> O ecocardiograma com strain longitudinal, a ressonância cardíaca e

cintilografia cardíaca com radiotraçadores ósseos são, atualmente, a base diagnóstica e conduta em pacientes com sinais e sintomas clínicos sugestivos de amiloidose cardíaca.<sup>35</sup> Na impossibilidade de realização dos métodos de imagem não invasivos, a biópsia cardíaca deverá ser indicada.<sup>21</sup>

Mesmo com alta especificidade deste método no diagnóstico de ATTR, é importante frisar a necessidade de excluir gamopatia monoclonal. Até 22% dos pacientes com foram AL podem apresentar captação grau 2 ou 3.<sup>18</sup>

### **3.5 Biomarcadores cardíacos**

O BNP/NTproBNP e a troponina fazem parte do protocolo para diagnóstico da amiloidose cardíaca e podem ser usados em associação com exames de imagens como ecocardiograma, ressonância cardíaca e cintilografia com radiotraçadores ósseos.<sup>9,20</sup>

Além de serem utilizados como parte do protocolo diagnóstico, estes biomarcadores podem fazer parte do estadiamento cardíaco, por exemplo, para modular intensidade terapêutica na forma AL. Altas concentrações de BNP/NTproBNP estão associadas a pior prognóstico.<sup>6,38</sup>

Na ATTR, o NTproBNP, a troponina cardíaca e estimativa da taxa de filtração glomerular estão sendo utilizados como parte de modelos de predição de risco para amiloidose.<sup>16,24</sup>

### **3.6 Papel do Ecocardiograma**

As primeiras descrições ecocardiográficas de achados na amiloidose cardíaca foram reportadas há mais de 40 anos e, desde então, essa modalidade de imagem faz parte da avaliação diagnóstica de pacientes com suspeita de AC.<sup>12,44</sup>

A avaliação ecocardiográfica na amiloidose foca a procura de achados relacionados a infiltração amiloide como espessura da parede ventricular >1.2cm na ausência de outras causas para hipertrofia ventricular esquerda, o que pode ser um desafio muitas vezes; cavidade ventricular reduzida, aumento biatrial, trombo em apêndice atrial esquerdo, derrame pericárdico, aumento da espessura do septo

interatrial, hipertrofia ventricular direita, padrão restritivo do doppler transmitral (relação onda E/A >2), redução importante da velocidade anular mitral.<sup>15,39,41</sup>

O speckle-tracking faz o refinamento no reconhecimento da AC, podendo ser observado redução acentuada do strain longitudinal do ventrículo esquerdo em relação a FEVE. Observa-se uma diferença na distribuição do strain longitudinal, com preservação deste nos segmentos apicais em relação aos segmentos médio basais do ventrículo esquerdo, caracterizando o chamado sparing apical.<sup>45</sup> Este achado difere do padrão do strain longitudinal visto na estenose aórtica, onde ocorre redução deste parâmetro nas áreas de máxima hipertrofia.<sup>36,42</sup>

Matematicamente, o sparing apical é calculado através da relação entre o strain longitudinal apical dividido pela soma do strain longitudinal basal e médio.<sup>36</sup> Este achado classicamente é chamado de cereja do bolo pelo formato e cor visto no mapeamento do strain longitudinal.<sup>35,46</sup> Uma relação maior ou igual a 1 tem alta acurácia no diagnóstico de AC (sensibilidade 93% e especificidade 82%). Outras medidas adicionais úteis para investigação de amiloidose são relação FEVE/SLG e strain septo apical/septo basal.<sup>36,41</sup>

### 3.7 Escore RAISE

Até o momento, não existe recomendação ou consenso se todo paciente com estenose aórtica deve ser sistematicamente investigado para amiloidose cardíaca. A realização de testes diagnósticos deve ser considerada naqueles pacientes com estenose aórtica com critérios de suspeição e sinais de alerta.<sup>12,39</sup>

O rastreio e protocolo diagnóstico para ATTR é similar naqueles com estenose aórtica e população em geral, porém mais desafiador pois ambas as patologias compartilham várias características semelhantes.<sup>17,31</sup>

Nitsche et al propôs em seu estudo o escore RAISE com 5 critérios. O escore baseia-se no mnemônico RAISE, correlacionando hipertrofia ventricular e disfunção diastólica (R: *remodeling*), idade (A: *age*), níveis de troponina (I: *injury*), presença de síndrome do túnel do carpo (S: *systemic*), e bloqueio de ramo direito ou voltagem reduzida (E: *electric*), a maior probabilidade de amiloidose cardíaca concomitante. Uma pontuação igual ou maior a 2 indicaria investigação adicional para a doença.<sup>16</sup> (Tabela 1)

Este escore apresentou um poder de distinguir estenose aórtica versus estenose aórtica com amiloidose com área sobre a curva de 0,83; IC95% 0,78-0,94;  $p < 0,0001$ ), validado na coorte de Vienna. Escore  $\geq 2$  e  $\geq 3$  tem alta sensibilidade (93.6% e 72.3%) e adequada especificidade (52.1% e 83.6%) para a presença de amiloidose cardíaca e estenose aórtica, respectivamente.<sup>16</sup>

O advento de métodos diagnósticos mais acurados, o melhor entendimento de sua fisiopatologia e os novos tratamentos para amiloidose vem no intuito de melhorar desfechos cardiovasculares e reduzir sua morbimortalidade.<sup>24,27</sup>

**Tabela 1 - Escore RAISE**

PARAMETRO	PONTOS
Síndrome do túnel do carpo	3
Bloqueio de ramo direito	2
Idade $\geq 85$ anos	1
usTNT > 20ng/l	1
Septo interventricular $\geq 18$ mm	1
Caso ritmo sinusal: E/A > 1.4	1
Caso sem BRD ou MP: Índice de Sokolon < 1.9mV	1

usTNT: troponina de alta sensibilidade; BRD: Bloqueio de ramo direito; MP: marcapasso. Índice de Sokolow: A soma da amplitude da onda S na derivação V1 com a amplitude da onda R da derivação V5/V6

Neste contexto, torna-se fundamental a determinação da prevalência desta patologia em nosso meio a fim de avaliar impacto futuro de terapêutica específica.<sup>16</sup>

## **4 PACIENTES E MÉTODOS**

Trata-se de um estudo de corte transversal realizado com diagnóstico de estenose aórtica moderada e grave de provável etiologia calcifica atendidos no Hospital Santa Izabel – Santa Casa de Misericórdia da Bahia.

### **4.1 População alvo**

Pacientes com diagnóstico de estenose aórtica moderada e grave de provável etiologia calcifica.

### **4.2 População acessível**

Pacientes com diagnóstico de estenose aórtica moderada e grave de provável etiologia calcifica internados no Hospital Santa Izabel com este diagnóstico e pacientes atendidos no ambulatório do Serviço de Hemodinâmica deste hospital encontrados através de busca ativa em prontuário eletrônico.

### **4.3 Critérios de inclusão**

Pacientes idosos acima de 65 anos com diagnóstico de estenose aórtica moderada ou grave de provável etiologia calcifica, submetidos ou não intervenção valvar.

### **4.4 Critérios de exclusão**

Pacientes com estenose aórtica de provável etiologia congênita ou reumática; e aqueles com impossibilidade de realizar cintilografia.



#### 4.5 Coleta de dados

Os participantes que preenchiam os critérios de inclusão eram abordados pessoalmente para a participação na pesquisa durante internação e/ou avaliação ambulatorial no serviço de Hemodinâmica.

Foi realizado preenchimento de ficha pesquisa no momento da avaliação após consentimento do participante.

A pesquisadora realizou a coleta de dados demográficos, clínicos, laboratoriais, de eletrocardiograma de repouso, ecocardiograma com color doppler colorido, cateterismo cardíaco e angiotomografia coronariana.

Foram calculados escores de risco pré-operatórios EuroScore, Society of Thoracic Surgeons (STS) score, TAVR (Transcatheter Aortic Valve Replacement) score; escore de fragilidade de Edmonton, realização de avaliação cognitiva através de mini mental.

O ecocardiograma com strain foi realizado por pesquisadora única no serviço de ecocardiografia do Hospital Santa Izabel em aparelhos Phillips Affinity 70 ou Epiq.

Foi calculado o RAISE score proposto por Nitsche et al.<sup>16</sup>

A partir do diagnóstico de estenose aórtica moderada e grave, os pacientes foram submetidos a cintilografia óssea com pirofosfato-99mTc no próprio Hospital Santa Izabel. Análises de imagens foram realizadas pela equipe de radiologia do Serviço de Medicina Nuclear e revisada pela radiologista Adelina Sanches.

Na presença de captação do radionuclídeo nos graus 2 ou 3, foi coletada a eletroforese de proteínas por imunofixação sérica e urinária e/ou pesquisa de cadeias leves séricas.

A ausência de detecção da proteína monoclonal associada a captação de radionuclídeo nos graus 2 e 3 tornava grande probabilidade para o fenótipo de amiloidose cardíaca TTR e não o tipo AL.

Caso houvesse do diagnóstico de amiloidose do tipo AL, o paciente era encaminhado para consulta hematológica.

Os pacientes com cintilografia alterada e diagnóstico de ATTR foram submetidos a pesquisa de mutação no gene TTR no intuito de diagnosticar o subtipo da amiloidose cardíaca TTR hereditária. A pesquisa de mutação genética foi coletada pela própria pesquisadora através de swab oral e este material foi enviado para o laboratório parceiro Mendelics.

Os resultados dos exames realizados nesta pesquisa eram sigilosos e este foi compartilhado com paciente em seguimento telefônico e/ou presencial.

Na presença do teste genético alterado, o paciente e seus familiares seriam esclarecidos sobre o diagnóstico e encaminhados para aconselhamento genético.

O aconselhamento genético poderia ser agendado via rede privada suplementar (quando paciente possuía convênio) ou através do Projeto Cuidar Mais oferecido de forma gratuita pela Pfizer mediante cadastro do paciente. A pesquisadora realizou cadastro junto a este programa para encaminhamento de pacientes com diagnóstico de amiloidose TTR.

#### **4.6 Análise estatística**

Para elaboração do banco de dados e análise descritiva foi utilizado o software Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA), versão 18.0 for Windows. Os resultados foram apresentados por meio de tabelas. As variáveis categóricas expressas em frequências e percentuais – n (%). As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em média e desvio padrão; e aquelas com distribuição não-normal, em mediana e intervalo interquartil. A normalidade das variáveis numéricas foi verificada através da estatística descritiva, análise gráfica e do teste Shapiro-Wilk.

Na comparação entre os grupos do resultado da cintilografia alterada e não alterada com as variáveis contínuas foi utilizado o teste T independente, quando as variáveis apresentaram distribuição normal e o teste Mann-Whitney para aquelas que apresentaram uma distribuição assimétrica. Na comparação entre os grupos e as variáveis categóricas foi utilizado o teste qui-quadrado, quando a distribuição apresentava um n em cada categoria menor que 5 indivíduos foi utilizado o Teste Exato de Fischer.

Para todas as associações foi utilizado um  $p < 0.05$ .

O tamanho amostral foi calculado com o objetivo de determinar a prevalência de amiloidose cardíaca do tipo TTR em pacientes com estenose aórtica moderada e grave.

A estimativa do tamanho amostral baseou-se em trabalhos anteriores que pesquisaram a presença de amiloidose cardíaca oculta em pacientes com estenose aórtica submetidos a troca valvar cirúrgica ou implante percutâneo de valva aórtica.

Estes estudos descreveram uma prevalência entre 5-25%.<sup>12,38,47</sup> Para o cálculo do tamanho amostral foi utilizado o software Winpepi.

O tamanho mínimo da amostra para uma prevalência estimada de 16% (baseado em estudo de Castano et al<sup>38</sup>), um poder estatístico de 80% e um erro de 10% foi de 52 pacientes.

## **5 ASPECTOS ÉTICOS**

Este estudo está de acordo e respeita a legislação nacional e internacional para pesquisa em seres humanos e o registro no qual se baseia foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Santa Izabel (CAAE 40888820.9.0000.5520). Os pacientes foram submetidos a um termo de consentimento livre e esclarecido para participar no registro. Os dados foram sigilosos e apenas os investigadores tiveram acesso ao banco de dados do projeto.

O potencial benefício direto ao paciente foi possibilitar diagnosticar ou afastar amiloidose cardíaca quando presente, e indiretamente, incrementando o conhecimento acerca da sua doença.

Os potenciais riscos seriam quanto a radiação, ainda que pequena, para realização da cintilografia.

## 6 RESULTADOS

Foram avaliados 41 pacientes idosos portadores de estenose aórtica moderada ou grave. A média de idade dos casos foi de  $79 \pm 6$  anos, 23 (56%) eram do sexo feminino, 22 (53%) tinham algum grau de fragilidade segundo escala de Edmonton, 8 (23%) tinham perda cognitiva. Trinta e oito (92%) pacientes tinham estenose aórtica sintomática, sendo que 6 (15%) pacientes estavam em Classe funcional (CF) III pela NYHA. A dispneia foi o sintoma mais observado, 33 (80%) relataram esta queixa. (tabela 2)

Houve um predomínio de pacientes com padrão de estenose aórtica grave clássica com gradiente elevado e FEVE preservada, 23 (56%) pacientes; 4 (9.8%) tinham estenose aórtica moderada, 8 (19.5%) tinham padrão de baixo fluxo baixo gradiente e FE reduzida (tabela 2).

O escore de RAISE maior ou igual a 2 foi encontrado em 4 pacientes (10%).

Dentre as comorbidades, 37 (90%) pacientes eram hipertensos, 22 (53%) diabéticos e 29 (70%) tinham doença coronariana diagnosticada. (tabela 3)

Quanto à avaliação de escores de risco cirúrgico, 28 (68%) tinham um STS menor que 4, ou seja, baixo risco cirúrgico (Tabela 3).

A síndrome do túnel do carpo estava presente em 2 (5%) pacientes, 8 (19%) tinham polineuropatia.

O bloqueio do ramo direito foi encontrado em 2 (5%) pacientes e o bloqueio de ramo esquerdo em 11 (22%) pacientes. Um paciente tinha fibrilação atrial. Sinais de sobrecarga ventricular esquerda foram encontrados em 15 (36%) casos e a baixa voltagem em 1 paciente (Tabela 4).

**Tabela 2 - Características clínicas e demográficas da população total**

<b>Variáveis</b>	<b>Total N = 41</b>
<b>Idade*</b>	79.6 ±6.6 anos
<b>Gênero n (%)</b>	
Feminino	23 (56.1)
<b>Etnia n (%)</b>	
Negro	3 (7.3)
Pardo	23 (56.1)
Branco	15 (36.6)
<b>IMC</b>	26.7 ±4.4 kg/m <sup>2</sup>
<b>Mini Mental ** n (%)</b>	
Menor ou igual a 24	8 (22.9)
<b>Edmonton n (%)</b>	
Sem fragilidade	7 (17.0)
Vulnerável	12 (29.3)
Fragilidade Leve	10 (24.4)
Fragilidade moderada	8 (19.5)
Fragilidade Grave	4 (9.8)
<b>Padrão Estenose aórtica n (%)</b>	
Estenose moderada	4 (9.8)
Estenose aórtica grave clássica	23 (56)
Estenose aórtica grave baixo fluxo, baixo gradiente com FE reduzida	8 (20)
Estenose aórtica grave baixo gradiente baixo fluxo FE preservada	2 (5)
Estenose aórtica grave baixo gradiente FE preservada	4 (10)
<b>Sintomas n (%)</b>	38 (92.7)
Angina	16 (39.0)
Sincope	7 (17.1)
Dispneia	33 (80)

\*Dados apresentados como frequência absoluta n (%), média ± desvio-padrão. \*\*Mini Mental < 24 representa algum grau de déficit cognitivo.

**Tabela 3** - Continuação características clínicas e demográficas da população total

<b>Comorbidades n (%)</b>	<b>N=41</b>
Hipertensão	37 (90.2)
Diabetes Mellitus	22 (53.7)
Acidente vascular encefálico	35 (85.4)
Doença arterial coronariana	29 (70.7)
Tabagismo	23 (56.1)
Doença pulmonar obstrutiva crônica	3 (7.3)
Infarto agudo de miocárdio prévio	13 (31.7)
Dislipidemia	40 (97.6)
<b>STS n (%)</b>	<b>2.3 (1.8-4.7)</b>
Alto	6 (14.6)
Intermediário	7 (17.1)
Baixo	28 (68.3)

A alteração de troponina foi encontrada em 20 (48%) pacientes com mediana e IQ de 0.01 ng/ml (0.001-0.78). O BNP alterado acima de 300 foi encontrado em 16 (39%) pacientes com mediana e IQ de 450 pg/ml (114-1109) (Tabela 4).

Com relação aos dados ecocardiográficos, a FEVE média foi de 59.2 %  $\pm$ 15.3%, sendo que 11 (26%) pacientes tinham disfunção ventricular com FE menor que 50%. A hipertrofia ventricular esquerda foi encontrada em 38 (95%) pacientes. O strain longitudinal do ventrículo esquerdo foi de 14.3%  $\pm$ 3.7% (VN 18%). A hipertensão pulmonar com pressão sistólica estimada em artéria pulmonar (PSAP) maior que 35mmHg foi encontrada em 3 pacientes, sendo este um fator de gravidade em pacientes com estenose aórtica. A hipertrofia ventricular direita foi encontrada em 4 pacientes. O apical sparing foi encontrado em 1 paciente. (Tabela 5)

**Tabela 4 - Eletrocardiograma e Laboratório**

<b>ECG e Laboratório</b>	<b>N= 41</b>
<b>ECG</b>	
Ritmo Sinusal	37 (90.2)
Marcapasso	3 (7.3)
Fibrilação Atrial ou Flutter	1(2.4)
Bloqueio de ramo direito	2 (4.9)
Bloqueio de ramo esquerdo	11 (26.8)
Bloqueio atrioventricular de primeiro grau	12 (30.8)
Sobrecarga de átrio esquerdo	17 (41.5)
Sobrecarga de ventrículo esquerdo	15 (36.6)
Baixa Voltagem	1 (2.4)
<b>Disfunção renal (ClCr &lt; 60ml/m<sup>2</sup>)</b>	<b>27 (65.9)</b>
<b>Troponina µg/l m±DP / M(IIQ)</b>	<b>0.98 ±2.8 / 0,01 (0.001-0.78)</b>
<b>BNP</b>	<b>850 ±1136 / 450 (114-1109)</b>

m=média; M=mediana; DP=Desvio padrão; IIQ = Intervalo interquartil

O escore de cálcio foi avaliado em 30 pacientes com média 2481.6 ±1490 Agatston /IIQ 2337 (1604-4589) Agatston. (Tabela 5)

A distribuição dos achados da cintilografia de acordo com a classificação de Perugini foi: 8 (19%) pacientes sem captação, 24 (58%) grau 1 e 9 (22%) grau 2/3.

Foram encontrados 4 pacientes com cintilografia altamente sugestiva de amiloidose TTR (alta captação em ambas as avaliações quantitativa e qualitativa), sendo que um deles apresentava mutação genética tipo Val122I, sendo classificado como ATTRv (caso 4). Assim, 3 pacientes foram classificados como ATTRwt. A tabela 6 detalha algumas das características dos quatro pacientes portadores de ATTR encontrados neste estudo.

Foi realizada a comparação entre os pacientes portadores de estenose aórtica com diagnóstico de amiloidose (cintilografia com alta captação quantitativa e qualitativa) e aqueles com cintilografia sem amiloidose. Não houve diferença significativamente estatística entre os grupos nas variáveis avaliadas (Tabela 7).

**Tabela 5 - Descrição dados ecocardiográficos e de tomografia cardíaca**

<b>Dados Ecocardiográficos</b>	<b>N= 41</b>
<b>FEVE</b>	59.2 ±15.3 / 64 (50-70)
<b>Hipertensão Pulmonar (PSAP &gt;35)</b>	3 (7.5)
<b>SLGVE</b>	14.3 ±3.7 / 14 (12-17)
<b>Hipertrofia do Ventrículo Direito</b>	4 (9.8)
<b>StrainVD</b>	21.2 ±5.9 / 21 (17-24.5)
<b>Strain AE</b>	22.6 ±9.3/ 21 (16 -28)
<b>Aumento do átrio esquerdo</b>	40 (97.6)
<b>Escore de Cálcio (n=30) m±DP / M(IIQ)</b>	2481.6 ±1490 /2337 (1604-
<b>Agatston</b>	4589)

No grupo com diagnóstico de amiloidose, 3 (75%) pacientes eram do sexo masculino.

Os níveis de BNP e troponina eram maiores naqueles com amiloidose à cintilografia, porém com p não significativo.

O escore de RAISE maior ou igual a 2 foi encontrado em 1 paciente com portador de amiloidose e 3 pacientes sem amiloidose.



**Tabela 6 – Descrição clínica dos pacientes com amiloidose TTR**

Caso	Idade (anos)	Sexo	Padrão estenose aórtica	Escore Raise	FEVE (%)	SLGVE	Troponina	BNP	Escore de cálcio
1	67	Masculino	Moderada	0	62	18	<0.001	83	890
2	75	Masculino	Grave clássica	0	34	11	<0.001	1109	1678
3	83	Feminino	Grave Clássica	0	76	17	3,5	506	2266
4	74	Masculino	Grave LF/LG FE reduzida	3 (BRD/ túnel do carpo)	42	15	2,3	3080	944

O padrão de estenose aórtica não foi preditor para a presença de cintilografia positiva. Apenas um paciente com amiloidose possuía estenose aórtica grave com baixo fluxo/baixo gradiente e FE reduzida.

O strain longitudinal do ventrículo esquerdo médio foi de 15.5% no grupo com amiloidose e 14.1% naqueles sem amiloidose (p 0.500). Um paciente (25%) com amiloidose tinha o padrão de apical sparing ao ecocardiograma (p=0.098).

O escore de cálcio foi maior naqueles que não tinham amiloidose, média de 2509 (1654-3014) Agatston, em comparação àqueles com amiloidose, cuja média foi de 944 (917-1311) Agatston (p=0.061).

**Tabela 7 - Comparação da cintilografia positiva ou negativa com as características sociodemográficas e clínicas**

	Negativa (n=37)	Positiva (n=4)	Valor de p
<b>Gênero</b>			0.303**
Feminino	22 (59.5)	1 (25.0)	
Masculino	15 (40.5)	3 (75.0)	
<b>Etnia</b>			0.681*
Branca	14 (37.8)	1 (25.0)	
Parda	20 (54.1)	3 (75.0)	
Negra	3 (8.1)	0	
<b>Disfunção VE</b>	9 (25.0)	2 (50.0)	0.300**
<b>Hipertensão Pulmonar (PSAP &gt;35)</b>			0.277**
<b>IMC&gt;30</b>	7 (18.9)	2 (50,0)	0.204**
<b>BNP M (IIQ)</b>	391 (121-1022)	1109 (596-2094)	0.490***
<b>Escore de Calcio Agatston</b>	2509 (1654-3014)	944 (917-1311)	0.061***
<b>Score de RAISE</b>			0,255*
<b>0</b>	22 (59.5)	3 (75.0)	
<b>1</b>	12 (32,4)	0	
<b>2</b>	1 (2.7)	0	
<b>3</b>	1 (2.7)	1 (25.0)	
<b>6</b>	1 (2.7)	0	
<b>SLGVE</b>	14.1 ±3.8	15.5 ±3.4	0.500****
<b>Sparing apical</b>	0	1 (25,0)	0.098**
<b>Troponina IIQ</b>	0.0010 (0.0010-0.605)	1.15 (0.0010-3.26)	0.610***
<b>Hipertrofia do ventrículo Direito</b>	3 (8.1)	1 (25,0)	0,348**
<b>Strain VD</b>	21.2 ±6.0	19.1 ±4.9	0.549****
<b>Strain AE</b>	22.1 ±9.6	20.0 ±6.6	0.623****

\*Teste Qui-quadrado; \*\* Teste Exato de Fischer; \*\*\* Teste Mann-whitney ; \*\*\*\*Teste T independente

## 7 DISCUSSÃO

A estenose aórtica e a amiloidose cardíaca são duas entidades que, apesar de suas etiologias distintas, guardam similaridades fisiopatológicas, já que ambas podem levar a hipertrofia miocárdica e suas repercussões hemodinâmicas, principalmente associadas a ICFe.<sup>30</sup>

O presente estudo envolveu pacientes atendidos em um grande centro de referência especializado na realização de implantes percutâneos de valva aórtica em Salvador. A maioria dos pacientes tinham estenose aórtica grave clássica (aquela com gradiente sistólico elevado e FEVE preservada). A literatura mostra que o padrão mais comum naqueles com coexistência de EA e AC é paradoxal, aquela com baixo gradiente, baixo fluxo e FEVE preservada, presente em apenas 2 casos (5%) da amostra estudada podendo justificar a prevalência encontrada menor que a prevista.<sup>30</sup>

Pacientes com estenose aórtica e amiloidose frequentemente apresentam um padrão de baixo fluxo e baixo gradiente devido a várias razões fisiopatológicas. A combinação dessas duas condições pode resultar em uma redução do fluxo cardíaco devido à rigidez ventricular associada à amiloidose, que por sua vez, diminui a capacidade do coração de bombear sangue efetivamente através da válvula aórtica estenosada. Ao mesmo tempo, a deposição de amiloide nos ventrículos pode causar uma redução adicional da contratilidade cardíaca, levando a um gradiente de pressão mais baixo através da válvula aórtica estenosada. Esses fatores combinados contribuem para o desenvolvimento do padrão de baixo fluxo e baixo gradiente em pacientes com estenose aórtica e amiloidose.<sup>26,48</sup>

A maior prevalência do estado de baixo fluxo em pacientes com AC pode ser justificada pela maior gravidade no remodelamento concêntrico do ventrículo esquerdo, piora de padrões de enchimento ventricular, disfunção e remodelamento atrial esquerdo, redução significativa do SLVE (maior ou igual a -12%) e remodelamento e disfunção do ventrículo direito.<sup>30,43</sup>

Este estudo identificou apenas 4 (10%) pacientes com estenose aórtica moderada, sendo que um deles apresentava cintilografia com alta captação do radiotraçador e diagnóstico de ATTR selvagem (teste genético com ausência de mutação). Diante da possibilidade da coexistência de EA/AC, o seguimento destes pacientes com estenose aórtica moderada e seu comportamento evolutivo tem

motivado uma série de estudos prospectivos no sentido de determinar o papel do depósito amiloide sobre a doença valvar.<sup>6</sup>

Com relação aos biomarcadores cardíacos (BNP e troponina), nossa amostra identificou a persistência de valores elevados de ambos denotando injúria miocárdica silenciosa com queda do SLVE despeito de uma FEVE preservada condizente com a literatura.<sup>39</sup>

Muitos dos trabalhos com cintilografia e diagnóstico de AC basearam-se apenas no escore de Perugini (avaliação qualitativa da captação do radiotraçador), o que demonstra a heterogeneidade dos estudos que avaliaram a concomitância EA/AC.

De acordo com as diretrizes de medicina nuclear que embasam o diagnóstico de AC, esta é altamente sugestiva quando ocorre uma captação acentuada, graus 2 ou 3 da classificação de Perugini e relação de captação na área cardíaca em relação à área contralateral do tórax maior ou igual a 1.5 (análise quantitativa).<sup>22,23,49</sup>

O presente estudo utilizou desses dois critérios para a definição de AC e encontrou 4 (10%) pacientes com a concomitância das duas patologias.

A captação grau 1 de Perugini foi encontrada em 24 (59%) pacientes dos com EA e esta sugere a presença de depósito amiloide (amiloidose subclínica) no miocárdio, porém seu significado clínico e evolução para amiloidose cardíaca ainda não foram bem determinados. Tal achado é observado em literatura internacional e estudos de coorte mostram piores desfechos neste cenário. Assim, a presença de depósito amiloide mesmo sem o diagnóstico de amiloidose não deve ser desconsiderada.<sup>16,17</sup>

Foi diagnosticado um caso de ATTR forma hereditária com mutação genética Val122I, esta mais encontrada em afrodescendentes americanos e que causa preferencialmente cardiopatia.

A presença de amiloidose oculta foi observada inicialmente em 2016 em paciente encaminhados para implante percutâneo de valva aórtica, desde então vários estudos retrospectivos e prospectivos vem sendo desenvolvidos no sentido de detectar ATTR.<sup>17</sup>

O rastreio sistemático para amiloidose em pacientes com estenose aórtica utilizando a cintilografia cardíaca com radiotraçadores ósseos não é uma estratégia possível na rotina da maioria dos centros cardiológicos.<sup>22</sup>

Pacientes com estenose aórtica tem diferentes perfis clínicos, incluindo idade, presença de síndrome do túnel do carpo, múltiplas comorbidades, elevação de níveis de troponina, alterações ecocardiográficas e eletrocardiográficas. Os parâmetros descritos no escore RAISE tentam integrar alguns achados em um escore clínico que deve tentar ajudar do cardiologista clínico a nortear a indicação de prosseguir investigação com a solicitação da cintilografia.<sup>16</sup>

Este estudo realizou de forma sistemática a cintilografia em todos os pacientes e o escore RAISE calculado de forma retrospectiva foi sugestivo para amiloidose cardíaca em 4 pacientes (10%). Porém, não houve associação estatisticamente significativa entre os pacientes com diagnóstico de amiloidose e a presença de escore RAISE maior ou igual a 2 ( $p=0.791$ ). O escore de RAISE aplicado para pacientes com suspeita de amiloidose pode ter menor papel na identificação desta patologia na presença de estenose aórtica e por isso outros sinais clínicos de alarme devem ser propostos na população com concomitância AC/EA.

Hussain et al descreveu uma subcoorte de pacientes com amiloidose cardíaca que podem desenvolver estenose aórtica grave na ausência de calcificação significativa (com escores de cálcio que, de acordo com as diretrizes convencionais, até tornariam improvável o diagnóstico de estenose aórtica significativa). Isso pode indicar que os escores de cálcio na valva aórtica podem ser menos aplicáveis em um subconjunto de pacientes com amiloidose cardíaca para avaliar a gravidade da estenose aórtica ou os desfechos, como taxa de eventos cardíacos, necessidade de cirurgia e mortalidade.<sup>48</sup> Este trabalho observou, também, uma possível tendência de menor escore de cálcio naqueles com pacientes com alta captação de radiotraçador a cintilografia, porém com  $p$  não significativo. Este fato pode estar associado ao pequeno tamanho amostral que pode aumentar o risco de sobrestimar a magnitude de efeitos ou associações observadas.

### 7.1 Limitações e perspectivas

A principal limitação deste estudo foi o tamanho amostral reduzido. Foram avaliados 41 participantes para um valor estimado de 52 pacientes (poder estatístico de 80% e um erro de 10%).

É necessário interpretar a prevalência de 10% encontrada para a coexistência EA/AC e o tamanho amostral do estudo de 41 pacientes. Neste cenário, o poder

estatístico foi de 75%. Um baixo poder que não permite detectar diferença significativa entre prevalência estimada e a real. Um maior tamanho amostral seria especialmente importante para fazer comparações mais significativas entre pacientes com resultados de cintilografia positivos e negativos em termos de características sociodemográficas e clínicas. Por este motivo, houve o cuidado de reportar esta limitação e reconhecer que esses dados são preliminares, precursores de trabalhos futuros.

A verdadeira prevalência da coexistência da estenose aórtica e amiloidose cardíaca não está bem determinada em literatura. Os trabalhos de coorte envolveram populações com perfis diferentes em cenários diversos, podendo justificar a ampla margem de diferença na sua prevalência, entre 5-25%. Assim, para o cálculo do tamanho amostral foi estimada uma prevalência de 16% como a descrita por Castano et al<sup>38</sup>.

Apesar do tamanho amostral reduzido deste estudo, foi encontrada uma prevalência de 10% para a coexistência de EA/AC, um valor consistente com o relatado em outras coortes.<sup>12</sup>

O radiotraçador ósseo utilizado na cintilografia para diagnóstico da amiloidose TTR foi o pirofosfato-99m Tc. No início do estudo, houve um período em 2021 em que esse material esteve indisponível, o que afetou a inclusão de um maior número de pacientes.

Outra limitação deste estudo foi um percentual relevante de recusa em participar da pesquisa por conta do tempo dispendido para se realizar a cintilografia. Este exame tem uma duração média de 4h, com captação de imagens em 1h e em 3h, o que gerava na maioria dos pacientes maior estresse pelo tempo de permanência na unidade de estudo.

Este estudo objetivou avaliar a prevalência de amiloidose do tipo TTR e estenose aórtica, ou seja, estes pacientes tinham alta captação na cintilografia tanto por avaliação qualitativa e quantitativa, sendo desconsiderados como casos positivos aqueles com captação grau 1 (presença de depósito amiloide / amiloidose subclínica). Além disso, a realização da imunofixação de proteínas séricas ficou limitada a excluir a amiloidose do tipo AL nos pacientes com captação positiva não permitindo determinar a prevalência deste tipo de amiloidose nesta população com estenose aórtica.

## 8 CONCLUSÃO

A prevalência da AC em pacientes com EA moderada a grave de provável etiologia calcifica em nossa amostra foi de 10%. Dada a baixa prevalência da condição, o tamanho amostral não permitiu caracterizar as diferenças clínicas e ecocardiográficas entre os pacientes com ou sem amiloidose.

Este trabalho foi pioneiro na tentativa de diagnosticar a AC em pacientes portadores de EA grave e moderada em nossa população, ratificando a coexistência, o que talvez tenha implicações clínicas e prognósticas.

A exata prevalência da estenose aórtica associada a amiloidose cardíaca não está clara na população brasileira. Como demonstrado, ambas as condições existem em nosso meio como foi demonstrado neste estudo e não deve ser ignorada a repercussão clínica da coexistência destas, assim como suas implicações prognósticas.

## REFERÊNCIAS

1. Génèreux P, Stone GW, O’Gara PT, Marquis-Gravel G, Redfors B, Giustino G, et al. Natural History, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies for Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2016 May 17;67(19):2263–88. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27049682>
2. Ternacle J, Krapf L, Mohty D, Magne J, Nguyen A, Galat A, et al. Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019 Nov;74(21):2638–51.
3. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015.
4. Vollema EM, Amanullah MR, Ng ACT, van der Bijl P, Prevedello F, Sin YK, et al. Staging Cardiac Damage in Patients With Symptomatic Aortic Valve Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019 Jul;74(4):538–49.
5. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5).
6. Stassen J, See Hooi Ewe, Pio SM, Philippe Pibarot, Bjorn Redfors, Leipsic J, et al. Managing Patients With Moderate Aortic Stenosis. 2023 Jun 1;16(6):837–55.
7. Philippe Pibarot, Lancellotti P, Narula J. Concomitant Cardiac Amyloidosis in Severe Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021 Jan 1;77(2):140–3.
8. Tastet L, Tribouilloy C, Maréchaux S, Vollema EM, Delgado V, Salaun E, et al. Staging Cardiac Damage in Patients With Asymptomatic Aortic Valve Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019 Jul;74(4):550–63.
9. Longhi S, Lorenzini M, Gagliardi C, Milandri A, Marzocchi A, Marrozzini C, et al. Coexistence of Degenerative Aortic Stenosis and Wild-Type Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2016 Mar;9(3):325–7.
10. Chadha G, Bohbot Y, Rusinaru D, Maréchaux S, Tribouilloy C. Outcome of Normal-Flow Low-Gradient Severe Aortic Stenosis With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: A Propensity-Matched Study. *Journal of the American Heart Association*. 2019 Oct;8(19).



11. Senior R, Khattar RS. Assessment of Aortic Stenosis: Time to Go With the Flow. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2020 Apr 21 [cited 2024 Mar 30];75(15):1770–1.
12. Cavalcante JL, Rijal S, Abdelkarim I, Althouse AD, Sharbaugh MS, Fridman Y, et al. Cardiac amyloidosis is prevalent in older patients with aortic stenosis and carries worse prognosis. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance: Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* [Internet]. 2017 Dec 7;19(1):98. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29212513/>
13. Dobson LE, Prendergast BD. Heart valve disease: a journey of discovery. *Heart*. 2022 Apr 22;108(10):774–9.
14. Kang DH, Park SJ, Lee SA, Lee S, Kim DH, Kim HK, et al. Early Surgery or Conservative Care for Asymptomatic Aortic Stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jan 9;382(2):111–9.
15. Bonelli A, Paris S, Nardi M, Henein MY, Agricola E, Troise G, et al. Aortic Valve Stenosis and Cardiac Amyloidosis: A Misleading Association. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Sep 18;10(18):4234.
16. Nitsche C, Scully PR, Patel KP, Kammerlander AA, Koschutnik M, Dona C, et al. Prevalence and Outcomes of Concomitant Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021 Jan;77(2):128–39.
17. Scully PR, Treibel TA, Fontana M, Lloyd G, Mullen M, Pugliese F, et al. Prevalence of Cardiac Amyloidosis in Patients Referred for Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2018 Jan 30 [cited 2024 Mar 30];71(4):463–4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29389364/>
18. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Virot P, et al. Cardiac amyloidosis: Updates in diagnosis and management. *Archives of Cardiovascular Diseases* [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2022 Jun 22];106(10):528–40.
19. Fernandes A, Caetano F, Almeida I, Paiva L, Gomes P, Mota P, et al. Amiloidose cardíaca – abordagem diagnóstica, a propósito de um caso clínico. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2016 May;35(5):305.e1–7.
20. Lima CJM de, Gouveia GN de M, Falcão SN dos RS, Gonçalves BKB, Gomes CAM. Cardiac Amyloidosis. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia - Imagem Cardiovascular*. 2016;29.
21. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC: Heart Failure*. 2019 Aug;7(8):709–16.

22. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia E de B, Rohde LEP, et al. Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca – 2021. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2021 Sep;117(3):561–98.
23. Simone CSB, Cestari QP, Willain LR, Sebastião MC, Juarez AB, Tinoco MC. Guideline de Cintilografia com Marcadores Ósseos para Pesquisa de Amiloidose Cardíaca por Transtirretina.
24. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* [Internet]. 2016;133(24):2404–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27143678/>
25. Griffin JM, Rosenthal JL, Grodin JL, Maurer MS, Grogan M, Cheng RK. ATTR Amyloidosis: Current and Emerging Management Strategies. *JACC: CardioOncology* [Internet]. 2021 Oct 19 [cited 2022 Apr 19];3(4):488–505. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8543085/>
26. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2019 Jun;73(22):2872–91.
27. Narotsky DL, Castano A, Weinsaft JW, Bokhari S, Maurer MS. Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Novel Insights From Advanced Imaging. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016 Sep;32(9): 1166.e1–10.
28. Grodin JL, Maurer MS. The Truth Is Unfolding About Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2019 Jul 2;140(1):27–30.
29. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Plante-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: A randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012 Jul 25;79(8):785–92.
30. Jaiswal V, Agrawal V, Yashita Khulbe, Muhammad Abdullah Hanif, Huang H, Hameed M, et al. Cardiac amyloidosis and aortic stenosis: a state-of-the-art review. *European heart journal open*. 2023 Oct 12;3(6).
31. Singh A, Falk RH. “A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis”: Is it already on the verge of obsolescence? Vol. 39, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2018. p. 2807–9.
32. Salinger T, Hu K, Liú D, Herrmann S, Lorenz K, Ertl G, et al. Cardiac amyloidosis mimicking severe aortic valve stenosis – a case report demonstrating diagnostic pitfalls and role of dobutamine stress echocardiography. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017 Mar 22;17(1).
33. Kyrouac D, Schiffer W, Lennep B, Fergestrom N, Zhang KW, Gorcsan J, et al. Echocardiographic and clinical predictors of cardiac amyloidosis: limitations of

- apical sparing. *ESC Heart Failure* [Internet]. 2021 Dec 8;9(1):385–97. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8788049/>
34. Galat A, Aziz Guellich, Bodez D, Slama M, Dijos M, Zeitoun DE, et al. Aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis: the chicken or the egg? 2016 Dec 14;37(47):3525–31.
  35. Meredith T, Roy D, Hayward C, Feneley M, Kovacic J, Muller D, et al. Strain Assessment in Aortic Stenosis: Pathophysiology and Clinical Utility. *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography* [Internet]. 2024 Jan 1;37(1):64–76. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37805144/>
  36. Gergely Peskó, Jenei Z, Varga G, Apor A, Hajnalka Vágó, Sándor Czibor, et al. Coexistence of aortic valve stenosis and cardiac amyloidosis: echocardiographic and clinical significance. *Cardiovascular Ultrasound*. 2019 Dec 1;17(1).
  37. Gargiulo P, Perrone-Filardi P. Dangerous relationships: aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis. *European Heart Journal*. 2017 Sep 5;38(38):2888–9.
  38. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *European Heart Journal*. 2017 Aug 1;38(38):2879–87.
  39. Vergaro G, Aimo A, Barison A, Genovesi D, Buda G, Passino C, et al. Keys to early diagnosis of cardiac amyloidosis: red flags from clinical, laboratory and imaging findings. *European Journal of Preventive Cardiology* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Jan 24];27(17):1806–15.
  40. Cariou E, Bennani Smires Y, Victor G, Robin G, Ribes D, Pascal P, et al. Diagnostic score for the detection of cardiac amyloidosis in patients with left ventricular hypertrophy and impact on prognosis. *Amyloid: The International Journal of Experimental and Clinical Investigation: The Official Journal of the International Society of Amyloidosis* [Internet]. 2017 Jun 1;24(2):101–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28553897/>
  41. De Gaspari M, Sinigiani G, De Michieli L, Della Barbera M, Rizzo S, Thiene G, et al. Relative apical sparing in cardiac amyloidosis is not always explained by an amyloid gradient. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* [Internet]. 2023 Aug 23 [cited 2024 Mar 30];24(9):1258–68. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37191052/>
  42. Moody WE, Turvey-Haigh L, Knight D, Coats C, Cooper R, Schofield R, et al. British Society of Echocardiography guideline for the transthoracic echocardiographic assessment of cardiac amyloidosis. *Echo Research & Practice*. 2023 Aug 31;10(1).

43. Jansen K, Mani N, Mehrotra P, Tan TC, Zeng X, Dinwoodey D, et al. Left Atrial Volumes. *JACC: Cardiovascular Imaging* [Internet]. 2014 May [cited 2019 Nov 26];7(5):530–1.
44. Namasivayam M, He W, Churchill TW, Capoulade R, Liu S, Lee H, et al. Transvalvular Flow Rate Determines Prognostic Value of Aortic Valve Area in Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2020 Apr 21 [cited 2022 Nov 18];75(15):1758–69.
45. Pagourelas ED, Mirea O, Duchenne J, Van Cleemput J, Delforge M, Bogaert J, et al. Echo Parameters for Differential Diagnosis in Cardiac Amyloidosis. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017 Mar;10(3).
46. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 2012 Aug 3;98(19):1442–8.
47. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, Castelletti S, White SK, Scully PR, et al. Occult transthyretin cardiac amyloid in severe calcific aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016 Aug 1;9(8).
48. Ruberg FL, Siddiqi OK. In Search of the Holy Grail. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2021 Jan;14(1):200–2.
49. Hussain M, Hanna M, Rodriguez L, Griffin B, Watson C, Phelan D, Schoenhagen P, Jaber W, Cremer P, Collier P. Subthreshold Aortic Valve Calcium Scores in Severe Aortic Stenosis and Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JACC: Case Reports* (2020) 2(14) 2205-2209.

## APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### DADOS SOBRE A PESQUISA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “**PREVALÊNCIA DE AMILOIDOSE CARDIACA EM PACIENTES PORTADORES DE ESTENOSE AÓRTICA MODERADA OU GRAVE**”

PESQUISADOR PRINCIPAL: NG KIN KEY

CARGO/FUNÇÃO: Médico Cardiologista INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 20.530

AValiação DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO                       RISCO MÉDIO                        
 RISCO BAIXO                                            RISCO MAIOR                     

DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 meses.

1. **Desenho do estudo e objetivo(s):** O (A) senhor (a), portador(a) de estenose aórtica moderada ou grave, está sendo convidado(a) a participar voluntariamente deste estudo, que tem interesse de examinar se tem uma doença chamada amiloidose cardíaca. Esta condição é causada pelo dobramento incorreto de proteínas no organismo que podem se depositar em vários órgãos, inclusive o coração. Esta patologia pode estar associada a sua doença valvar e piorar mais sua condição caso não diagnosticada. Para investigação diagnóstica diante da suspeita de amiloidose cardíaca, exames complementares são necessários, por exemplo, exames de urina e de sangue e a cintilografia miocárdica com pirofosfato.

Antes de concordar em participar desta pesquisa é muito importante que o(a) senhor(a) compreenda as informações e instruções contidas neste documento

2. **Relação e Descrição dos procedimentos que serão realizados:** Nesta pesquisa, estudaremos pacientes, que, igualmente ao senhor(a), apresentam diagnóstico de Estenose aórtica moderada ou grave. Se o senhor(a) concordar em participar deste estudo, serão realizados os seguintes procedimentos:

- Cintilografia miocárdica com pirofosfato marcada com tecnécio-99m: é um exame feito com o participante deitado em uma maca. É necessária uma punção venosa. Será injetado por via venosa um radiofármaco (uma substância sem ação farmacológica usada em métodos diagnósticos) chamado pirofosfato. Não há relatos de reações ou alergias ao pirofosfato. Este material não é um contraste e não tem contraindicações conhecidas. As imagens são obtidas cerca de 1 a 3 horas após a injeção do pirofosfato e o exame tem duração de cerca de 45 minutos em cada um desses tempos/fases (em alguns casos podem ser indicadas imagens imediatamente

após a injeção). Este exame tem como uma das principais indicações a investigação de amiloidose cardíaca.

- Ecocardiograma transtorácico: é uma ultrassonografia do coração realizada com paciente deitado em uma maca. Não há contraindicações para este exame e não causa reações adversas. Tem duração de cerca de 30-40min.

- Quando sua cintilografia for sugestiva de amiloidose cardíaca, será coletada uma pequena amostra de saliva para realização de teste genético. Coleta realizada através de um pequeno cotonete que será gentilmente friccionado em região interna da boca. O material será enviado para realização de teste genético e seu resultado enviado posteriormente para o senhor.

3. **Desconforto e riscos esperados nos procedimentos:** O radiotraçador que o senhor(a) receberá é bastante seguro. Existe o risco mínimo de discreta alergia, porém estes efeitos são raros. As imagens são adquiridas em equipamento chamado de gama-câmara. Estes são relativamente abertos e os relatos de sensação de claustrofobia são incomuns. Se você tem desconforto em fazer exames de imagem ou claustrofobia nos avise antecipadamente para avaliarmos se estará confortável. Durante toda a realização do exame, o senhor(a) será acompanhado por profissionais capazes de resolver qualquer tipo de desconforto ou problema que possa apresentar.
4. **Benefícios para o participante:** O exame trará informações adicionais sobre sua doença, que o seu médico pode usar para melhorar o seu acompanhamento no consultório, que possibilitará o tratamento específico, se indicado pelo seu médico.
5. **Garantia de acesso:** em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O investigador principal é o **Dra. Ng Kin Key** que pode ser encontrada no endereço: Praça Conselheiro Almeida Couto, nº 500 Bairro: Nazaré, Salvador-Bahia, Cep: 40050-410. Telefone: 71988551672. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – telefone: 2203-8362.
6. **O senhor(a) terá a liberdade de retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.**
7. **Os dados do senhor(a) serão mantidos em sigilo e as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum participante.**
8. **O senhor(a) terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.**
9. **Despesas e compensações:** não haverá despesas pessoais para o senhor(a) e os outros participantes em qualquer fase do estudo, incluindo

**exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.**

10. O Senhor(a) tem o compromisso dos pesquisadores de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa. Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“PREVALÊNCIA DE AMILOIDOSE CARDIACA EM PACIENTES PORTADORES DE ESTENOSE AÓRTICA MODERADA OU GRAVE”**.

Eu discuti com a **Dra. Ng Kin Key** sobre a minha decisão em participar nesse 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 minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a pesquisadora responsável quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

-----

Assinatura do paciente/representante legal	Data ____ / ____ / ____
--	-------------------------

-----

Assinatura da testemunha	Data ____ / ____ / ____
--------------------------	-------------------------

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

*(Somente para o responsável do projeto)*

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

-----

Assinatura do responsável pelo estudo	Data ____ / ____ / ____
---------------------------------------	-------------------------

**Contatando os médicos que você consulta regularmente**

Gostaríamos de sua permissão para entrar em contato com os médicos que você consulta regularmente para informar-lhes de que você está participando neste estudo.

Vocês têm a minha permissão para contatar os médicos que consulto regularmente para informa-lhes de que estou participando neste estudo. (entre com a sua rubrica ou assinatura no retângulo se você desejar dar a sua permissão).

Vocês não têm minha permissão para contatar os médicos que consulto regularmente para informar-lhes de que estou participando neste estudo. (entre com sua rubrica ou assinatura no retângulo se você não desejar dar a sua permissão).

Você (e/ou representante legal) receberá uma via assinada deste documento de informações ao participante da Pesquisa e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

\_\_\_\_\_  
Nome completo do participante da pesquisa, em letra legível

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura do participante da pesquisa

Data

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL PELA OBTENÇÃO DO CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Confirmo que expliquei a natureza e objetivo deste estudo e os potenciais riscos e benefícios ao participante da pesquisa.

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador responsável pela obtenção do consentimento livre e esclarecido, em letra legível.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador responsável pela obtenção do consentimento livre e esclarecido.

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**REPRESENTANTE LEGAL**

Confirmo que as informações contidas no termo de consentimento foram precisamente explicadas a mim/participante da pesquisa e compreendidas por mim/participante da pesquisa e que o consentimento foi fornecido voluntariamente por mim /participante da pesquisa.

Fui informado (a) que se novas informações se tornarem disponíveis durante o estudo e que se estas informações podem mudar o meu desejo/participante da pesquisa em continuar do estudo, serei informado o quanto antes.



\_\_\_\_\_  
Nome do representante legal, em letra legível

\_\_\_\_\_  
Assinatura do representante legal

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**TESTEMUNHA IMPARCIAL** (Obrigatório quando o participante da pesquisa e/ou o representante legal forem incapazes de ler ou escrever).

Confirmo que as informações contidas no termo de consentimento foram precisamente explicadas e aparentemente, compreendidas pelo participante da pesquisa e/ou seu representante legal e que o consentimento foi fornecido voluntariamente pelo participante da pesquisa e/ou seu representante legalmente aceito.

\_\_\_\_\_  
Nome da testemunha imparcial, em letra legível

\_\_\_\_\_  
Assinatura da testemunha imparcial

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

## APÊNDICE B - Ficha de Coleta de Dados

### Identificação

ID:

Nome:

Data de nascimento:

Idade:

Sexo:

Peso:

Altura:

Diagnóstico: EAo grave clássica ( ) EAo LF/LG/FE red ( ) EAo LF/LG/FE pres ( ) EAo grave NF/LG ( ) EAo moderada ( )

Encaminhamento:

História Clínica

Sintomas ( ) Sim ( ) Não

ICC NYHA CF: ( ) I ( ) II ( ) III ( ) IV

Angina? ( ) Sim ( ) Não

Síncope/pré síncope? ( ) Sim ( ) Não

Edema de membros inferiores ( ) Sim ( ) Não

Ortopneia ( ) Sim ( ) Não

Doença coronária? ( ) Sim ( ) Não

Infarto do Miocárdio? ( ) Sim ( ) Não

AVC ou AIT? ( ) Sim ( ) Não

Dç carotídea/cerebrovascular? ( ) Sim ( ) Não

DPOC? ( ) Sim ( ) Não

Aneurisma Aorta? ( ) Sim ( ) Não

Diabetes Melito? ( ) Sim ( ) Não

Dislipidemia? ( ) Sim ( ) Não

Hipertensão Arterial Sistêmica? ( ) Sim ( ) Não

Doença vascular periférica? ( ) Sim ( ) Não

Aorta em porcelana? ( ) Sim ( ) Não

Insuficiência renal? ( ) Sim ( ) Não Se sim, diálise? ( ) Sim ( ) Não

Síndrome do Túnel do Carpo

Mini Mental

Edmonton Frail Scale

Tratamentos Prévios

Marca Passo prévio? ( ) Sim ( ) Não

Desfibrilador implantável? ( ) Sim ( ) Não

Revascularização do miocárdio? ( ) Sim ( ) Não

Tratamento Valvar Percutâneo? ( ) Sim, valvoplastia Aórtica ( ) Sim, valvoplastia Mitral ( ) Não

( ) Sim, TAVI ( ) Sim, Mitraclip

Tratamento Valvar Cirúrgico? ( ) Sim, valvoplastia Aórtica ( ) Sim, valvoplastia Mitral ( ) Não  
( ) Sim, troca Valvar Aórtica ( ) Sim, troca Valvar Mitral  
Intervenção Coronária Percutânea? ( ) Sim ( ) Não  
Outros? ( ) Sim ( ) Não Qual:  
Escores de Risco  
Logistic EuroScore I, mortalidade %  
Logistic EuroScore II, mortalidade %  
STS Score, mortalidade %  
STS Score, morbidade %  
TVT Score, mortalidade %ECG  
Ritmo: ( ) Sinusal ( ) FA/Flutter ( ) Marca Passo  
BAV: ( ) Bav 1º grau ( ) BAV 2º grau ( ) BAVT ( ) Nenhum  
Distúrbio de condução: ( ) BRE ( ) BRD ( ) BDAS ( ) BRD + BDAS ( ) Nenhum  
Baixa voltagem  
Duração do QRS  
Critérios de SVE ( ) Sim ( ) Não  
Qual critério de SVE  
Sobrecarga de AE ( ) Sim ( ) Não  
Exames Laboratoriais  
Hb (g/dl)  
Plaquetas (x 10<sup>3</sup>/uL)  
Cr (mg/dL)  
Ur (mg/dL)  
BNP (pg/ml)  
CKMB (ng/ml) Valor de referência (ng/ml):  
Troponina (ng/ml) Valor de referência (ng/ml):  
Albumina (mg/dL)  
Proteína C reativa  
Sumário de urina  
Medicações em uso (pré procedimento)  
IECA/BRA ( ) Sim ( ) Não  
Beta Bloqueador ( ) Sim ( ) Não  
Bloqueador de Ca<sup>++</sup> ( ) Sim ( ) Não  
Nitratos ( ) Sim ( ) Não  
Diurético ( ) Sim ( ) Não  
Marevan ( ) Sim ( ) Não  
Digital ( ) Sim ( ) Não  
NOACs ( ) Sim ( ) Não  
Antiarrítmico ( ) Sim ( ) Não  
Procedimento a ser realizado  
( ) TAVI ( ) Valvi in Valve (VIV) ( ) Cirurgia troca valvar  
Ecocardiograma pré procedimento  
Área Valvar aórtica (cm<sup>2</sup>)

Anel Valvar aórtico (mm)  
Fração de Ejeção VE (%)  
Diâmetro Sistólico VE (mm)  
Diâmetro Diastólico VE (mm)  
Diâmetro do átrio esquerdo (mm)  
Volume do átrio esquerdo  
Diâmetro do VD (mm)  
Espessura septo (mm)  
Espessura parede posterior (mm)  
Espessura relativa  
Massa ventricular  
Grau hipertrofia Gradiente aórtico pico (mmHg)  
Gradiente aórtico médio (mmHg)  
Volume Sistólico indexado (ml/m<sup>2</sup>)  
Velocidade máxima (m/s)  
Taxa de fluxo  
Relação E/e'  
Onda E (cm/s)  
Onda A (cm/s)  
Relação E/A  
Tempo de desaceleração (ms)  
Função Diastólica  
Onda S anel mitral (cm/s)  
Onda e' septal (cm/s)  
Onda e' lateral (cm/s)  
Onda S do VD (cm/s)  
Regurgitação aórtica  
Regurgitação Mitral  
Regurgitação Tricúspide  
Pressão pulmonar (mmHg)  
SLG (Strain Longitudinal Global) %  
SL BASAL %  
SL APICAL %  
SL MÉDIO %  
Relação SL apical/SL basal  
Diâmetro aorta ascendente (mm)  
PAS  
PAM  
Frequencia cardíaca  
Outros achados  
Cintilografia com pirofosfato  
Grau de captação  
Diagnóstico de amiloidose  
Angiotomografia pré procedimento

Anelvalvar aórtico Diâmetro máximo (mm):  
Anelvalvar aórtico Diâmetro mínimo (mm):  
Anelvalvar aórtico Área (mm):  
Anelvalvar aórtico Perímetro (mm):  
Altura Coronária Direita (mm):  
Altura Coronária Esquerda (mm):  
Score de cálcio:  
Cálcio Subvalvar ( ) ausente ( ) Discreta ( ) Moderada ( ) Acentuada  
Pesquisa proteína monoclonal  
Eletroforese proteínas  
Imunofixação proteínas  
Procedimento TAVI  
Tipo de válvula aórtica: ( ) Tricúspide ( ) Bicúspide  
Acompanhamento do proctor: ( ) Sim ( ) Não Tipo de anestesia: ( ) Geral ( ) Sedação  
Ecocardiograma: ( ) Não ( ) Transtorácico ( ) Transesofágico  
Intervenção coronária percutânea associada: ( ) Sim ( ) Não  
Local de realização do procedimento: ( ) Sala de hemodinâmica ( ) Sala Híbrida  
Medicação AAS: ( ) Sim ( ) Não  
Medicação Clopidogrel/Prasugrel/Ticagrelor: ( ) Sim ( ) Não  
Medicação Antibiótico: ( ) Sim ( ) Não  
Acesso Vascular para implante:  
( ) Transfemoral ( ) Transaórtico ( ) Transapical  
( ) Subclávia ( ) Outros  
Tipo de acesso: ( ) Percutâneo ( ) Cirúrgico  
Dispositivo hemostático: ( ) Sim ( ) Não  
Volume total de contraste (mls):  
Bioprótese: ( ) Corevalve ( ) Sapien XT ( ) Sapien 3 ( ) Inovare  
Procedimento Cirurgia  
Tipo de prótese aórtica  
Tempo de internação  
Alta Hospitalar  
Data da alta:  
Necessidade de novo tratamento ( ) Não ( ) Sim, percutâneo Data: //  
após o procedimento: ( ) Sim, cirúrgico Data: //  
Hb (g/dl) [menor valor após pr]:  
Plaquetas (x 10<sup>3</sup>/uL):  
Cr (mg/dL) [maior valor em até 7 dias]:  
CKMB (ng/ml) [maior valor em até 24 hs]: Valor de referência (ng/ml):  
Troponina (ng/ml) [maior valor em até 24 hs]: Valor de referência (ng/ml)

**ANEXO A - Parecer Consubstanciado do CEP**

HOSPITAL SANTA IZABEL -  
SANTA CASA DE  
MISERICÓRDIA DA BAHIA /  
PROF DR CELSO FIGUEIRÔA

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Prevalência de amiloidose cardíaca em pacientes portadores de estenose aórtica moderada e grave

**Pesquisador:** KIN KEY

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 40888820.9.0000.5520

**Instituição Proponente:** SANTA CASA DE MISERICORDIA DA BAHIA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.550.432

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo a ser realizado com pacientes proveniente do ambulatório de valvopatias do Hospital Santa Izabel sobre a prevalência de amiloidose cardíaca em pacientes portadores de estenose aórtica moderada e grave.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SALVADOR, 27 de Julho de 2021

---

**Assinado por:**  
**Marcos Antônio Almeida Matos**  
**(Coordenador(a))**