

Bruno Vaz Kerges Bueno

Estudo comparativo do perfil autonômico de pacientes portadores da mutação
Val142Ile da transtirretina com e sem cardiopatia amiloidótica

São Paulo

2026

Bruno Vaz Kerges Bueno

Estudo comparativo do perfil autonômico de pacientes portadores da mutação
Val142Ile da transtirretina com e sem cardiopatia amiloidótica

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Fábio Fernandes

São Paulo

2026

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Bueno, Bruno Vaz Kerges

Estudo comparativo do perfil autonômico de pacientes portadores da mutação Val142Ile da transtirretina com e sem cardiopatia amiloidótica / Bruno Vaz Kerges Bueno; Fábio Fernandes, orientador. -- São Paulo, 2026.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2026.

1.Amiloidose 2.Transtirretina 3.Disautonomia
4.Polineuropatia amiloide familiar 5.Cardiomiopatias
I.Fernandes, Fábio, orient. II.Título

USP/FM/DBD-286/26

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Aos meus pais, Solange e Bueno (em memória).
À minha esposa Cristina, companheira para sempre.
Aos meus amores eternos, Arthur e Heitor.
À Vó Lili (em memória).
Ao meu irmão, Rafael.

Agradeço à minha querida avó, Elizabeth Rooz Vaz, a Vó Lili (*em memória*), com seu amor incomensurável e incontáveis lições de vida, e meu avô José Esteves Vaz, o Vô Zequinha (*em memória*), por me acolherem quando voltei para São Paulo e por me ensinarem valores que carrego até hoje. Tenho certeza de que estão felizes com o legado que deixaram, onde quer que estejam.

À minha mãe, Solange Maria Thereza Vaz, que me deu tudo o que podia e não podia, sempre se deixando em segundo plano, para que meu sonho de ser médico se tornasse realidade. Seu apoio, seu otimismo quase fé, as inúmeras horas do lado de fora de plantões na Santa Casa, a eterna paciência unilateral e, principalmente, seu amor incondicional me trouxeram até aqui.

Ao meu pai, Lázaro Kerges Bueno Júnior (*em memória*), que sempre me ensinou a ver as coisas de ângulos diferentes dos meus, sempre se orgulhou da minha profissão e das minhas realizações, e me deu o suporte de que precisei para chegar aqui. Tenho certeza de que está feliz e realizado com esta conquista.

À minha esposa, Cristina Bellotti Formiga Bueno, para quem as palavras não conseguem descrever o que representou e representa em minha vida. Seu amor pleno e seu apoio nas horas mais difíceis, as quedas e reerguidas que tivemos juntos, como parceiros e cúmplices, permitiram que tudo isto fosse possível.

Aos meus filhos, Arthur Formiga Bueno e Heitor Formiga Bueno, meus amores incondicionais e eternos, que dão sentido a tudo. Agradeço a paciência incrível que tiveram e por me apoiarem nas longas noites de estudo, por vezes dormindo no sofá ao lado para poderem ficar perto.

Ao meu irmão, Rafael Yuri Anselmo Kerges Bueno, que, apesar da distância a nós imposta, mora em meu coração e está sempre a postos para me atender quando preciso.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Fábio Fernandes, por tudo o que me ensinou e ensina, não só na medicina, mas com lições de vida, como a pessoa única que é. Agradeço o seu apoio, estímulo, paciência, amizade, disponibilidade e por acreditar em mim. Uma honra tê-lo como mentor.

Ao meu professor e tutor, Argemiro Scatolini Neto, que com sua retidão moral, conhecimento muito além do normal, com sua incrível paciência comigo e sua parceria, me estimulou a seguir os caminhos da academia desde que era seu aluno.

Aos grandes companheiros dessa jornada médica, desde antes da Faculdade, Adriano Cury e Carlos Jardim.

Agradeço aos amigos que fiz nessa jornada, com quem dividi alegrias, angústias, ambulatorios, preocupações, mas principalmente conquistas: Aristóteles Comte de Alencar Neto, Caio Rebouças Fonseca Cafezeiro, João Henrique Rissato, Marília Soliani, Natália Melo, Cristhian Espinoza, Christiane Santo, Kevin Morales, Alan e Guilherme.

Agradeço também a todos os colegas da Unidade de Miocardiopatias do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: Prof. Dr. Charles Mady, Félix Ramires, Bárbara Ianni, Luciano Nastari, Ricardo Dias, Viviane Hotta, Juliano Cardoso, Vagner Madrini Jr., Murilo Antunes e Vinicius Correia; e à secretária da mesma Unidade, Roseli Chaves, peça fundamental no recrutamento de pacientes.

Agradeço a todos os colegas e colaboradores do Laboratório Fleury, principalmente da Unidade da Ponte Estaiada, onde os testes foram realizados, pela parceira, apoio e torcida. À Coordenadora Rosi, por sempre possibilitar que os testes fossem feitos, às enfermeiras Graciely e Juliana, por reorganizarem escalas permitindo a realização dos exames, e em especial às colaboradoras Mirtes e Rose, sem as quais nada seria possível. Sua paciência, carinho e acolhimento aos pacientes e demais participantes foram fundamentais para que o estudo fosse concretizado. Foram muito além do profissionalismo. À Dra. Paola Smanio, Head da cardiologia, que me levou para o Fleury e sempre me apoiou desde o primeiro dia.

Aos integrantes da Comissão Científica do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela paciência, apoio e ensinamentos.

Agradeço aos pacientes, principal motivo deste estudo, por sua compreensão e participação neste estudo, sem os quais não teria sido possível realizá-lo. Que os presentes achados ajudem a melhorar as suas jornadas e as de suas famílias.

Agradeço especialmente à Cilene Gomes Pereira (*em memória*), que me trouxe para o mundo da amiloidose, e com seu jeito de ser, sua resiliência, independência, determinação e força sobre-humanas, mudou os rumos da minha vida como médico e muito me ensinou. Este trabalho é parte de seu legado.

Agradeço, por fim, a Deus, que sempre esteve presente, guiando, zelando, e permitindo que tudo isto fosse possível.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Símbolos

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Apêndices

Lista de Anexos

Resumo

Abstract

1. Introdução

1.1. Amiloidose 01

1.2. Disautonomia 04

2. Objetivos

2.1. Primário 10

2.2. Secundários 10

3. Metodologia

3.1. Critérios de inclusão 12

3.2. Critérios de exclusão 13

3.3. Pacientes 13

3.4. Pesquisa genética de mutações da transtirretina 14

3.5. Avaliação cardiológica

3.5.1. Eletrocardiograma de 12 derivações 14

3.5.2. Estudo ecocardiográfico 15

3.5.3. Cintilografia miocárdica com pirofosfato-^{99m}Tc (PYP-^{99m}Tc) 15

3.5.4. Holter de 24 horas 16

3.6. Avaliação autonômica

3.6.1. Teste de respiração profunda 18

3.6.2. Teste de manobra de Valsalva 19

3.6.3. Teste do quociente 30:15 ou razão de Ewing 21

3.6.4. Teste de inclinação ortostática ou *tilt test* 22

3.6.5. Escore CASS 22

3.6.6. Escore de Ewing 23

3.6.7. Questionário COMPASS-31	24
3.7. Análise estatística	24

4. Resultados	27
5. Discussão	50
6. Conclusões	56
7. Referências	58
8. Apêndices	63
9. Anexos	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

^{123}I - <i>m</i> IBG	^{123}I - <i>meta</i> -iodobenzilguanidina
AL	amiloidose por cadeias leves
ANOVA	análise de variância
ATTR	amiloidose por transtirretina
ATTRh	amiloidose por transtirretina, forma hereditária
ATTRv	amiloidose por transtirretina, forma variante
ATTRw	amiloidose por transtirretina, forma selvagem
BNP	peptídeo natriurético tipo B
bpm	batimentos por minuto
CAF	cardiomiopatia amiloidótica familiar
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CASS	<i>Composite Autonomic Scoring Scale</i> (ou <i>Severity Score</i>)
CDI	cardioversor-desfibrilador implantável
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CM-ATTR	cardiomiopatia amiloide por transtirretina
COMPASS-31	<i>Composite Autonomic Symptom Score</i> -31
DDF	diâmetro diastólico final
DDVE	diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo
DLP	Dislipidemia
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DRG	gânglio da raiz dorsal
DSF	diâmetro sistólico final
DSVE	diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo
E:I	Razão Expiração/Inspiração
EAs	extrassístoles atriais
ECV	volume extracelular
EDTA	ácido etilenodiaminotetracético
EV/h	extrassístoles ventriculares por hora
EVs	extrassístoles ventriculares
FAC	<i>familial amyloid cardiomyopathy</i>
FAP	<i>familial amyloid polyneuropathy</i>
FC	frequência cardíaca

FCexp	frequência cardíaca na expiração
FCinsp	frequência cardíaca na inspiração
FEVD	fração de ejeção do ventrículo direito
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
G1	Grupo 1(doentes)
G2	Grupo 2 (parentes portadores assintomáticos)
G3	Grupo 3 (controles saudáveis)
GRCh37	Genome Reference Consortium Human Build 37
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC	insuficiência cardíaca
IC 95%	intervalo de confiança de 95%
IMC	índice de massa corporal
IMVE	índice de massa do ventrículo esquerdo
InCor	Instituto do Coração
LAS	sinal de baixa amplitude
LEHR	<i>Low Energy High Resolution</i> (Colimador de baixa energia e alta resolução)
n	número de indivíduos na amostra
NT-proBNP	fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B
OR	<i>Odds Ratio</i> (Razão de chances)
p	Valor de p (nível de significância estatística)
P25-P75	Percentil 25 a Percentil 75 (Intervalo interquartil)
PA	pressão arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAF	polineuropatia amiloidótica familiar
PAM	pressão arterial média
PAMb	pressão arterial média basal
PAS	pressão arterial sistólica
pNN50	porcentagem de intervalos RR sucessivos que diferem por mais de 50 ms
PP	Pressão de pulso (em contexto de pressão arterial)
PP	Parede posterior (em contexto de ecocardiograma/ressonância magnética)
PR	Intervalo PR do eletrocardiograma
PSAP	pressão sistólica de artéria pulmonar
PT	potencial tardio presente

PYP- ^{99m} Tc	pirofosfato marcado com tecnécio 99
QRS	Complexo QRS do eletrocardiograma
QSART	<i>Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test</i>
QTc	Intervalo QT corrigido
	raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos
RMSSD	NN adjacentes
ROI	região de interesse na cintilografia (<i>Region of Interest</i>)
rpb	Coeficiente de correlação ponto-bisserial
RR (ou R-R)	Intervalo entre duas ondas R no eletrocardiograma
rs	Coeficiente de correlação de Spearman
RSA	arritmia sinusal respiratória
S	Septo (em contexto de espessura na ressonância magnética)
SDNN	desvio padrão médio de todos os intervalos NN
SIV	septo interventricular
SLGVE	<i>strain</i> longitudinal global do ventrículo esquerdo
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
THAOS	Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey
TTR	transtirretina
V142I	substituição da valina pela isoleucina na posição 142
V50M	substituição da valina pela metionina na posição 50
Val142Ile	substituição da valina pela isoleucina na posição 142
Val50Met	substituição da valina pela metionina na posição 50
VDF	volume diastólico final
VFC	variabilidade da frequência cardíaca
VM	manobra de Valsalva
VR	razão de Valsalva
VSF	volume sistólico final
ΔFC	Variação da frequência cardíaca
ΔPAD	Variação da pressão arterial diastólica
ΔPAS	Variação da pressão arterial sistólica

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
+	sinal de positivo
-	Sinal de negativo
=	igual a
≥	maior ou igual a
>	maior que
±	mais ou menos
≤	menor ou igual a
<	menor que
®	Marca registrada
cm	centímetro
cm ²	centímetro quadrado
g/m ²	gramas por metro quadrado
°	graus
°C	graus celsius
Hz	hertz
μV	microvolts
mg	miligrama
mm	milímetro
mmHg	milímetros de mercúrio
ms	milisegundos
pps	pontos por segundo
nº	número
Σ	somatória
Δ	Variação (delta)

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Representação em fitas da transtirretina.
- Figura 2. Correlações Genótipo-Fenótipo na Amiloidose por Transtirretina Mutante.
- Figura 3. Representação esquemática da ultraestrutura de um nervo sensorial periférico. Uma secção transversal da biópsia do nervo sural de um paciente com amiloidose ATTRv, com trofia das células de Schwann próximas às fibrilas amiloides.
- Figura 4. Teste de respiração profunda do participante 23 (grupo 2).
- Figura 5. Fases da manobra de Valsalva em indivíduos saudáveis.
- Figura 6. Testes de avaliação autonômica realizados no estudo e sistemas avaliados. Adaptado de Barkoula et al.
- Figura 7. Teste que compõem a Bateria de Ewing e funções fisiológicas avaliadas.
- Figura 8. Teste de respiração profunda normal de participante do grupo controle (A) e do grupo parente (B), evidenciando ausência de variação da FC, indicando comprometimento autonômico significativo
- Figura 9. Déficit absoluto e percentual de RSA em relação ao limiar esperado por faixa etária e sexo.
- Figura 10. Heatmap de distribuição individual de RSA.
- Figura 11. Manobra de Valsalva de participante do grupo controle (A) e do grupo 2 (B), não havendo queda de PA na fase 2, com discretas alterações entre os componentes inicial e final da fase 2 e ausência do *overshoot* na fase 4, indicando comprometimento autonômico simpático significativo.
- Figura 12. Teste de inclinação ortostática de paciente do grupo 1, evidenciando hipotensão ortostática sem incremento cronotrópico, indicando padrão disautonômico de resposta.
- Figura 13. Distribuição dos escores de CASS, Ewing e do COMPASS 31 entre os grupos 1, 2 e 3.
- Figura 14. Heatmap de distribuição individual dos escores autonômicos por grupo.
- Figura 15. Gráficos de dispersão ilustrando a correlação entre a disfunção autonômica e o comprometimento cardíaco estrutural.
- Figura 15. Heatmap de análise correlacional integradora entre marcadores autonômicos e variáveis clínicas de todos os participantes, pelo coeficiente de Spearman.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas dos participantes.
- Tabela 2. Características ecocardiográficas dos participantes dos 3 grupos.
- Tabela 3. Características eletrocardiográficas dos participantes dos 3 grupos.
- Tabela 4. Características da ressonância cardíaca de indivíduos dos grupos 1 e 2 submetidos ao exame.
- Tabela 5. Achados de cintilografia miocárdica com pirofosfato dos indivíduos dos grupos 1 e 2.
- Tabela 6. Dados obtidos na manobra de Valsalva de 3 grupos.
- Tabela 7. Dados obtidos no *Tilt test* dos 3 grupos.
- Tabela 8. Dados de Holter de 24 horas.
- Tabela 9. Escores de CASS e Ewing modificados
- Tabela 10. Dados do COMPASS-31 com seus domínios.
- Tabela 11. Análise multivariada
- Tabela 12. Análise correlacional integradora

LISTA DE APENDICES

- Apêndice. Lista de medicamentos utilizados pelos participantes do estudo.

LISTA DE ANEXOS

- Anexo A. valores de referência dos testes autonômicos
- Anexo A.1. Valores corrigidos de RSA (índice de arritmia sinusal respiratória) por faixa etária.
- Anexo A.2.: Valores de referência do VR corrigido por faixa etária.
- Anexo A.3. Valores de normalidade para Manobra de Valsalva.
- Anexo A.4. Valores de normalidade dos parâmetros avaliados no *Tilt test*.
- Anexo B: Parecer consubstanciado do CEP
- Anexo C: Solicitação de emenda no projeto para modificação pela pandemia de COVID19

Anexo D: Parecer do Grupo Fleury

Anexo E: Termo de consentimento livre e esclarecido aplicado aos participantes do estudo

RESUMO

Bueno BVK. Estudo comparativo do perfil autonômico de pacientes portadores da mutação Val142Ile da transtirretina com e sem cardiopatia amiloidótica [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2026.

Introdução: A amiloidose cardíaca hereditária por transtirretina (ATTRv) associada à mutação Val142Ile é classicamente descrita com um fenótipo predominantemente cardíaco. Contudo, o envolvimento do sistema nervoso autônomo como marcador precoce da doença nesta população específica permanece pouco explorado. **Objetivo:** Comparar o perfil autonômico de pacientes com cardiomiopatia amiloidótica estabelecida, parentes portadores assintomáticos da mutação Val142Ile e indivíduos saudáveis.

Métodos: Estudo observacional, analítico e transversal com 55 indivíduos divididos em três grupos: pacientes com doença estabelecida (G1, n=15), parentes portadores assintomáticos (G2, n=20) e controles saudáveis (G3, n=20). A avaliação autonômica incluiu a manobra de Valsalva, teste de respiração profunda (arritmia sinusal respiratória - RSA), teste de inclinação ortostática (*tilt test*), Holter de 24 horas e o questionário COMPASS 31. Realizou-se também correlação com parâmetros estruturais (ecocardiograma, ressonância magnética e cintilografia com pirofosfato).

Resultados: O G1 apresentou disautonomia grave e generalizada, correlacionando-se fortemente com a carga de doença estrutural e cintilográfica. Na comparação entre G2 e G3, que não diferiam em parâmetros ecocardiográficos ou na percepção subjetiva de sintomas (COMPASS 31, $p=0,394$), o G2 apresentou alterações funcionais precoces significativas. A queda da pressão arterial na fase 2 da manobra de Valsalva foi menor no G2 ($p<0,001$) e, na análise multivariada, discriminou portadores de controles de forma independente ($p=0,009$). Além disso, 35% dos portadores assintomáticos apresentaram RSA abaixo do limiar normativo para idade e sexo, contra nenhum controle ($p=0,008$).

Conclusões: Na fase de cardiopatia estabelecida, a ATTRv Val142Ile cursa com disautonomia grave e generalizada. Além disso, os achados sugerem fortemente que a disfunção autonômica pode preceder o surgimento do fenótipo clássico em portadores assintomáticos. A avaliação por testes reflexos cardiovasculares amplamente disponíveis revela marcadores precoces e independentes, consolidando-se como potenciais biomarcadores para a estratificação de risco e o manejo precoce.

Palavras-chave: Amiloidose, Transtirretina, Disautonomia, Polineuropatia amiloide familiar, Cardiomiopatias.

ABSTRACT

Bueno BVK. Comparative study of the autonomic profile of patients carrying the transthyretin Val142Ile mutation with and without amyloid cardiomyopathy. [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2026.

Background: Hereditary transthyretin cardiac amyloidosis (ATTRv) associated with the Val142Ile mutation is classically described with a predominantly cardiac phenotype. However, autonomic nervous system involvement as an early disease marker in this specific population remains underexplored. **Objective:** To compare the autonomic profile of patients with established amyloid cardiomyopathy, asymptomatic carriers of the Val142Ile mutation, and healthy individuals.

Methods: An observational, analytical, cross-sectional study comprising 55 individuals divided into three groups: patients with established disease (G1, n=15), asymptomatic carriers (G2, n=20), and healthy controls (G3, n=20). Autonomic evaluation included the Valsalva maneuver, deep breathing test (respiratory sinus arrhythmia - RSA), tilt test, 24-hour Holter monitoring, and the COMPASS 31 questionnaire. Correlations with structural parameters (echocardiogram, cardiac magnetic resonance, and pyrophosphate scintigraphy) were performed.

Results: G1 exhibited severe and generalized dysautonomia, strongly correlating with structural and scintigraphic disease burden. When comparing G2 and G3, which did not differ in echocardiographic parameters or subjective symptom perception (COMPASS 31, $p=0.394$), G2 showed significant early functional alterations. The blood pressure drop in phase 2 of the Valsalva maneuver was lower in G2 ($p<0.001$) and, in multivariate analysis, independently discriminated carriers from controls ($p=0.009$). Furthermore, 35% of asymptomatic carriers presented RSA below the normative threshold for age and sex, compared to no controls ($p=0.008$).

Conclusions: In the established cardiomyopathy phase, Val142Ile ATTRv presents with severe and generalized dysautonomia. Furthermore, the findings strongly suggest that autonomic dysfunction precedes macroscopic myocardial remodeling in this population. Autonomic evaluation using widely available cardiovascular reflex tests reveals early and independent markers, consolidating them as potential biomarkers for risk stratification and early management.

Keywords: Amyloidosis, Transthyretin, Dysautonomia, Familial amyloid polyneuropathy, Cardiomyopathies.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Amiloidose

Amiloidose refere-se a um conjunto de doenças raras onde fragmentos de proteínas normalmente solúveis, dobrados em uma configuração altamente estável (folhas com pregueado do tipo “beta”), agregam-se e se depositam de forma patogênica no espaço extracelular de órgãos e tecidos, na forma de fibrilas insolúveis, resistentes à degradação. A formação dessas fibrilas pode estar associada a doenças, sendo que cada doença é caracterizada por uma proteína ou peptídeo específico que se agrega. Até o momento há 42 tipos de amiloidose descritos¹⁻³.

Ela pode ser adquirida ou hereditária, com seus depósitos causando disfunção de um ou mais órgãos, sendo o sistema nervoso periférico e autônomo, rins e coração os mais frequentes.

O acometimento cardíaco é frequente em algumas amiloidoses, secundário ao depósito da matriz extracelular, com desarranjo estrutural da mesma e processo inflamatório subsequente. Este processo manifesta-se com espessamento de parede atrial e ventricular, disfunções diastólica e sistólica, insuficiência cardíaca (IC), distúrbios de condução e arritmias atriais e ventriculares, com elevada morbi-mortalidade⁴.

Dentre todas as proteínas precursoras de material amilóide conhecidas, a maioria dos casos de acometimento cardíaco devem-se ao depósito de duas diferentes proteínas: cadeias leves de imunoglobulinas (forma AL ou “light chains”) ou de transtirretina (ATTR)^{1,5}.

A forma sistêmica mais comum é a AL, causada pelos depósitos de cadeias leves *kappa* ou *lambda* de imunoglobulinas, que se referem a fragmentos destas cadeias associados a anticorpos formados por clones de plasmócitos, na medula óssea. Nesta o dobramento anômalo resulta de um evento proteolítico ou de uma sequência de aminoácidos que torna a cadeia leve termodinamicamente e cineticamente instável, levando à autoagregação. Esses agregados interagem com glicosaminoglicanos e a proteína amiloide P sérica, promovendo a formação das fibrilas estáveis que irão se depositar⁶.

Já a transtirretina (TTR) é uma proteína produzida no fígado, carreadora principalmente do retinol, e secundariamente da tiroxina. Ela é formada por 2 dímeros A-B e C-D, formando-se assim um tetrâmero (figura 1). Havendo enfraquecimento de pontos de ligação, ocorre instabilização da estrutura, com seus monômeros sendo mais suscetíveis a se dobrarem erroneamente e se depositarem nos tecidos, sendo a principal causa de cardiomiopatia por amiloidose (CM-ATTR)⁷⁻⁹.

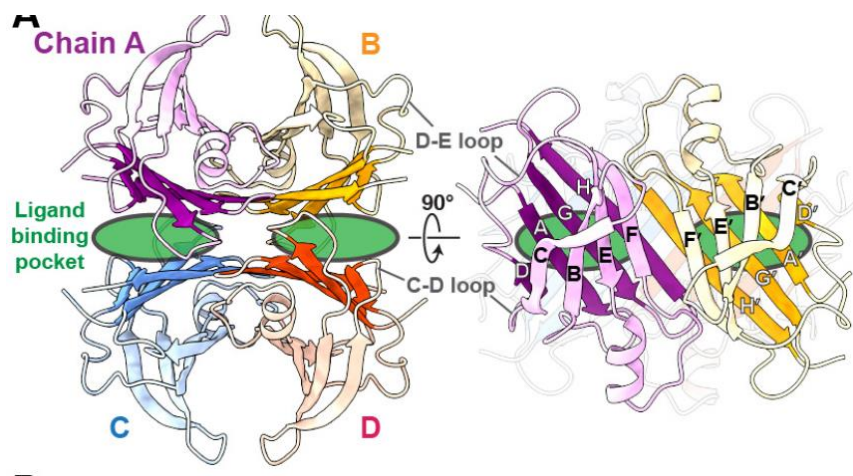


Fig. 1. Representação em fitas da transtirretina. As regiões das folhas β de cada monômero, que formam os sítios de ligação à tiroxina (ovais verdes), são destacadas com uma coloração mais saturada. À direita uma vista ortogonal onde as cadeias individuais do dímero A-B estão rotuladas⁸.

Há dois subtipos de ATTR: a selvagem (ATTR *wild type* ou ATTRw), até recentemente definida como “senil”, onde ao longo de anos fragmentos da proteína produzida normalmente se acumulam nos tecidos; e a ATTR variante ou hereditária (ATTRv ou ATTRh), onde indivíduos são portadores de mutações patológicas no gene da transtirretina (TTR), que predispõe a depósito acelerado destas proteínas¹⁻³.

A forma hereditária é rara, com estimativas de prevalência global de 1/100.000 a 1/1.000.000 de habitantes. Mutações do gene da TTR ligadas à amiloidose têm herança autossômica dominante, com penetrância variável, sendo descritas mais de 150 mutações no gene codificador da proteína, no braço longo do cromossomo 18¹⁰.

As diferentes mutações geram manifestações clínicas variadas, habitualmente com predomínio de acometimento de um sistema, permitindo para a maioria das mutações já descritas uma boa correlação genótipo-fenótipo. Entre estes dois extremos, de neuropatia e cardiopatia, diversas mutações e diferentes fenótipos combinados são encontrados (figura 2).



Fig.3. Correlações Genótipo-Fenótipo na Amiloidose por Transtirretina Mutante¹¹.

A mutação mais comum é a p.Val50Met (V50M, substituição do aminoácido valina na posição 50 pela metionina), sendo a primeira descrita. Tem prevalência de 62% (Europa) a 78% (América do Sul) segundo dados do Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS), maior registro mundial sobre a doença. Neste seguimento de longo prazo incluiu-se indivíduos portadores do genótipo, mas sem alterações fenotípicas. Dos 4428 pacientes com manifestações clínicas, 40,8% eram portadores da mutação V50M. Nesta mutação as manifestações fenotípicas ocorrem de forma bimodal: a forma precoce, com início da manifestação dos sintomas em média aos 30 anos de idade, com polineuropatia axonal progressiva e irreversível; e a forma tardia, iniciada em torno dos 50 anos, e com comprometimento predominantemente cardiológico^{12,13}.

Contudo, por ser um registro que inicialmente incluiu especificamente pacientes com polineuropatia amiloidótica familiar (PAF), poucos pacientes com cardiomiopatia amiloidótica familiar (CAF) foram incluídos no THAOS, onde somente cerca de 6% dos pacientes apresentavam a mutação V142I¹³.

Estudos epidemiológicos mostram que o maior agrupamento de indivíduos com mutação V50M encontra-se no norte de Portugal, com uma prevalência de 1/1000 e uma frequência de portador da mutação de 1/538 habitantes. Esta área de Portugal é considerada endêmica da PAF e nela a idade média do início foi de 33 anos. Por outro lado, a idade avançada de início, depois dos 55 anos de idade, foi observada na Suécia, entre outros países, para a mesma mutação, e habitualmente apresenta fenótipo misto neurológico e cardiológico, com penetrância de 80% após os 60 anos.¹⁴

Já a mutação p.Val142Ile (V142I, substituição do aminoácido valina na posição 142 pela isoleucina) é a principal causadora de CM-ATTR, encontrada principalmente afrodescendentes¹⁵. Estudos retrospectivos de coortes populacionais de afrodescendentes

americanos encontraram prevalência de 3,1% da mutação naquela população¹⁵. A faixa etária de início da apresentação clínica é mais tardia comparando-se com a V50M, com idade média de início dos sintomas de 74,3 anos em estudo brasileiro de Silva *et al*¹⁶.

A penetrância é aparentemente menor que da V50M, porém ainda há controvérsias, com dados variando bastante entre diferentes coortes, entre diferentes países. Estudo espanhol com 75 probandos e 2,6 anos de seguimento encontrou uma penetrância global aos 65, 75 e 85 anos foi de 12,8%, 44,3% e 94,2%¹⁷.

Classicamente considera-se que parentes de doentes já identificados, que apresentam a mutação sem fenótipo aparente devam iniciar seu acompanhamento 10 anos antes da idade de início de sintomas do caso índice familiar, preferencialmente quando

Há poucos dados publicados sobre o perfil da doença na população brasileira⁵, com cerca de 368 pacientes inscritos no registro THAOS^{20,21}.

Dois estudos brasileiros com pacientes portadores de cardiomiopatia amiloidótica observou que cerca de 46% eram portadores da mutação V142I, contra 40% portador da V50M^{22,23}.

1.2. Disautonomia

O padrão de neuropatia encontrado nos pacientes com amiloidose é amplo. Nos nervos periféricos a lesão é do tipo perda de axônios, principalmente aqueles não mielinizados ou com pouca mielina, portanto de pequeno calibre (figura 3). Isto explica o quadro clínico, que progride desde uma polineuropatia de fibras finas, acometendo a percepção térmica precocemente e a percepção da dor, além de disautonomia marcante, até uma polineuropatia sensitivo e motora completa, com fraqueza, atrofia e perda da capacidade deambulatória, numa evolução para óbito em 10 anos, em média²⁴.

Pacientes com PAF (polineuropatia amiloidótica familiar) podem apresentar neuropatias focais, polineuropatia sensitivo-motora, neuropatia autonômica e graus variados de combinação delas. A lesão nervosa focal mais comum é a neuropatia do nervo mediano no punho, observada na síndrome do túnel do carpo, relativamente comum e sendo sinal de alerta diagnóstico nesta população²⁴.

Na PAF as fibras que tendem a ser afetadas primeiro são as pequenas fibras mielinizadas e não mielinizadas (fibras tipo C), que constituem mais de 50% das fibras sensoriais em boa parte dos nervos periféricos, assim como das fibras autônomas pós-ganglionares. São mais delgadas, amielínicas e conseqüentemente conduzem impulsos nervosos mais lentamente²⁴.

Inicialmente os pacientes apresentam queixas de parestesias e desconforto em queimação nos pés, com piora à noite, assim como alterações na sensibilidade térmica. Na fase inicial não se encontram, habitualmente, alterações na sensação de toque leve, propriocepção, força motora e reflexos. Ao longo dos meses ou anos seguintes, o déficit neurológico piora e começa a afetar fibras nervosas sensoriais e motoras maiores. A perda de fibras grandes resulta em fraqueza muscular e perda sensorial mais severa. O exame neurológico revela fraqueza nos pés e mãos, reflexos diminuídos ou ausentes, particularmente no tornozelo, e sensação vibratória e propriocepção diminuídas em uma distribuição distal²⁴.

Os sintomas então se estendem gradualmente para a parte proximal dos membros inferiores, tronco e membros superiores. Caminhar pode se tornar cada vez mais difícil devido tanto aos déficits proprioceptivos quanto à fraqueza.

À medida que a doença progride, alguns pacientes podem experimentar disfunção autonômica potencialmente fatal, mal-estar generalizado, perda de peso e desgaste muscular.

A disfunção do sistema nervoso autônomo é comumente observada em indivíduos com PAF de início precoce e menos frequentemente naqueles com PAF de início tardio. Os sistemas cardiovascular, geniturinário e gastrointestinal são frequentemente afetados. Os pacientes podem apresentar hipotensão ortostática devido à disautonomia cardiovascular e queixar-se de sensações de tontura, vertigem, fadiga e visão turva ao ficar em pé. Alguns pacientes permanecem assintomáticos, apesar da hipotensão ortostática significativa, o que pode ser devido a mudanças compensatórias na autorregulação central que ocorrem em resposta à disfunção autonômica periférica de progressão lenta, semelhante ao observado em pacientes com falência autonômica pura²⁵.

Os sintomas gastrointestinais da disfunção autonômica podem incluir diarreia pós-prandial alternando com constipação, que pode ser grave. O vômito pós-prandial devido à gastroparesia pode levar a perda de peso progressiva e desidratação, agravando a hipotensão postural. Os sintomas geniturinários podem incluir retenção urinária ou incontinência. Disfunção sexual também ocorre. Nos homens, a disfunção erétil é às vezes uma característica precoce que pode preceder os sintomas sensoriais da neuropatia²⁶.

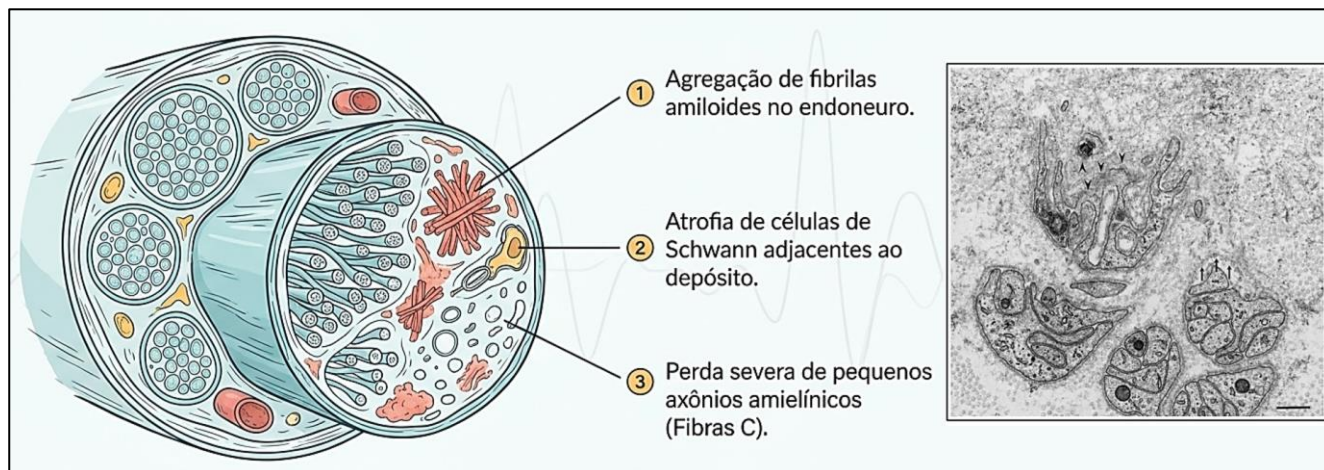


Fig. 3. Representação esquemática da ultraestrutura de um nervo sensorial periférico, indicando locais e efeitos dos depósitos amiloides (imagem criada por NotebookKLM adaptada de Cruz, MW *et al*²¹). Uma secção transversal da biópsia do nervo sural de um paciente com amiloidose ATTRv. Uma membrana basal, assinalada pelas setas, mostra-se comprimida pelo material amiloide, com evidência de atrofia das células de Schwann.^{26,27}

Estudo identificou cinco diferentes padrões clínicos de neuropatia periférica na amiloidose: (1) falência autonômica generalizada com polineuropatia com dor (62%), (2) falência autonômica generalizada e polineuropatia sem dor (17%), (3) falência autonômica generalizada isolada (11%), (4) polineuropatia sem falência autonômica generalizada (6%) e (5) falência autonômica generalizada e neuropatia de fibras pequenas (ou seja, fibras C autonômicas e somáticas) (5%)²⁸.

A disautonomia envolvendo os componentes adrenérgico, cardiovagal ou sudomotor foi encontrada em todos os pacientes, incluindo aqueles sem falência autonômica clinicamente manifesta. Estas manifestações vão desde um déficit cronotrópico assintomático ao ortostatismo até síncope recorrentes por hipotensão ortostática refratária, bexiga neurogênica e dismotilidade significativa do trato gastrointestinal.

Porém praticamente todos os estudos envolvendo polineuropatia e disautonomia foram baseados em pacientes com mutações que apresentam fenótipo predominantemente neurológico, com ênfase na V50M.

Estudo recente, retrospectivo, com 124 pacientes, sugeriu que a falência autonômica cardiovascular seria um marcador precoce e de progressão da doença em pacientes com amiloidose hereditária e carreadores assintomáticos. Nenhum paciente apresentava a mutação Val142Ile²⁹.

O perfil autonômico dos pacientes portadores de mutações com fenótipo principal de cardiomiopatia amiloidótica secundária à mutação Val142Ile não foi estudado nestes trabalhos, assim como também não foi avaliado nos familiares dos probandos, portadores das mesmas mutações, mas sem as manifestações clínicas ou laboratoriais.

Uma análise do banco de dados da rede de centro de amiloidose da França, com 386 pacientes com polineuropatia amiloidótica familiar, encontrou 3 pacientes com a mutação Val142Ile, sendo um no país e dois nas Antilhas Francesas. Porém nenhum apresentava padrão de disautonomia³⁰.

Outro estudo retrospectivo de análise de biobancos encontrou uma prevalência de 2,1 a 9% de polineuropatia em afrodescendentes portadores da mutação, sugerindo que a neuropatia nesta população não poderia ser negligenciada e deveria ser estudada³¹.

Por ser a V142I a principal mutação associada à CAF, especialmente em nosso meio, torna-se importante analisar o grau de comprometimento neurológico ou disautônomo nesta população de doentes.

Outro dado a ser ressaltado é que até o momento o portador de mutação V142I só é considerado como tendo manifestação fenotípica de fato quando apresenta alterações em exames de imagem (ecocardiograma, ressonância magnética, cintilografia miocárdica com pirofosfato) e de biomarcadores (BNP, NT-proBNP, troponina ultrassensível). Não há estudos que avaliaram se sinais de disautonomia assintomática já poderiam ser identificados antes que alterações cardíacas estruturais fossem perceptíveis²³.

Um estudo utilizando cintilografia miocárdica com ¹²³I-*meta*-iodobenzilguanidina (¹²³I-*mIBG*) demonstrou que alterações no exame eram encontradas em pacientes com amiloidose por TTR comprovada por biópsia endomiocárdica antes das alterações ecocardiográficas serem aparentes³³. Estes achados sugerem o acometimento do sistema nervoso autônomo como evento precoce, antecedendo as manifestações fenotípicas cardíacas clássicas da doença, reforçando a hipótese de que manifestações autonômicas podem ser identificadas precocemente às manifestações cardiológicas clássicas. Contudo o exame necessita de estrutura complexa, apresenta alto custo, baixa disponibilidade e expertise em sua análise.

O teste de inclinação ortostática foi sugerido em alguns artigos como sendo uma forma de avaliação autonômica nos pacientes com amiloidose. Na Diretriz Alemã de Amiloidose Cardíaca está indicado na investigação de hipotensão ortostática, sem menção direta à pesquisa de disautonomia^{34,35}.

Discussões mas recentes sugerem que a disfunção autonômica devido à neuropatia de pequenas fibras pode ser uma das primeiras manifestações em pacientes com amiloidose ATTRv, frequentemente precedendo o desenvolvimento de sintomas neurológicos evidentes. Os sintomas autonômicos são frequentemente ignorados se não forem especificamente questionados, ou alternativamente podem ser descartados como secundário a outras doenças (por exemplo, sintomas gastrointestinais intermitentes de diarreia recorrente diagnosticados

como síndrome do intestino irritável) ou como um evento típico relacionado à idade (por exemplo, disfunção erétil)¹⁸.

Embora métodos de imagem avançados sugiram o acometimento autonômico precoce, sua aplicabilidade clínica esbarra em limitações de custo, disponibilidade e necessidade de infraestrutura complexa. Diante deste cenário, a avaliação dos reflexos autonômicos cardiovasculares é uma alternativa diagnóstica não invasiva, mais acessível e consolidada na literatura¹⁸.

A utilização sistematizada de métodos como a manobra de Valsalva, o teste de respiração profunda e o teste de inclinação ortostática (*tilt test*), aliada à análise da variabilidade da frequência cardíaca pelo Holter, permite quantificar o grau de disfunção simpática e parassimpática. A aplicação conjunta destas ferramentas, associada a um questionário de percepção de sintomas validado para disautonomia (COMPASS-31), viabiliza a investigação de alterações autonômicas subclínicas³⁶.

Nesse contexto, este estudo apresenta caráter inovador ao investigar a presença de disautonomia especificamente em pacientes com CAF pela mutação V142I em nosso meio, e em seus portadores sem manifestação fenotípica. A investigação buscou determinar se a disfunção autonômica atua como um sinal precoce da doença, antecedendo o estabelecimento da cardiomiopatia estrutural. Dessa forma, os achados têm o potencial de contribuir para o entendimento da fisiopatologia da amiloidose ATTR, fornecendo novos parâmetros para o diagnóstico, o manejo clínico e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas precoces para essa população.

2. OBJETIVOS

2.1. PRIMÁRIO:

Comparar o perfil autonômico por meio de análise dos padrões de resposta cronotrópica e pressórica à manobra de Valsalva, ao teste de respiração profunda, ao teste de inclinação ortostática (*“tilt table test”*) e da variabilidade da FC no Holter de pacientes portadores de cardiomiopatia amiloidótica familiar causada pela mutação Val142Ile do gene da transtirretina com indivíduos portadores da mesma mutação, porém sem acometimento clínico, e com indivíduos saudáveis.

2.2. SECUNDÁRIOS:

- 2.2.1. Avaliar a relação das alterações autonômicas com alterações estruturais cardíacas avaliadas pelo ecocardiograma, cintilografia com pirofosfato e ressonância cardíaca.
- 2.2.2. Avaliar a relação da disautonomia com distúrbios de condução atrioventricular, intraventricular, interventricular e ocorrência de arritmias supraventriculares e ventriculares pelo Holter.

3. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo piloto, observacional e analítico, em indivíduos portadores da mutação Val142Ile da transtirretina, com e sem manifestações fenotípicas da doença. O tamanho amostral foi definido como amostra de conveniência, por tratar-se de morbidade rara.

3.1. Critérios de inclusão:

Os critérios de inclusão foram definidos de acordo com os diferentes grupos que compuseram o estudo.

Foram considerados elegíveis para o primeiro grupo, de portadores de cardiomiopatia amiloidótica familiar (CAF), os indivíduos portadores da mutação Val142Ile que apresentavam sintomas clínicos de insuficiência cardíaca, associados a dados laboratoriais que comprovassem manifestação fenotípica. Obrigatoriamente os pacientes deste grupo deveriam apresentar (1) ausência de componente monoclonal identificado por eletroforese com imunofixação de proteínas séricas e urinárias de 24 horas, e com dosagem e relação normal das cadeias leves livres séricas (*kappa* e *lambda*); (2) aumento de espessura de septo intraventricular ao ecocardiograma transtorácico ou ressonância magnética cardíaca (> 12 mm para indivíduos do sexo masculino e > 11 mm para indivíduos do sexo feminino), (3) cintilografia miocárdica com pirofosfato marcado com tecnécio 99 (PYP-^{99m}Tc) positiva; ou (4) biópsia endomiocárdica com evidência de depósito amiloide. Na presença de gamopatia monoclonal de valor incerto, era necessário comprovação de depósito exclusivamente por transtirretina, confirmando por imunohistoquímica ou espectrometria de massa.

Para o segundo grupo foi considerado critério a presença da mutação Val142Ile da transtirretina, sem apresentar sintomas sugestivos de manifestação da doença e ecocardiograma ou ressonância cardíaca sem o aumento de espessura miocárdica acima descrito. Há relatos de acometimento cardíaco por amiloidose com espessura miocárdica normal, de forma que foi necessária cintilografia com pirofosfato negativa para afirmar-se ausência de acometimento miocárdico neste grupo, caso se mantivesse suspeita clínica.

O grupo controle apresentou como critérios de inclusão indivíduos assintomáticos do ponto de vista neurológico e cardiovascular, sem comorbidades que pudessem comprometer os dados avaliados (descritas nos critérios de exclusão).

Para todos os grupos foram aceitos somente pacientes com idade entre 18 e 80 anos e que tenham assinado o termo de consentimento livre e esclarecido.

3.2. Critérios de exclusão:

Considerou-se critérios de exclusão história de acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico nos últimos 6 meses; antecedente de doença isquêmica cardíaca com disfunção ventricular; ateromatose carotídea ou coronariana crítica não tratada; gravidez; doença pulmonar grave; hipertensão arterial sistêmica resistente; diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2 de longa data; presença de fibrilação atrial no momento de realização dos exames, uso de cronotrópicos negativos (betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio não-diidropiridínicos, antiarrítmicos de classe III e inibidores seletivos e específicos da corrente marca-passo I_f), presença de marca-passo ou CDI, doença de Parkinson e cardiomiopatias de outras etiologias, presumidas ou confirmadas (isquêmica, valvar, hipertensiva, inflamatória, congênita); presença de alterações ecocardiográficas que pudessem sugerir acometimento cardiológico por amiloidose (aumento de espessura miocárdica ao ecocardiograma, SLGVE reduzido, relação septo/parede posterior alterada, índice de massa do ventrículo esquerdo elevada ou disfunção diastólica moderada ou importante).

Pacientes com incapacidade de permanecerem em ortostatismo também foram excluídos do protocolo de pesquisa.

Pacientes que porventura utilizavam betabloqueadores em doses baixas (bisoprolol 1,25 mg ao dia, carvedilol 6,25 mg ao dia ou metoprolol 50 mg ao dia) tiveram a medicação suspensa por 3 dias para a realização dos exames.

3.3. Pacientes:

Foram incluídos 35 pacientes portadores de mutação Val142Ile do gene da transtirretina acompanhados no Ambulatório da Unidade Clínica de Miocardiopatias e Doenças da Aorta do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, e 20 indivíduos saudáveis, subdivididos em três grupos:

3.3.1. Grupo 1: 15 pacientes com cardiopatia amiloidótica familiar estabelecida (grupo “doentes”);

3.3.2. Grupo 2: 20 indivíduos com mutação Val142Ile do gene da transtirretina, parentes de pacientes já doentes (caso índice familiar), que possuam genótipo, mas não fenótipo da doença (grupo “parentes”);

3.3.3. Grupo 3: 20 indivíduos saudáveis (grupo “controle”);

Foi realizada avaliação clínica completa de todos os pacientes, por meio de anamnese, exame físico, avaliação demográfica (idade, sexo, cor, perfil genealógico dos antepassados, tempo de doença até o transplante) e revisão extensa dos prontuários médicos. Esse estudo foi realizado de acordo com as normas do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas – HC-FMUSP (CAPPesq), protocolo de pesquisa SDC 5045/20/074 - CAAE 42625521.0.0000.0068. Os participantes foram esclarecidos quanto aos objetivos e procedimentos desse estudo e foi aplicado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.4. Pesquisa genética de mutações da transtirretina:

A pesquisa de mutações foi realizada pelo sequenciamento dedicado do gene TTR de DNA extraído de *swab* bucal ou de sangue coletado em tubo contendo EDTA utilizando o método de captura de exons com *Agilent Mendelics Custom Panel V3* seguida por sequenciamento de nova geração com Illumina HiSeq, com alinhamento e identificação de variantes utilizando protocolos de bioinformática, tendo como referência a versão GRCh37 do genoma humano.

3.5. Avaliação cardiológica

Todos os pacientes do grupo 1 já tinham diagnóstico baseado em eletrocardiograma, ecocardiograma, ressonância cardíaca e cintilografia com pirofosfato. Os indivíduos do grupo 2 foram submetidos à eletrocardiograma e ecocardiograma. Havendo ainda suspeita clínica de acometimento cardiológico, o participante foi submetido à realização de cintilografia ou ressonância cardíaca.

Todos os participantes do estudo foram submetidos à análise com Holter de 24 horas e os testes autonômicos abaixo descritos.

3.5.1. Eletrocardiograma de 12 derivações:

Todos os indivíduos estudados foram submetidos a eletrocardiograma com análises de condução atrioventricular e intraventricular, amplitudes de QRS e índice hipertrofia-voltagem; exame este que já faz parte dos exames de diagnóstico e seguimento dos pacientes ambulatoriais do Instituto do Coração.

3.5.2. Estudo ecocardiográfico:

Todos os participantes foram submetidos a estudos ecocardiográficos, realizados utilizando-se o equipamento Vivid E95 da GE Healthcare (Wakeusha, Wisconsin), disponível no setor de Ecocardiografia do Instituto do Coração (InCor), FMUSP.

Foram realizadas avaliações em modo bidimensional, tridimensional em tempo real, com a análise de fluxos cardíacos pela Dopplerecociografia, análise com Doppler Tecidual e análise por técnica de *speckle tracking* da deformação miocárdica (*strain*) longitudinal global bidimensional do ventrículo esquerdo.

As imagens foram adquiridas em projeções paraesternal longitudinal de câmaras esquerdas, transversal e apical 2, 3 e 4 câmaras de acordo com padronização da Sociedade Americana de Ecocardiografia. As aquisições das imagens tridimensionais em tempo real foram obtidas em apneia expiratória com a observação do ciclo cardíaco a partir do registro eletrocardiográfico.

Os indivíduos do grupo 1 já tinham suspeita clínica ou diagnóstico da doença quando realizado o exame incluído no estudo. Os indivíduos do grupo 2 foram submetidos ao ecocardiograma como forma de rastreio de acometimento cardíaco pela doença.

3.5.3. Cintilografia miocárdica com pirofosfato-^{99m}Tc (PYP-^{99m}Tc):

Todos os pacientes portadores de mutações do gene da transtirretina foram submetidos a cintilografia miocárdica com PYP-^{99m}Tc, que foram realizadas com obtenção de imagens após 1 e 3 horas da injeção do traçador, utilizando-se um colimador de baixa energia e alta resolução (LEHR). Foram utilizadas projeção estática anterior (1 hora e 3 horas) e projeções estáticas anterior, lateral esquerda e oblíqua anterior esquerda (3 horas). Quando houve captação na área cardíaca foram realizadas imagens SPECT de tórax, com tempo de 3 horas de injeção, para melhor identificação dos limites cardíacos e evitar que o “pool” cardíaco interferisse na interpretação das imagens, o que acarretaria resultados falsos positivos.

Utilizou-se dois critérios de interpretação das imagens: o visual e a análise semiquantitativa. O critério visual baseou-se na escala de Perugini, onde fez-se uma análise qualitativa nas imagens de 3 horas, comparando-se o grau de concentração cardíaca do traçador com o grau de captação óssea do gradil costal. No grau 2 a concentração é semelhante em ambos os pontos avaliados, enquanto no grau 3 a captação cardíaca é maior que a observada nos arcos costais, sendo ambas fortemente associadas ao diagnóstico de amiloidose cardíaca por transtirretina. Na ausência de captação (grau 0) considerou-se que

não havia depósito amiloide cardíaco e na captação cardíaca discreta, menor que nas costelas (grau 1), considerou-se a possibilidade de depósito amiloide por cadeias leves (AL) ou fase inicial de depósito por transtirretina.

Foram realizadas análises semiquantitativas do grau de captação do radiotraçador, comparando-se as regiões de interesse (ROIs) da área cardíaca e da área em espelho no hemitórax direito, na imagem anterior. Considerou-se fortemente sugestivo de amiloidose por transtirretina valores de relação coração/ lado contralateral $\geq 1,5$ nas imagens de 1 hora e $\geq 1,3$ nas imagens de 3 horas.

Os critérios utilizados estão em conformidade com protocolo da American Society of Nuclear Cardiology e a diretriz de cintilografia com marcadores ósseos da Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear^{37,38}.

Este exame já faz parte dos exames de diagnóstico dos pacientes ambulatoriais com amiloidose do Instituto do Coração.

3.5.4. Holter de 24 horas:

Todos os indivíduos estudados foram submetidos à realização de Holter de 24 horas, realizados pelo Laboratório Fleury com gravador de 03 canais CardioLight (Cardios, Brasil), com aquisição de sinal de 800 pps e 12 bits, com processamento em tempo real e análise pelo software CardioSmart 550 (Cardios, Brasil).

Foram realizadas avaliações do ritmo cardíaco, mensuração da frequência cardíaca (FC), análise de distúrbios de condução atrioventricular e intraventricular intermitentes ou fixos, presença e densidade de arritmias supraventriculares e ventriculares e análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) no domínio do tempo. A análise da variabilidade da FC foi feita apenas nos pacientes que obtiveram pelo menos 18 horas de traçado de boa qualidade e, pelo menos, 90% dos batimentos sinusais. Os parâmetros avaliados pelo dispositivo, no domínio do tempo, de importância clínica que foram avaliados^{39,40}:

SDNN: o desvio padrão médio de todos os intervalos NN normais ao longo do período de gravação. Embora seja considerado o padrão-ouro da VFC, não é específico para o nervo vago e não reflete apenas o tônus vagal cardíaco, mas também a função simpática. Os valores de SDNN preveem tanto morbidade quanto mortalidade. Com base no monitoramento de 24 horas, pacientes com valores de SDNN abaixo de 70 ms são classificados como não saudáveis, entre 70 e 100 ms têm saúde comprometida, e acima de 100 ms são considerados saudáveis.

RMSSD: a raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos NN adjacentes. Oferece uma boa estimativa da atividade do sistema nervoso parassimpático e reflete a variação de curto prazo da frequência cardíaca. Valores mais altos de RMSSD indicam um componente forte da RSA (arrastamento respiratório sinusoidal) e alta atividade parassimpática.

pNN50: é a porcentagem de intervalos RR sucessivos que diferem por mais de 50 ms. Reflete variações de curto prazo da VFC e do tônus vagal cardíaco, especialmente a função parassimpática.

3.6. Avaliação autonômica:

Todos os indivíduos dos três grupos foram submetidos à avaliação autonômica pelos testes de respiração profunda (com análise do índice de arritmia sinusal respiratória e razão E:I), manobra de Valsalva (VM), teste de inclinação ortostática (ou *Tilt table test*), teste da razão 30:15 e análise da variabilidade da frequência cardíaca no Holter de 24 horas (figura 4). Os testes foram realizados no Laboratório Fleury;

Com exceção do Holter de 24 horas, nos demais testes os pacientes foram submetidos aos exames em uma sala com ambiente controlado, silenciosa, com luz amena e temperatura entre 22 e 24°C. Os participantes foram orientados a evitarem ingestão de produtos contendo cafeína e álcool, assim como evitar tabagismo no período.

Foi realizada monitoração contínua com eletrocardiograma de 12 derivações e avaliação de pressão arterial não invasiva batimento a batimento. Esta análise foi realizada com sensor de pletismografia avaliando variações de volume sanguíneo por manguitos de pressão no 1º e 2º dedos (CNAP® monitor, CNSystems Medizintechnik AG, Graz, Áustria), e utilizando-se manguito auxiliar no braço, permitindo análise dinâmica e em tempo real.

As funções simpáticas foram avaliadas pelo *tilt test* e manobra de Valsalva (VM). O teste de inclinação é um teste padrão para avaliação das funções adrenérgicas simpáticas, mas pode não detectar formas mais leves de disfunção simpática devido à sua sensibilidade

limitada. A principal vantagem da VM é aumentar a sensibilidade do teste de inclinação na detecção de formas mais leves de comprometimento simpático⁴¹.

As funções cardiovagais foram avaliadas pelas respostas da frequência cardíaca à respiração profunda e à VM.

Domínio Autônomo	Parâmetro Fisiológico	Teste Realizado	Variáveis / Índices Analisados
Parassimpático (Cardiovagal)	Resposta da Frequência Cardíaca	Respiração Profunda	• Arritmia Sinusal Respiratória (RSA)
			• Razão E:I
		Manobra de Valsalva	• Razão de Valsalva (Valsalva Ratio)
Simpático (Adrenérgico)	Resposta da Pressão Arterial	Ortostatismo (Tilt Test)	• Razão 30:15
		Manobra de Valsalva	• Queda da PA na Fase 2
			• Queda da Pressão de Pulso (PP)
			• Overshoot da Fase 4
		Ortostatismo (Tilt Test)	• Variação da PA Sistólica e Diastólica (Pesquisa de Hipotensão Ortostática)

Fig. 4. Testes de avaliação autonômica realizados no estudo e sistemas avaliados. Adaptado de Barkoula *et al*⁴².

3.6.1. Teste de respiração profunda:

O teste de respiração profunda ou teste cardiovagal avalia as funções parassimpáticas cardíacas, analisando-se as mudanças da frequência cardíaca instantânea provocadas por respirações profundas padronizadas, durante um minuto. O método acentua a arritmia respiratória sinusal, observada em indivíduos normais. Assim espera-se uma aceleração da frequência cardíaca na inspiração e desaceleração na expiração⁴¹.

O teste foi realizado em posição supina, iniciando-se com um período de descanso que permitiu ao paciente tempo para se adaptar, acalmar e entender o que deveria realizar.

Os pacientes foram orientados e respirar pelas narinas com a boca fechada, de forma contínua e regular, evitando-se hiperventilação, realizando-se 6 ciclos de ventilações lentas e profundas, com 5 segundos de inspiração e 5 segundos de expiração em cada ciclo, com tempo total de 1 minuto (figura 5).

Realizou-se gravação de uma linha de base um minuto antes de prosseguir com a respiração profunda.

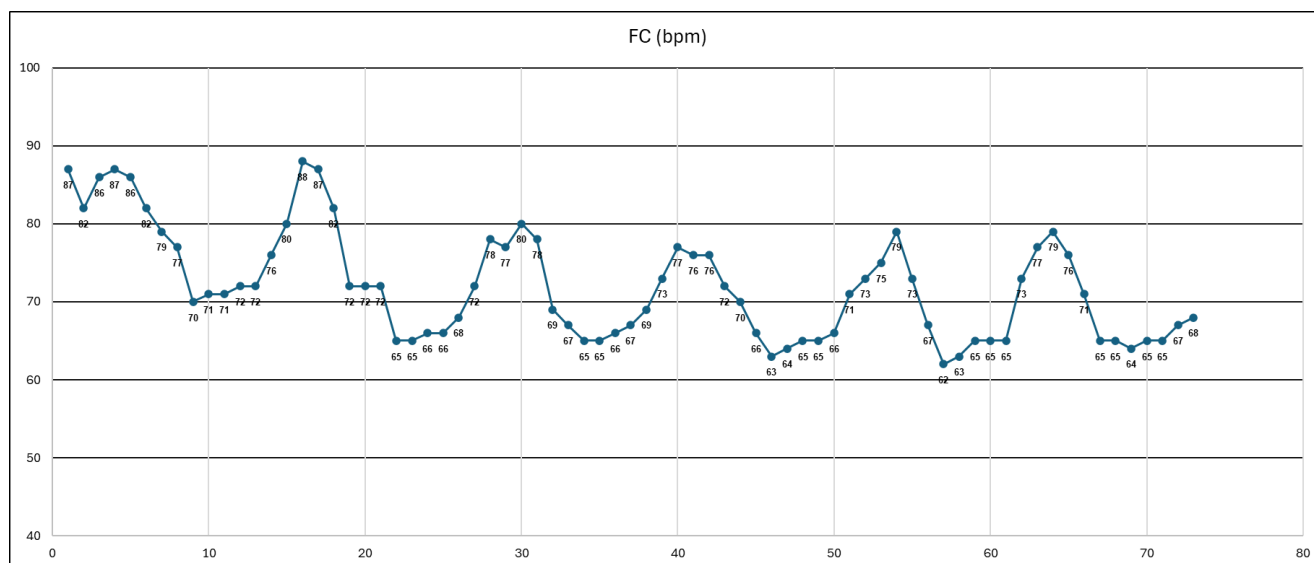


Fig. 5: Teste de respiração profunda do participante 23 (grupo 2).

Documentou-se a frequência cardíaca máxima na inspiração e a mínima na expiração, em cada um dos ciclos, calculando-se a diferença entre as frequências em cada ciclo, e a média dos 6 ciclos. A média determinou o índice de arritmia sinusal respiratória (RSA), que é considerado normal quando ≥ 15 , anormal quando ≤ 10 e limítrofe quando entre 11 e 14³¹. Estes valores podem variar conforme a faixa etária, podendo ser corrigidos, conforme Anexo A.1.

A razão entre o intervalo R-R mínimo na expiração e máximo na inspiração determinaram o índice E:I, cujo valor considerado normal é $\geq 1,2$, limítrofe quando entre 1,11 e 1,2 e anormal quando $< 1,11$ ⁴⁴.

3.6.2. Teste de manobra de Valsalva:

A manobra de Valsalva avalia as funções adrenérgicas simpáticas por meio das respostas da pressão arterial, e parassimpática, usando as respostas da frequência cardíaca e pressão arterial à expiração forçada contra a resistência com pressão e tempo padronizados³².

Os pacientes foram colocados em posição supina, sendo explicado como seria o teste. Eles realizaram testes de expiração até sentirem-se confortáveis com a metodologia.

Aguardou-se 3 minutos para se iniciar o teste. O paciente assoprou em bocal descartável contra uma resistência, conectado a manômetro analógico por 15 segundos, mantendo-se a pressão em 40 mmHg, sendo por ele visualizada, sem vazamentos laterais pela boca. A manobra foi realizada três vezes, dando-se três minutos de intervalo entre elas.

Nos pacientes que apresentaram padrão de resposta em “raiz quadrada” repetiu-se o teste com inclinação da maca em 30° de ortostase.

Desta forma calculou-se a razão de Valsalva (VR), sendo a razão entre a frequência cardíaca máxima e a frequência cardíaca mínima nos primeiros 30 segundos de manobra. Os valores gerais de referência do VR são considerados como normais se $\geq 1,21$, limítrofe de 1,11 – 1,2 e anormal se $< 1,11$ ^{44,45}. Os valores de normalidade da VR podem ser corrigidos por sexo e faixa etária (anexo A.2.)

A manobra apresenta um padrão de resposta em 4 fases (Figura 6): as fases 1 e 3 se devem a fatores principalmente mecânicos. No início da expiração tem-se a fase 1, onde observa-se elevação transitória da PA por compressão da aorta, transmitindo a pressão para a circulação periférica, e pelo aumento do volume sistólico resultante da diminuição da pós-carga.

Quando a pressão expiratória atinge os 40 mmHg inicia-se a fase 2. No início a PA cai, pela diminuição do retorno venoso com o aumento da pressão intratorácica, resultando em diminuição do volume sistólico e do débito cardíaco (fase 2 inicial). Esta queda ativa os nervos vasomotores simpáticos, que aumentam a resistência periférica, levando ao aumento da PA no final da fase 2 (fase 2 tardia), ocorrendo ao término dos 15 segundos de expiração. Esta resposta depende do grau de ativação simpática, sendo que na população saudável a PA deve retornar ao nível basal ou acima dele. Na disautonomia com comprometimento simpático a recuperação da PA é reduzida ou ausente, e o ponto em que se observa a queda da PA é mais tardio quanto mais grave for o acometimento. Tipicamente, em casos graves de falência simpática, não há alteração visível na PA que permita separar a fase inicial da fase tardia da fase 2, pois ocorre uma queda progressiva da PA sem recuperação⁴⁵.

A fase 3 se inicia ao término do esforço expiratório e se encerra quando a PA começa a se elevar novamente. Nesta fase, devido ao alívio da pressão expiratória e à expansão súbita dos vasos intratorácicos, ocorre queda da PA, seguida de elevação após rápida adaptação, pelo aumento da pós-carga pela ativação simpática iniciada ao término da fase 2⁴⁵.

Com vasoconstrição persistente que começou durante a fase 2, associada à adaptação mecânica ao final da fase 3, tem-se elevação da PA durante a fase 4, conhecida como

"overshoot". A PA eleva-se consideravelmente, em níveis acima dos basais, retornando aos valores normais cerca de 10 a 20 segundos após⁴⁵.

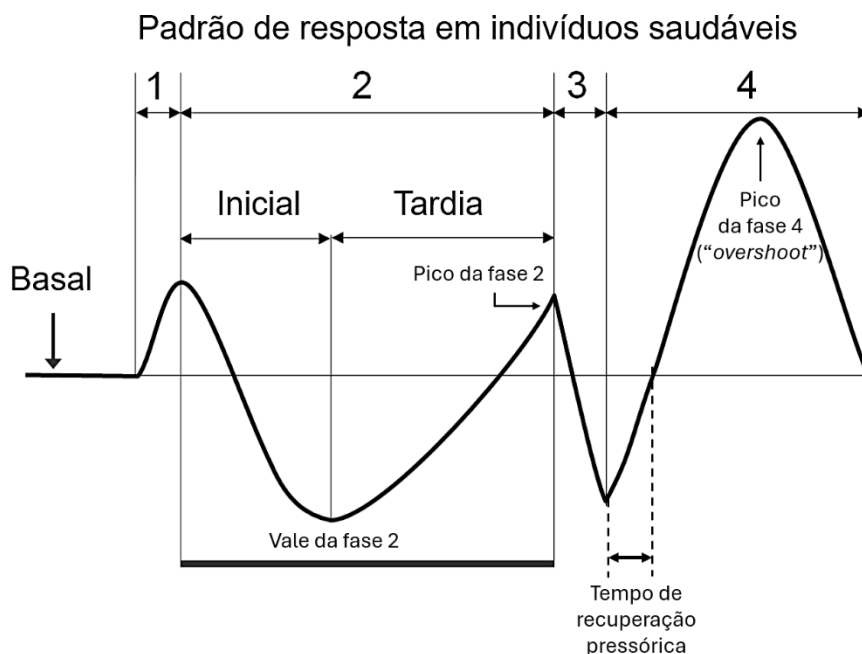


Fig. 6. Fases da manobra de Valsalva em indivíduos saudáveis.

A VM não fornece as mesmas informações que o teste de inclinação completo, pois a correlação entre a VM e a inclinação diminui ao final do teste de inclinação. Portanto, a VM não pode substituir o teste de inclinação na detecção de comprometimento simpático, mas ambos os testes se complementam⁴⁵.

Os dados de medidas de pressão arterial analisados foram: queda máxima da PA média durante a fase 2, queda máxima da pressão de pulso na fase 2, pico da PA média no final da fase 2 (recuperação), pico da PA na fase 4 (*overshoot*) e o tempo de recuperação pressórica (tempo de recuperação entre a PA sistólica no final da fase 3/início da fase 4 até atingir a PA de base na fase 4).

3.6.3. Teste do quociente 30:15 ou Razão de Ewing:

Realizado ao se assumir a ortostase de forma ativa, avalia a resposta parassimpática.

Pela limitação de assumir ortostase de forma ativa nos pacientes do grupo 1, com alta chance de variabilidade entre os pacientes, optou-se por se avaliar a razão durante a ortostase passiva. Nesta avaliação calculou-se a razão entre a frequência cardíaca do 30º batimento e

a frequência cardíaca do 15º após o indivíduo assumir a ortostase de 70º, adaptado de estudos^{46,47} que indicaram ser válidos testes com elevação passiva de 45º a 60º.

O valor normal do teste é $\geq 1,04$, com valores entre 1,01 e 1,03 considerados limítrofes e valores ≤ 1 considerados anormais, indicando disfunção parassimpática⁴⁴.

3.6.4. Teste de inclinação ortostática ou *Tilt test*:

O *tilt test* permite a avaliação de respostas simpática e parassimpática frente ao estresse postural. Foi realizado em sala silenciosa, com luz amena, em ambiente calmo e com distrações mínimas. Os pacientes foram colocados em posição supina, com monitoramento de frequência cardíaca, eletrocardiograma e pressão arterial não invasiva, batimento a batimento. Após permanecerem na posição por 10 a 15 minutos, inclinou-se a maca até se atingir 70º de ortostatismo. Os pacientes permaneceram 20 minutos em posição ortostática, não sendo realizada sensibilização farmacológica por se tratar de investigação de disautonomia e não voltada para avaliação de reflexo vasovagal. A presença de resposta disautônoma também contraindica a sensibilização farmacológica com vasodilatadores como os nitratos. Todos os exames foram realizados conforme a Normatização Brasileira dos Equipamentos e Técnicas para realização de exames de teste de inclinação ortostática⁴⁸.

Foram avaliados resposta cronotrópica nos primeiros 10 minutos de inclinação e no tempo total em ortostatismo; a razão entre as variações de frequência cardíaca e pressão arterial sistólica em repouso e em ortostatismo ($\Delta FC/\Delta PAS$); e variações na pressão arterial sistólica e diastólica do 1º ao 3º minuto de inclinação, comparando-se com as pressões verificadas imediatamente antes de se elevar a maca.

Foi considerada resposta cronotrópica adequada ao ortostatismo quando houve incremento da FC $> 10\%$ em relação à FC basal. O índice $\Delta FC/\Delta PAS$ foi considerado como indicativo de resposta disautônoma ao ortostatismo quando $< 0,5$ ³⁶. Quedas na pressão arterial sistólica ≥ 20 mmHg e da diastólica ≥ 10 mmHg até o 3º minuto de inclinação foram consideradas diagnósticas de hipotensão postural^{48,49}.

3.6.5. Escore CASS:

A avaliação autonômica foi realizada por meio do Composite Autonomic Scoring Scale (CASS), instrumento utilizado para quantificar a gravidade da disfunção autonômica⁵⁰. Nele se avaliam três domínios autonômicos: cardiovagal, adrenergico e sudomotor. Cada domínio recebe um escore próprio, com pontuação total variando de 0 a 10, sendo 0 considerado normal e valores mais altos associados a maior gravidade da disfunção autonômica.

No presente estudo, foi empregada uma versão modificada do escore, uma vez que o componente sudomotor não pôde ser realizado por indisponibilidade do exame e por se tratar de método de acesso limitado na realidade da prática médica assistente em geral. Dessa forma, o escore foi calculado com base nos domínios autonômicos disponíveis no protocolo, sendo interpretado de forma contínua e categorizado conforme a gravidade da disfunção: normal (0), leve (1–3), moderada (4–6) e grave (7–10).

O componente cardiovagal é graduado de 0 a 3, sendo 0 normal, 1 disfunção leve, 2 moderada e 3 grave, conforme a redução da resposta ao teste de respiração profunda e/ou à razão de Valsalva em relação ao limite mínimo normal. O componente adrenérgico é graduado de 0 a 4, sendo mais grave quanto maior o valor, conforme resposta observada na manobra de Valsalva e no *Tilt test*^{50,51}.

3.6.6. Escore de Ewing:

A bateria de Ewing é composta por testes cardiovasculares reflexos utilizados para avaliação da integridade autonômica, com ênfase nas respostas cardiovagal e simpática cardiovascular^{42,52}. No presente estudo, foram realizados os testes de respiração profunda, manobra de Valsalva, resposta da frequência cardíaca ao ortostatismo e resposta pressórica à mudança postural (figura 7). O teste de *handgrip* sustentado não foi realizado, uma vez que os pacientes apresentavam síndrome do túnel do carpo, condição que poderia interferir

Teste da Bateria de Ewing	Função Fisiológica Avaliada	Parâmetro Medido
Manobra de Valsalva	Parassimpático (Cardiovagal)	Razão de Valsalva (maior intervalo R-R após a manobra dividido pelo menor intervalo R-R durante a manobra).
Respiração Profunda	Parassimpático (Vagal)	Razão E/I (diferença ou razão entre a FC máxima na expiração e a mínima na inspiração).
Resposta da FC ao Ortostatismo (30:15)	Parassimpático (Barorreflexo)	Razão 30:15 (maior intervalo R-R em torno do 30º batimento dividido pelo menor R-R em torno do 15º batimento após levantar).
Handgrip Isométrico Sustentado	Simpático (α -adrenérgico)	Variação da Pressão Arterial Diastólica (Δ PAD) antes da liberação da força em relação ao repouso.
Resposta da PA ao Ortostatismo	Simpático (Adrenérgico)	Variação da Pressão Arterial Sistólica (Δ PAS) 1 minuto após assumir a posição ortostática.

Fig.7. Teste que compõem a Bateria de Ewing e funções fisiológicas avaliadas.

3.6.7. Questionário COMPASS-31:

A carga de sintomas autonômicos foi quantificada por meio do questionário COMPASS 31 (Composite Autonomic Symptom Score 31), cuja pontuação total varia de 0 a 100, com escores mais elevados indicando maior intensidade de sintomas autonômicos. As pontuações máximas ponderadas por domínio nos domínios ortostático, vasomotor, secretomotor, gastrointestinal, vesical e pupilo-motor são, respectivamente, 40, 5, 15, 25, 10 e 5 pontos. Com base em estudos prévios, valores iguais ou superiores a 17 pontos foram considerados sugestivos de neuropatia autonômica cardiovascular³⁶.

3.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Trata-se de estudo piloto, observacional e analítico, em portadores de doença rara, sem publicações maiores com o mesmo perfil de avaliação. Desta forma o tamanho da amostra foi por conveniência, sendo realizada análise comparativa dos resultados encontrados nos três grupos, sendo o grupo 3 (não expostos à doença) considerado o grupo controle.

As características qualitativas avaliadas foram descritas segundo grupos com uso de frequências absolutas e relativas e verificada a associação entre os grupos com uso de testes qui-quadrado ou testes exatos (teste exato de Fisher ou teste da razão de verossimilhanças), as características quantitativas foram descritas segundo grupos com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana e quartis) e comparadas entre os grupos com uso de análises de variâncias (ANOVA) ou testes Kruskal-Wallis, conforme distribuição de probabilidades avaliadas com uso de testes Kolmogorov-Smirnov, na comparação entre parentes e controles foram utilizados testes t-Student não pareado ou testes Mann-Whitney⁵³. Foi ajustado o modelo de regressão logística múltipla para explicar quais características discriminam os grupos de parentes dos controles, inserindo no modelo as variáveis que foram significativas nas análises não ajustadas e cujo número de casos fosse viável de ser analisado⁵⁴.

Para avaliar a associação entre os marcadores de disfunção autonômica e as variáveis clínicas, eletrocardiográficas, ecocardiográficas, cintilográficas e de ressonância magnética cardíaca, foi realizada análise correlacional por meio do coeficiente de correlação de Spearman ($r_{s\sim}$). Esse método não paramétrico foi escolhido por ser adequado a dados com distribuição não normal e variáveis ordinais ou contínuas assimétricas, características presentes na maioria dos parâmetros avaliados neste estudo. Para variáveis binárias (presença ou ausência de alteração), foi utilizado o coeficiente de correlação ponto-bisserial, matematicamente equivalente ao coeficiente de Spearman nesse contexto. A análise foi conduzida em dois níveis: na amostra completa ($n = 55$), incluindo os três grupos, e na

comparação restrita entre portadores assintomáticos e controles (G2 vs G3; $n = 40$), com o objetivo de identificar associações presentes na fase pré-clínica da doença. Foram consideradas estatisticamente significativas as correlações com $p < 0,05$. Não foi aplicada correção para múltiplas comparações nesta análise exploratória, sendo os resultados interpretados como geradores de hipóteses.

Para realização das análises foi utilizado o *software* IBM-SPSS *for Windows* versão 22.0 e para tabulação dos dados foi utilizado o *software* Microsoft Excel 2013. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

O processamento dos dados brutos contínuos obtidos durante os testes autonômicos (manobra de Valsalva e respiração profunda) e a geração dos respectivos gráficos representativos foram realizados utilizando a linguagem Python, por meio do ambiente de desenvolvimento Jupyter Notebook (plataforma Anaconda).

4. RESULTADOS

O estudo avaliou três grupos distintos: pacientes com amiloidose cardíaca por transtirretina hereditária (Grupo 1), parentes portadores da mutação Val142Ile sem documentação de manifestação da doença (Grupo 2) e um grupo controle saudável (Grupo 3). Inicialmente, foram pré-selecionados 25 pacientes para o Grupo 1; contudo, a amostra final deste grupo foi composta por 15 indivíduos, devido a óbitos antes do início do estudo ($n=6$), evolução com fibrilação atrial ($n=2$) e incapacidade de manter o ortostatismo em decorrência de neuropatia grave ($n=2$). Os Grupos 2 e 3 foram compostos por 20 indivíduos cada.

1. Características Sociodemográficas e Clínicas

A análise das características sociodemográficas revelou que a idade média dos pacientes do Grupo 1 foi significativamente maior em comparação aos demais grupos ($p<0,001$). Na comparação direta entre os parentes portadores (Grupo 2) e os controles (Grupo 3), não houve diferença estatisticamente significativa em relação à idade ($p=0,133$), indicando que estes dois grupos são comparáveis sob este aspecto. Também não se observou diferença nas categorias sexo e IMC entre os grupos (tabela 1).

Quanto às comorbidades, somente a dislipidemia apresentou associação significativa entre os três grupos ($p=0,035$), sendo mais prevalente no grupo de pacientes. No entanto, não houve diferença significativa na prevalência de dislipidemia entre parentes e controles ($p=0,127$). Não se observou diferenças significativas entre os grupos para hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus. Antecedente de doença arterial coronariana foi encontrada somente no grupo de doentes, sem obstruções relevantes no momento desta avaliação. Dentre as demais doenças apresentadas, hipotireoidismo foi a mais observada ($n = 9$), seguido de depressão ($n = 4$) e doença do refluxo gastroesofágico ($n = 2$). Uma associação estatisticamente significativa nesta categoria foi encontrada na comparação entre parentes e controles ($p=0,038$), com maior frequência no grupo de parentes, sendo 5 indivíduos com hipotireoidismo e 2 com depressão (tabela 1).

Em relação ao perfil farmacológico, a maioria dos medicamentos avaliados apresentou associação significativa entre o grupo 1 e os grupos 2 e 3 ($p < 0,05$), pelo uso significativamente maior de medicações no Grupo 1, reflexo do manejo clínico da doença estabelecida (em anexos).

Nos pacientes do grupo 1, a mediana da idade de início dos sintomas foi de 65 anos. Já a mediana da diferença de idade dos indivíduos do grupo 2 para seus parentes que foram o caso índice familiar foi de 13 anos.

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas dos participantes.

Variável	Grupos			Total (N = 55)	p	p [§]
	G1 - Doente (N = 15)	G2 - Parente (N = 20)	G3 - Controle (N = 20)			
Sexo					0,339	0,519
Feminino	6 (40)	11 (55)	13 (65)	30 (54,5)		
Masculino	9 (60)	9 (45)	7 (35)	25 (45,5)		
Idade (anos)					<0,001§	0,133**
média ± DP	69,2 ± 6,5	52,3 ± 9,5	56,3 ± 6,4	58,4 ± 10,2		
mediana (p25; p75)	69 (65; 76)	50,5 (43,5; 58)	54 (51; 61)	57 (51; 66)		
IMC (Kg/m²)					0,563§	0,675**
média ± DP	25,3 ± 3,1	26,5 ± 3,3	26,1 ± 3,4	26 ± 3,2		
mediana (p25; p75)	24,8 (22,5; 28,3)	27 (24,3; 29,2)	25,7 (23,8; 28,3)	26,2 (23,9; 28,4)		
HAS					0,812	0,519
Não	9 (60)	11 (55)	13 (65)	33 (60)		
Sim	6 (40)	9 (45)	7 (35)	22 (40)		
DM2					0,604#	>0,999*
Não	13 (86,7)	19 (95)	19 (95)	51 (92,7)		
Sim	2 (13,3)	1 (5)	1 (5)	4 (7,3)		
DLP					0,035#	0,127*
Não	8 (53,3)	18 (90)	13 (65)	39 (70,9)		
Sim	7 (46,7)	2 (10)	7 (35)	16 (29,1)		
DAC					0,266#	&
Não	14 (93,3)	20 (100)	20 (100)	54 (98,2)		
Sim	1 (6,7)	0 (0)	0 (0)	1 (1,8)		
Outras comorbidades					0,082#	0,038
Não	12 (80)	11 (55)	17 (85)	40 (72,7)		
Sim	3 (20)	9 (45)	3 (15)	15 (27,3)		
Início da Doença (N = 15)		-	-	-		
média ± DP	65 ± 6,7	-	-	-		
mediana (p25; p75)	65 (61; 71)	-	-	-		
Tempo desde o parente (N = 19)	-		-	-		
média ± DP	-	-12,3 ± 11,8	-	-		
mediana (p25; p75)	-	-13 (-21; -8)	-	-		

§ Resultado da análise entre parentes e controles; Teste qui-quadrado; * Teste exato de Fisher; # Teste da razão de verossimilhanças; § ANOVA; ** Teste t-Student não pareado; & Não é possível estimar. IMC: índice de massa corporal, HAS: hipertensão arterial sistêmica, DM: diabetes melito, DLP: dislipidemia, DAC: doença arterial coronariana.

2. Avaliação Estrutural e Funcional Cardíaca (Eletrocardiograma e Ecocardiograma)

A avaliação dos parâmetros eletrocardiográficos e ecocardiográficos demonstrou que a maioria das variáveis diferiu significativamente quando se comparou o grupo 1 com os grupos 2 e 3 (tabela 2).

Entre os grupos 2 e 3 não foram observadas alterações estruturais ou funcionais pelo ecocardiograma.

Tabela 2. Características ecocardiográficas dos participantes dos 3 grupos.

Variável	Grupo			p	p [§]
	Doente	Parente	Controle		
Septo (mm)	(N = 15)	(N = 20)	(N = 13)	<0,001§	0,773**
média ± DP	15 ± 2,7	8,1 ± 0,9	7,9 ± 2,5		
mediana (p25; p75)	14,5 (13,8; 17,3)	8 (8; 8)	8 (8; 9)		
Parede Posterior (mm)	(N = 15)	(N = 20)	(N = 13)	<0,001§	0,284**
média ± DP	13,5 ± 2,7	8 ± 0,8	7,3 ± 2,4		
mediana (p25; p75)	13,5 (11,8; 15,3)	8 (7; 8)	8 (7; 8)		
DDVE (mm)	(N = 15)	(N = 20)	(N = 13)	0,112§	0,482**
média ± DP	43,2 ± 4,9	45,4 ± 2,6	46,4 ± 4,2		
mediana (p25; p75)	43 (40,5; 46)	45,5 (43,8; 47)	46,5 (42,5; 49,8)		
DSVE (mm)	(N = 15)	(N = 20)	(N = 13)	0,578§	0,492**
média ± DP	31,5 ± 6,6	30,4 ± 4,7	29,5 ± 2,3		
mediana (p25; p75)	30 (27,5; 35)	29,5 (27; 33)	29 (28; 31)		
FEVE (%)	(N = 15)	(N = 20)	(N = 13)	0,001§	0,516**
média ± DP	52,8 ± 13,3	63,6 ± 5,9	64,7 ± 3,5		
mediana (p25; p75)	58 (43,5; 60)	62 (57; 69)	65 (61,8; 67,3)		
Volume de AE (mL)	(N = 15)	(N = 20)	(N = 13)	0,001§	0,249**
média ± DP	40,7 ± 6,5	35 ± 4,5	33,2 ± 3,7		
mediana (p25; p75)	42 (35,8; 44,8)	35 (31; 37)	33 (30; 37)		
AE indexado (mL/m²)	(N = 12)	(N = 16)	(N = 7)	0,001§	0,170**
média ± DP	46,4 ± 15,7	28,3 ± 4,7	25,1 ± 5,6		
mediana (p25; p75)	45,5 (36,2; 48,8)	29 (24,2; 31)	25 (20; 30)		
Volume de AD (mL)	(N = 14)	(N = 16)	(N = 7)	0,001#	&
Sem dilatação	8 (53,3)	19 (100)	12 (100)		
Com dilatação	6 (46,7)	0 (0)	0 (0)		
Diástole	(N = 10)	(N = 17)	(N = 13)	<0,001#	>0,999*
Normal	1 (10)	16 (94,1)	12 (92,3)		
Disfunção leve	2 (20)	1 (5,9)	1 (7,7)		
Disfunção importante	7 (70)	0 (0)	0 (0)		
PSAP (mmHg)	(N = 10)	(N = 12)	(N = 6)	0,003§	0,780**
média ± DP	35,8 ± 9,7	25,1 ± 4,8	24,3 ± 6,3		
mediana (p25; p75)	34,5 (29,5; 42)	24 (21,3; 28,3)	22 (20,8; 29,8)		
SGLVE	(N = 11)	(N = 15)	(N = 3)	<0,001§	0,986**
média ± DP	11,2 ± 4,9	19,6 ± 3,1	19,6 ± 2,1		
mediana (p25; p75)	10 (6,3; 14,8)	19,7 (17; 22)	18,7 (18; &)		
Apical Sparing	(N = 9)	(N = 16)	(N = 3)	<0,001#	&
Não	1 (11,1)	16 (100)	2 (100)		
Sim	8 (88,9)	0 (0)	0 (0)		
Índice de massa VE	(N = 13)	(N = 17)	(N = 12)	<0,001§	0,868**
média ± DP	145,6 ± 40,4	67,9 ± 10,3	68,7 ± 12,4		
mediana (p25; p75)	141 (122; 171,5)	64 (61; 74)	70 (58,8; 76,3)		

§ Resultado da análise entre parentes e controles; * Teste exato de Fisher; # Teste da razão de verossimilhanças; § ANOVA; ** Teste t-Student não pareado; & Não é possível estimar. DDVE: diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo, DSVE: diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo, FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo, AE: átrio esquerdo, AD: átrio direito, PSAP: pressão sistólica de artéria pulmonar

De forma relevante, na comparação direta entre o Grupo 2 (parentes portadores) e o Grupo 3 (controles), não foi observada nenhuma diferença estatisticamente significativa em qualquer parâmetro eletrocardiográfico ou ecocardiográfico (tabela 3)

Tabela 3. Características eletrocardiográficas dos participantes dos 3 grupos.

Variável	Grupos			p	p ^s
	G1 - Doente (N = 15)	G2 - Parente (N = 20)	G3 - Controle (N = 20)		
FC (bpm)				0,063§	0,456**
média ± DP	70,3 ± 9,7	64,6 ± 11,9	62,2 ± 7,8		
mediana (p25; p75)	68 (61; 77)	64,5 (56,5; 68,5)	62,5 (56; 66)		
Intervalo PR (ms)				0,015§	0,940**
média ± DP	181,7 ± 34,6	155,4 ± 23,1	154,8 ± 26,8		
mediana (p25; p75)	189 (143,5; 210)	157 (139; 171,8)	155,5 (132,5; 169,5)		
BAV de 1º grau				0,019#	>0,999
Não	10 (67%)	19 (95)	19 (95)		
Sim	5 (33%)	1 (5)	1 (5)		
Duração do QRS (ms)				<0,001§	0,547**
média ± DP	110,3 ± 22,2	90,1 ± 7,4	91,8 ± 9,6		
mediana (p25; p75)	99 (92; 133)	88,5 (84,3; 95,3)	90 (83,3; 100,3)		
Bloqueio de ramo				<0,001#	>0,999
Não	9 (60)	20 (100)	20 (100)		
Sim	6 (40)	0	0		
Intervalo QTc (ms)				<0,001§	0,286**
média ± DP	463,5 ± 41,9	416 ± 22,4	425,7 ± 32,8		
mediana (p25; p75)	456 (424,5; 502,5)	414 (400; 441)	419,5 (397; 452,5)		
Eixo QRS (graus)				0,025§	0,062**
média ± DP	13 ± 86,1	67,3 ± 16,9	51 ± 33,4		
mediana (p25; p75)	60 (-85; 80)	72,5 (55; 80)	60 (31,3; 75)		
Desvio de eixo				<0,001§	>0,999*
Não	7 (46,7)	20 (100)	20 (100)		
Sim	8 (53,3)	0	0		
Baixa amplitude				0,377#	>0,999*
Não	12 (80)	18 (90)	19 (95)		
Sim	3 (20)	2 (10)	1 (5)		

§ Resultado da análise entre parentes e controles; * Teste exato de Fisher; # Teste da razão de verossimilhanças; § ANOVA; ** Teste t-Student não pareado; & Não é possível estimar. FC: frequência cardíaca, BAV: bloqueio atrioventricular.

3. Ressonância Magnética e Cintilografia (Pacientes vs. Parentes)

Os indivíduos do grupo controle não foram submetidos à ressonância cardíaca, por não apresentarem sinais de cardiopatias de qualquer etiologia. No grupo de portadores de mutação sem fenótipo, somente três realizaram o exame, durante rastreamento de manifestações da doença.

A comparação especificamente entre os pacientes (Grupo 1) e os portadores sem fenótipo (Grupo 2), evidenciou diferenças significativas. Os parâmetros estruturais e de caracterização tecidual na ressonância magnética, incluindo espessura do septo (S), parede posterior (PP) e volume extracelular (ECV), foram significativamente maiores nos pacientes em comparação aos parentes (tabela 4).

Tabela 4. Características da ressonância cardíaca de indivíduos dos grupos 1 e 2 submetidos ao exame.

Variável	Grupos		p
	G1 - Doente (N = 9)	G2 - Parente (N = 3)	
Septo (mm)			0,018**
média ± DP	16, ± 2,0	8,3 ± 1,5	
mediana (p25; p75)	16 (7,7; 9,0)	8 (7,5; 9)	
Parede posterios (mm)			0,023**
média ± DP	11,4 ± 1,4	6,7 ± 1,2	
mediana (p25; p75)	11,5 (10,8; 12,2)	6 (6; 7)	
DDF (mm)			0,714**
média ± DP	48,2 ± 5,5	46,7 ± 9,1	
mediana (p25; p75)	47 (42,8; 52,8)	43 (41,5; 50,0)	
DSF (mm)			0,120**
média ± DP	36,0 ± 6,0	26,7 ± 9	
mediana (p25; p75)	37,5 (30,2; 38,8)	22 (21,5; 29,5)	
VDF (mL)			0,183**
média ± DP	140,1 ± 29,3	98,7 ± 25,5	
mediana (p25; p75)	136 (113,5; 166,0)	99 (86; 111,5)	
VSF (mL)			0,424**
média ± DP	64,4 ± 22,2	43 ± 24,3	
mediana (p25; p75)	62 (47,0; 71,5)	30 (29; 50,5)	
Massa (mg)			0,022**
média ± DP	102,1 ± 30,7	60,7 ± 12,7	
mediana (p25; p75)	77 (75; 113)	63 (55; 67,5)	
FEVE (%)			0,413**
média ± DP	56,4 ± 113,9	65 ± 4,6	
mediana (p25; p75)	60 (44,8; 64,8)	64 (62,5; 67,0)	
FEVD (%)			0,040**
média ± DP	49,8 ± 9,3	62,7 ± 5	
mediana (p25; p75)	53,0 (44,0; 54,5)	62 (60,0; 65,0)	
Derrame pericárdico			0,196*
Não	2 (33,3)	3 (100)	
Sim	4 (66,7)	0 (0)	
Realce tardio			0,167*
Não	2 (22,3)	3 (100)	
Sim	7 (77,7)	0 (0)	
T1 nativo	(N = 4)	(N = 2)	0,107**
média ± DP	1242 ± 169	926 ± 94,8	
mediana (p25; p75)	1217 (1077; 1382)	926 (893; 960)	
ECV	(N = 4)	(N = 2)	0,006**
média ± DP	52 ± 10	26,5 ± 3,5	
mediana (p25; p75)	46 (44,2; 53,2)	26,5 (25,2; 27,8)	

Teste qui-quadrado; * Teste exato de Fisher; # Teste da razão de verossimilhanças; ** Teste t-Student não pareado. DDF: diâmetro diastólico final, DVF: diâmetro sistólico final, VDF: volume diastólico final, VSF: volume sistólico final, FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo, FEVD: fração de ejeção de ventrículo direito, ROI: região de interesse, ECV: volume extracelular.

Na avaliação por cintilografia com pirofosfato, os índices de captação (ROI 1h e 3h), a positividade do exame e o grau de captação foram estatisticamente superiores no Grupo 1 ($p < 0,001$), confirmando a ausência de captação significativa nos portadores assintomáticos (tabela 5).

Tabela 5. Achados de cintilografia miocárdica com pirofosfato dos indivíduos dos grupos 1 e 2.

Variável	Grupos		p
	G1 - Doente (N = 15)	G2 - Parente (N = 12)	
Resultado cintilografia			<0,001
Negativo	0	12 (100)	
Positivo	13 (100)	0 (0)	
Grau			<0,001#
0	0 (0)	11 (91,6)	
1	1 (7,7)	1 (8,4)	
2	3 (23,1)	0 (0)	
3	9 (69,2)	0 (0)	
ROI 1h			<0,001**
média ± DP	1,85 ± 0,28	1,05 ± 0,41	
mediana (p25; p75)	1,86 (1,6; 2,11)	1,1 (1,1; 1,21)	
ROI 3h			0,001**
média ± DP	1,69 ± 0,25	1 ± 0,39	
mediana (p25; p75)	1,8 (1,47; 1,9)	1,1 (1,01; 1,15)	

Teste qui-quadrado; * Teste exato de Fisher; # Teste da razão de verossimilhanças; ** Teste t-Student não pareado. ROI: região de interesse.

4. Avaliação Autonômica: Manobra de Valsalva, Teste de Respiração profunda e Tilt test

A avaliação da função autonômica revelou achados importantes para a diferenciação dos grupos. Parâmetros como a relação E:I e a razão de Valsalva (Valsalva *ratio*) apresentaram diferença estatisticamente significativa na análise conjunta dos três grupos, devido ao comprometimento severo no Grupo 1. Para estas variáveis, não houve diferença entre parentes e controles.

Entretanto, a análise detalhada da Manobra de Valsalva e da arritmia sinusal respiratória (RSA) revelou alterações precoces no Grupo 2. Os parâmetros RSA, queda da pressão arterial na fase 2 (queda fase 2), queda da pressão de pulso (queda PP) e pico da fase 2 apresentaram diferenças significativas entre os grupos ($p < 0,05$). Notavelmente, na comparação direta, o grupo de parentes portadores (Grupo 2) apresentou resultados significativamente piores nestes parâmetros em relação ao grupo controle ($p < 0,05$).

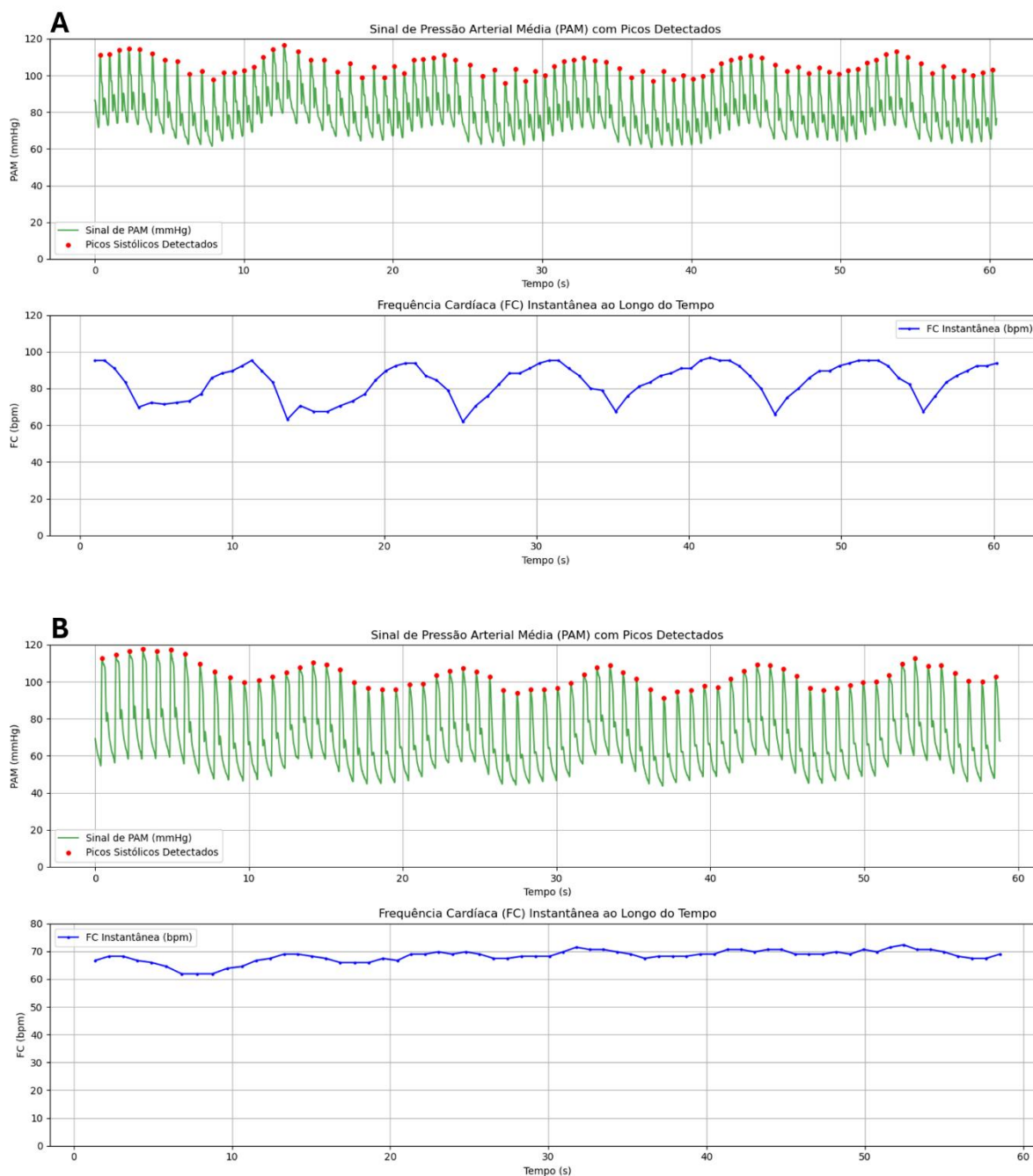


Fig. 8. Teste de respiração profunda normal de participante do grupo controle (A) e do grupo parente (B), evidenciando ausência de variação da FC, indicando comprometimento autonômico significativo. Gráficos gerados a partir dos dados brutos utilizando Jupyter Notebook (Python).

Os valores medianos de RSA foram significativamente menores no grupo de doentes em comparação aos portadores e aos controles. No grupo 2 foi possível identificar indivíduos com alterações significativas, como demonstrado no exemplo da figura 8.

Para análise ajustada à normalidade esperada, foi calculado o déficit absoluto de RSA em relação ao limiar normativo por faixa etária e sexo (>7 , >9 ou >10 ms, conforme referência de Anexo A.1), definido como a diferença entre o valor medido e o limiar esperado (déficit

absoluto = RSA medida – limiar esperado, em ms). O grupo de doentes apresentou mediana de déficit absoluto de $-0,92$ ms (P25–P75: $-3,62$ – $2,72$), enquanto portadores e controles apresentaram medianas positivas de $5,07$ ms ($-0,10$ – $7,25$) e $5,50$ ms ($3,20$ – $8,75$), respectivamente, com diferença significativa entre os grupos (Kruskal-Wallis, $p = 0,003$). Na comparação entre pares, o déficit absoluto foi significativamente menor no G1 em relação ao G3 ($p = 0,002$), com tendência à diferença entre G1 e G2 ($p = 0,068$). Portadores e controles não diferiram entre si ($p = 0,873$) (figura 9).

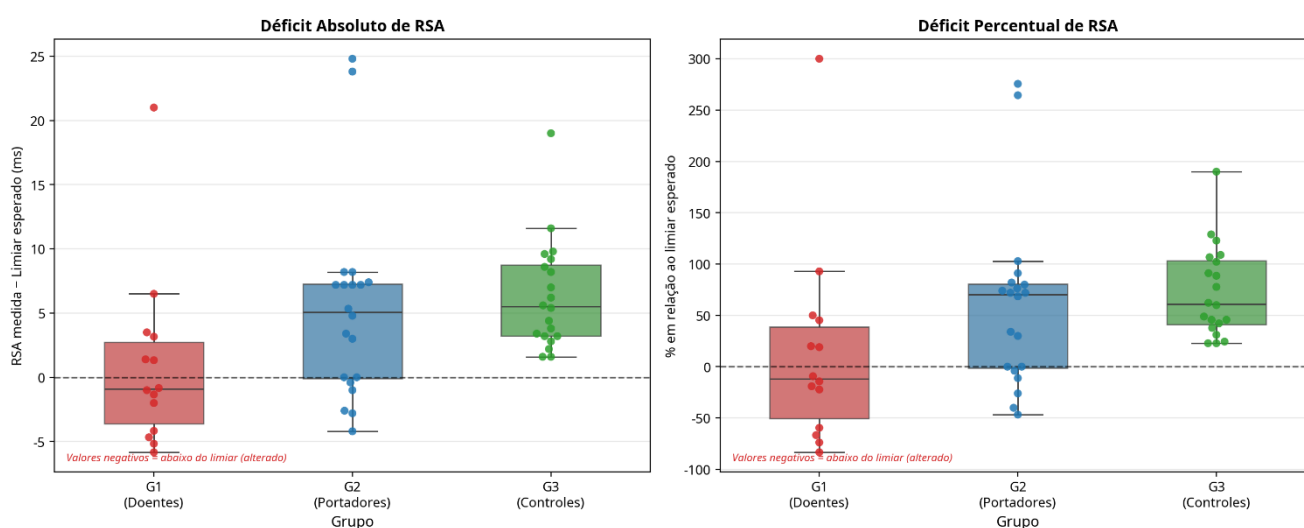


Fig. 9: Déficit absoluto e percentual de RSA em relação ao limiar esperado por faixa etária e sexo.

Quando realizada análise categórica, baseada na classificação de cada participante como normal (RSA acima do limiar) ou alterado (RSA igual ou abaixo do limiar), revelou que 57,1% dos doentes (8/14), 35,0% dos portadores (7/20) e nenhum controle (0/20) apresentavam RSA abaixo do limiar esperado para sua faixa etária e sexo. A diferença entre portadores e controles foi estatisticamente significativa (teste exato de Fisher, $p = 0,008$), assim como entre doentes e controles ($p < 0,001$) (figura 10).

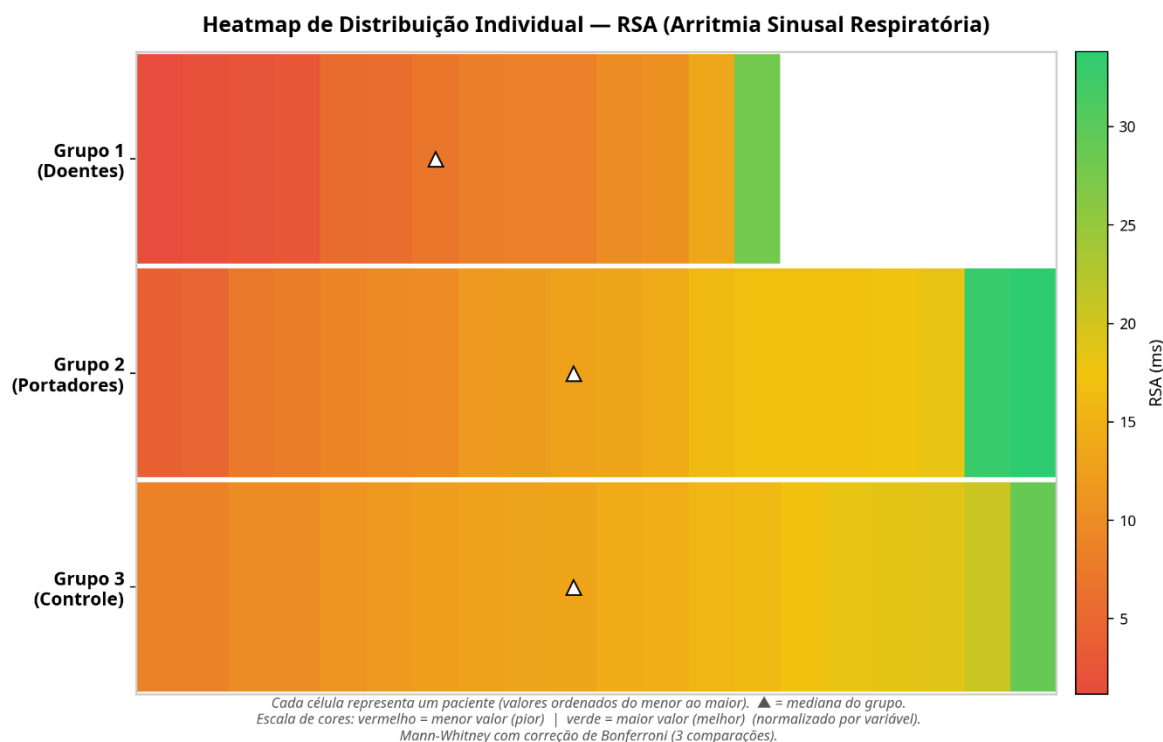


Fig. 10. Heatmap de distribuição individual de RSA.

A Manobra de Valsalva revelou um padrão de comprometimento autonômico progressivo e estatisticamente robusto ao longo do espectro da doença (tabela 6). O achado mais expressivo foi a queda de pressão arterial na Fase 2, que foi significativamente menor no grupo Doente em comparação aos Controles (mediana $-0,33$ vs $+19$ mmHg; $p < 0,001$), com diferença igualmente significativa entre Parentes e Controles ($p < 0,001$). Observou-se também que o Pico de Fase 2 esteve anormal em 60% dos Doentes e em 52,6% dos Parentes, enquanto nenhum Controle apresentou essa alteração ($p < 0,001$). Na figura 11 é possível observar o teste de um participante do grupo 2, com alterações significativas de resposta à manobra.

O Valsalva Ratio foi significativamente reduzido no grupo Doente em relação aos demais (mediana 1,23 vs 1,52 vs 1,55; $p < 0,001$). Todos os 15 pacientes do grupo Doente apresentaram Valsalva Ratio alterado, enquanto a proporção de alteração foi de 36,8% nos Parentes e de 20% nos Controles. A queda percentual da pressão de pulso também foi significativamente menor nos grupos G1 e G2 em comparação a G3 (medianas 34% e 43% vs 62,5%; $p = 0,004$). Em contraste, a Fase 4 e o tempo de recuperação da pressão arterial sistólica não diferiram significativamente entre os grupos ($p = 0,183$ e $p = 0,139$, respectivamente).

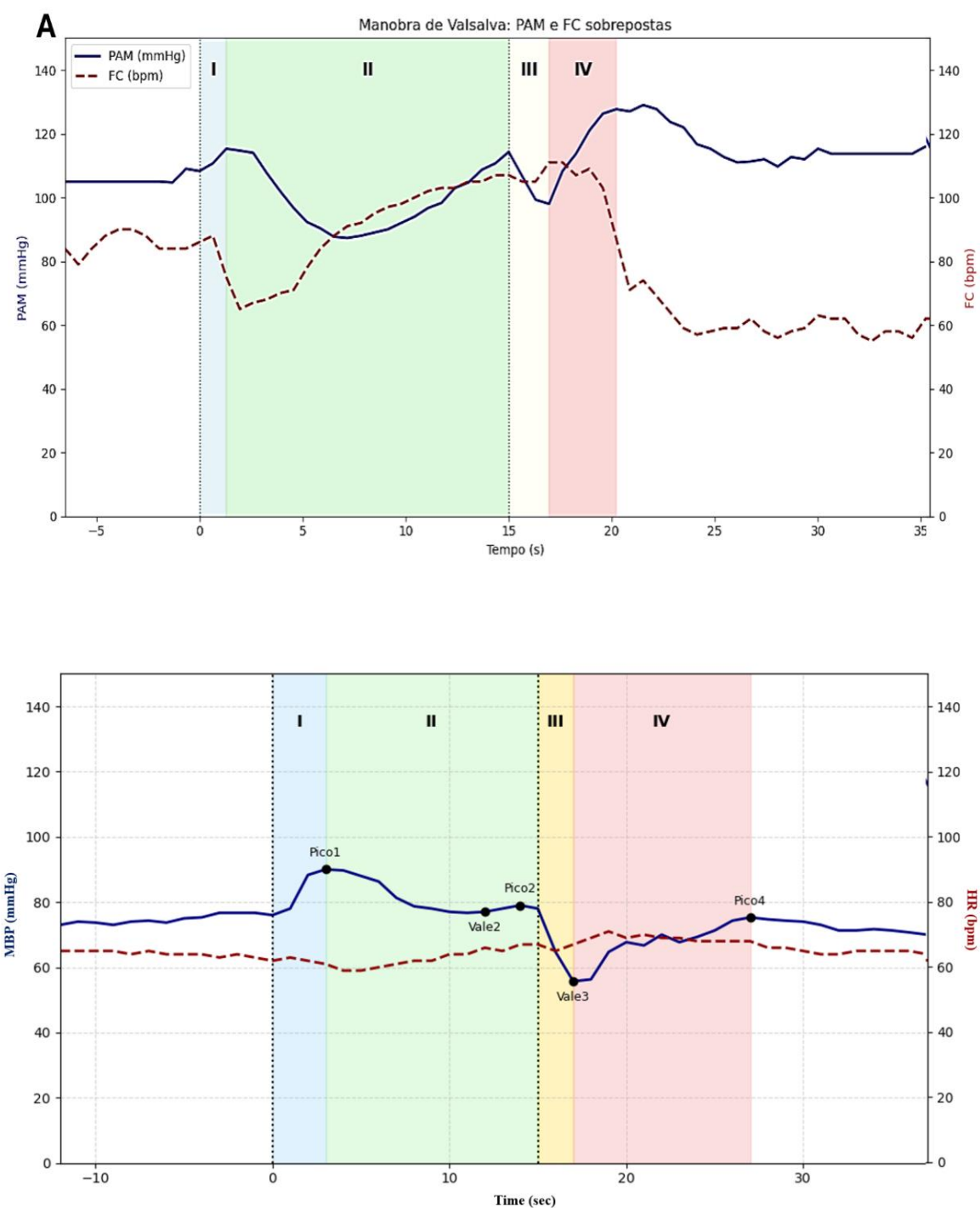


Fig. 11. Manobra de Valsalva de participante do grupo controle (A) e do grupo 2 (B), não havendo queda de PA na fase 2, com discretas alterações entre os componentes inicial e final da fase 2 e ausência do overshoot na fase 4, indicando comprometimento autonômico simpático significativo. Gráficos gerados a partir dos dados brutos utilizando Jupyter Notebook (Python).

Tabela 6. Dados obtidos na manobra de Valsalva de 3 grupos.

Variável	Grupo			p	p [§]
	Doente (N = 15)	Parente (N = 20)	Controle (N = 20)		
Queda Fase 2				<0,001§	<0,001**
média ± DP	1,42 ± 9,36	3,78 ± 9,56	22,72 ± 8,56		
mediana (p25; p75)	-0,33 (-4; 4,33)	-0,33 (-4; 11,33)	19 (16; 26,58)		
Queda PP (%)				0,004§	0,004**
média ± DP	40,7 ± 19,9	43 ± 14,5	58,9 ± 17,5		
mediana (p25; p75)	34 (25; 57)	43 (30; 56)	62,5 (42,5; 73)		
Pico Fase 2				<0,001	<0,001*
Normal	6 (40)	9 (47,4)	20 (100)		
Anormal	9 (60)	10 (52,6)	0 (0)		
Fase 4				0,183#	0,342*
Normal	11 (73,3)	16 (84,2)	19 (95)		
Anormal	4 (26,7)	3 (15,8)	1 (5)		
Recuperação PAS (segundos)				0,139§	0,375**
média ± DP	5,3 ± 5,1	3,6 ± 3,3	2,8 ± 2,2		
mediana (p25; p75)	4 (1,5; 8)	3 (1; 5)	2,1 (1,4; 3)		
Valsalva Ratio				<0,001§	0,499**
média ± DP	1,21 ± 0,13	1,51 ± 0,26	1,57 ± 0,28		
mediana (p25; p75)	1,23 (1,11; 1,35)	1,52 (1,27; 1,69)	1,55 (1,39; 1,74)		
Valsalva Ratio Alterado				<0,001	0,243
Não	0 (0)	12 (63,2)	16 (80)		
Sim	15 (100)	7 (36,8)	4 (20)		

§ Resultado da análise entre parentes e controles; Teste qui-quadrado; * Teste exato de Fisher; # Teste da razão de verossimilhanças; § ANOVA; ** Teste t-Student não pareado; £ Teste Kruskal-Wallis; § Teste Mann-Whitney. PP: pressão de pulso.

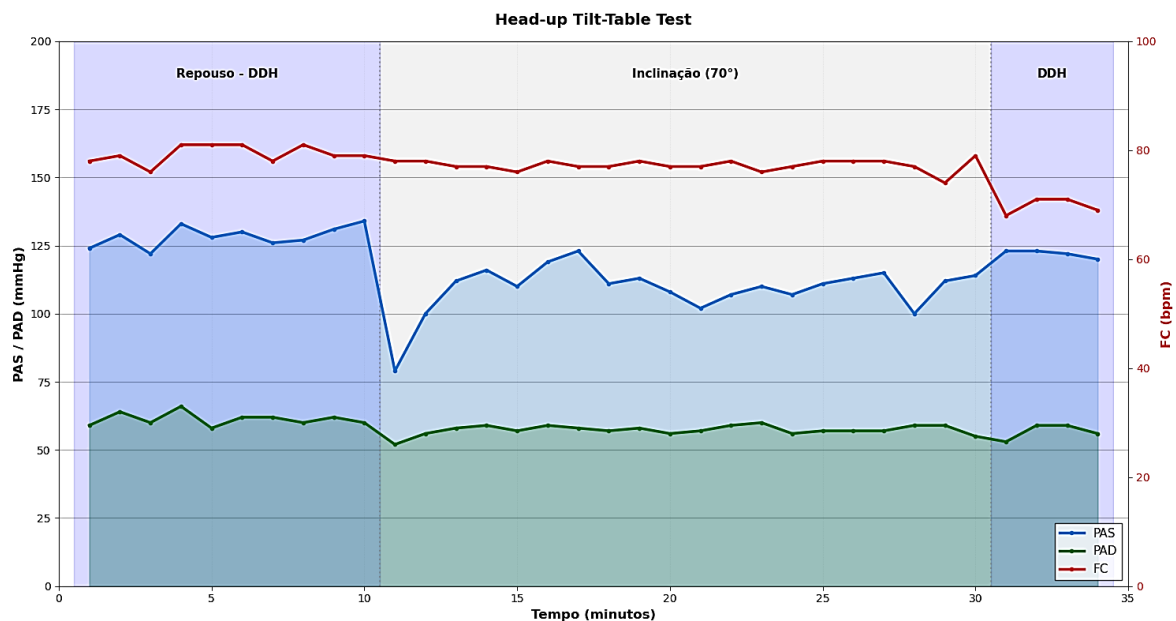


Figura 12: Teste de inclinação ortostática de paciente do grupo 1, evidenciando hipotensão ortostática sem incremento cronotrópico, indicando padrão disautônomo de resposta. Gráficos gerados a partir dos dados brutos utilizando Jupyter Notebook (Python).

A avaliação do estresse ortostático pelo *Tilt test* demonstrou que quase todos os parâmetros diferiram estatisticamente entre o grupo 1 e os demais, refletindo a disautonomia grave e estabelecida nos doentes estudados (figura 12).

Na comparação específica entre o Grupo 2 e o Grupo 3, embora tenha se observado mais indivíduos com insuficiência cronotrópica ao ortostatismo e $\Delta FC/PAS$ alterado em números absolutos, não foram observadas diferenças significativas em todos os parâmetros avaliados (tabela 7).

Adicionalmente, a razão 30:15 realizada de forma passiva apresentou tendência à diferença entre o grupo de parentes portadores e o grupo controle ($p=0,059$), sendo claramente alterada no grupo 1, quando comparada aos demais.

Tabela 7. Dados obtidos no *Tilt test* dos 3 grupos.

Variável	Grupos			p	p ^s
	G1 - Doente (N = 15)	G2 - Parente (N = 20)	G3 - Controle (N = 20)		
ΔFC%_10min				0,002§	0,622**
média ± DP	8,2 ± 7,7	21 ± 11	24,9 ± 16,5		
mediana (p25; p75)	7,9 (1,7; 11,7)	22 (9,4; 29,2)	23,1 (13,3; 32,7)		
ΔFC/PAS_10min				0,006¢	0,474**
média ± DP	2 ± 1,5	6,1 ± 5,2	4,6 ± 4,2		
mediana (p25; p75)	1,5 (0,3; 2,5)	3,1 (1,3; 10,5)	2,1 (1,5; 9,2)		
ΔFC/PAS Alterada					0,231*
Não	11 (73,3)	17 (85)	20 (100)		
Sim	4 (26,7)	3 (15)	0		
Tilt teste Normal				<0,001#	0,135*
Não	14 (93,3)	8 (40)	4 (20)		
Sim	1 (6,7)	12 (60)	16 (80)		
Queda de PAS (mmHg)				0,349¢	0,797£
média ± DP	12,5 ± 9,5	6,6 ± 8,6	7,6 ± 6,3		
mediana (p25; p75)	9 (-16,5; -3)	4,5 (-16,2; -2)	7,5 (-15; -2,5)		
Queda de PAD (mmHg)				0,112¢	0,272£
média ± DP	6 ± 5,2	2,2 ± 5,1	0,25 ± 3,83		
mediana (p25; p75)	1 (-6,5; +2)	1,5 (-2; +8)	0 (-3; +3)		
Hipotensão ortostática				0,135#	0,342*
Não	12 (80)	17 (85)	19 (95)		
Sim	3 (20)	3 (15)	1 (5)		
Resposta Disautonomica				0,004#	&
Não	11 (73,3)	20 (100)	20 (100)		
Sim	4 (26,7)	0 (0)	0 (0)		
Cronotropismo deprimido				<0,001#	0,091*
Não	2 (13,3)	15 (75)	19 (95)		
Sim	13 (86,7)	5 (25)	1 (5)		
Razão 30:15	(N = 14)	(N = 17)	(N = 18)	0,009§	0,059**
média ± DP	0,98 ± 0,06	1,01 ± 0,05	1,05 ± 0,06		
mediana (p25; p75)	1 (0,98; 1,02)	1,03 (0,96; 1,05)	1,04 (1,01; 1,08)		
Razão 30:15 categoria	(N = 14)	(N = 17)	(N = 18)	0,014#	0,254*
Normal	1 (7,1)	6 (35,3)	10 (55,6)		
Limítrofe	3 (21,4)	4 (23,5)	5 (27,8)		
Alterado	10 (71,4)	7 (41,2)	3 (16,7)		

§ Resultado da análise entre parentes e controles; Teste qui-quadrado; * Teste exato de Fisher; # Teste da razão de verossimilhanças; § ANOVA; ** Teste t-Student não pareado; £ Teste Kruskal-Wallis; ¢ Teste Mann-Whitney; & Não é possível estimar. ΔFC%10min: variação percentual da frequência cardíaca nos 10 minutos iniciais de ortostatismo em comparação ao período de repouso supino, ΔFC/PAS_10min: relação entre variação da FC e da pressão arterial sistólica nos 10 minutos iniciais em comparação com o repouso supino, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica.

5. Holter de 24 horas

Na análise de Holter, o grupo 1 apresentou alterações expressivas quando comparado aos demais grupos. Na comparação específica entre o Grupo 2 e o Grupo 3, a maioria parâmetros não apresentou diferença significativa (tabela 8). A única exceção relevante foi a densidade de extrassístoles ventriculares por hora no Holter, que se mostrou estatisticamente maior no grupo de parentes portadores em relação aos controles ($p = 0,033$).

Contudo, em análise de sensibilidade com exclusão do único paciente identificado como *outlier* pelo critério de Tukey (523,5 EV/h), essa diferença perdeu significância

estatística, indicando uma tendência à significância ($p = 0,054$), sugerindo que o achado é fortemente influenciado por esse caso. O Kruskal-Wallis para os três grupos permaneceu significativo em ambas as análises ($p = 0,0002$), sustentado principalmente pela diferença entre doentes e controles.

Tabela 8. Dados de Holter de 24 horas.

Variável	Grupos			p	p ^{\$}
	G1 - Doente (N = 15)	G2 - Parente (N = 20)	G3 - Controle (N = 20)		
FC média (bpm)				0,660§	0,542**
média ± DP	78,4 ± 10,9	77,2 ± 7,2	75,9 ± 6,7		
mediana (p25; p75)	78 (70; 88)	77 (71,8; 81,3)	76 (70,3; 81,8)		
EV/h				<0,001£	0,033¢
média ± DP	43 ± 100,2	31,8 ± 117,1	0,6 ± 1,7		
mediana (p25; p75)	5,8 (1,2; 18,7)	0,3 (0,1; 4,3)	0,1 (0; 0,2)		
EA/h				0,002£	0,355¢
média ± DP	74,5 ± 208,7	11,1 ± 47	2,5 ± 7		
mediana (p25; p75)	9,2 (0,8; 48,7)	0,3 (0,1; 1,5)	0,4 (0,3; 1,3)		
SDNN				0,002§	0,337**
média ± DP	91,9 ± 26,1	127,3 ± 31,9	118,9 ± 21,4		
mediana (p25; p75)	83 (78; 121,5)	125 (102; 153)	117,5 (101,3; 135)		
RMSSD				0,412§	0,896**
média ± DP	35,8 ± 24,7	28 ± 14,6	28,6 ± 13,9		
mediana (p25; p75)	31 (17,5; 44)	24 (19; 27)	24,5 (20; 31,8)		
pNN>50				0,758£	0,813¢
média ± DP	8,7 ± 10,6	3,9 ± 3,3	4,3 ± 3,4		
mediana (p25; p75)	5,9 (0,4; 15,5)	3,2 (1,3; 5,2)	3,3 (1,4; 7)		

§ Resultado da análise entre parentes e controles; Teste qui-quadrado; * Teste exato de Fisher; # Teste da razão de verossimilhanças; § ANOVA; ** Teste t-Student não pareado; £ Teste Kruskal-Wallis; ¢ Teste Mann-Whitney; & Não é possível estimar

5. Escores Autonômicos (CASS e Ewing modificados) e Questionário COMPASS 31

O padrão encontrado foi consistente em todos os escores: o Grupo 1 foi significativamente pior que G2 e G3, enquanto G2 e G3 são estatisticamente indistinguíveis pelo CASS, Ewing e COMPASS 31 (tabela 9, figuras 13 e 14).

Tabela 9. Escores de CASS e Ewing modificados

Variável	Grupos			p	p [§]
	G1 - Doente (N = 15)	G2 - Parente (N = 20)	G3 - Controle (N = 20)		
Cardiovascular Score (CASS)				<0,001£	0,429¢
média ± DP	1,29 ± 0,47	0,55 ± 0,51	0,4 ± 0,5		
mediana (p25; p75)	1 (1; 2)	1 (0; 1)	0 (0; 1)		
Score Adrenergico (CASS)				0,025£	0,749¢
média ± DP	1,73 ± 1,03	1,05 ± 0,85	0,95 ± 0,61		
mediana (p25; p75)	2 (1; 2)	1 (0; 2)	1 (1; 1)		
CASS Total				<0,001£	0,496¢
média ± DP	3 ± 1,3	1,58 ± 1,17	1,35 ± 0,81		
mediana (p25; p75)	3 (2; 3,25)	2 (1; 2)	1 (1; 2)		
EWING Score				0,001£	0,194¢
média ± DP	2,27 ± 1,02	1,24 ± 0,78	0,92 ± 0,69		
mediana (p25; p75)	2,5 (1,5; 3)	1,1 (0,5; 2)	0,9 (0,5; 1,5)		

§ Resultado da análise entre parentes e controles; Teste qui-quadrado; * Teste exato de Fisher; # Teste da razão de verossimilhanças; § ANOVA; ** Teste t-Student não pareado; £ Teste Kruskal-Wallis; ¢ Teste Mann-Whitney; & Não é possível estimar

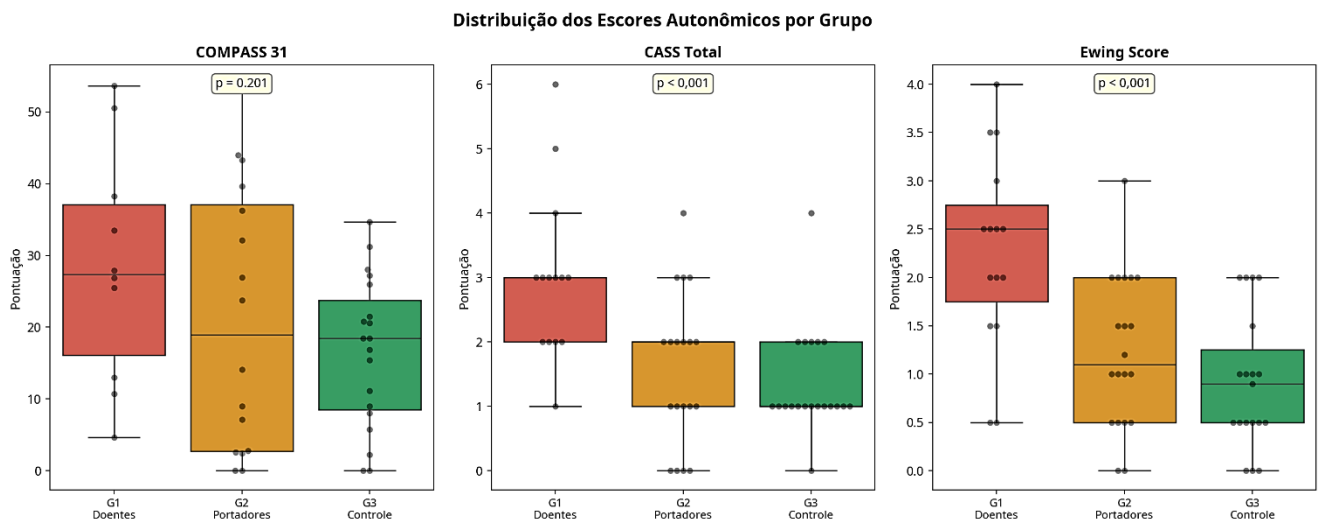


Figura 13: Distribuição dos escores autonômicos compostos e da carga subjetiva de sintomas entre os grupos do estudo. Boxplots ilustrando a distribuição do questionário COMPASS-31, do CASS total modificado e do escore de Ewing modificado entre pacientes com cardiomiopatia estabelecida (G1), portadores assintomáticos (G2) e controles saudáveis (G3). A linha horizontal dentro de cada caixa representa a mediana, os limites da caixa indicam o intervalo interquartil (IIQ, do 25º ao 75º percentil) e as hastes se estendem até os pontos de dados mais extremos dentro de $1,5 \times \text{IIQ}$. Os dados individuais dos pacientes estão sobrepostos como pontos de dispersão para demonstrar a distribuição da amostra.

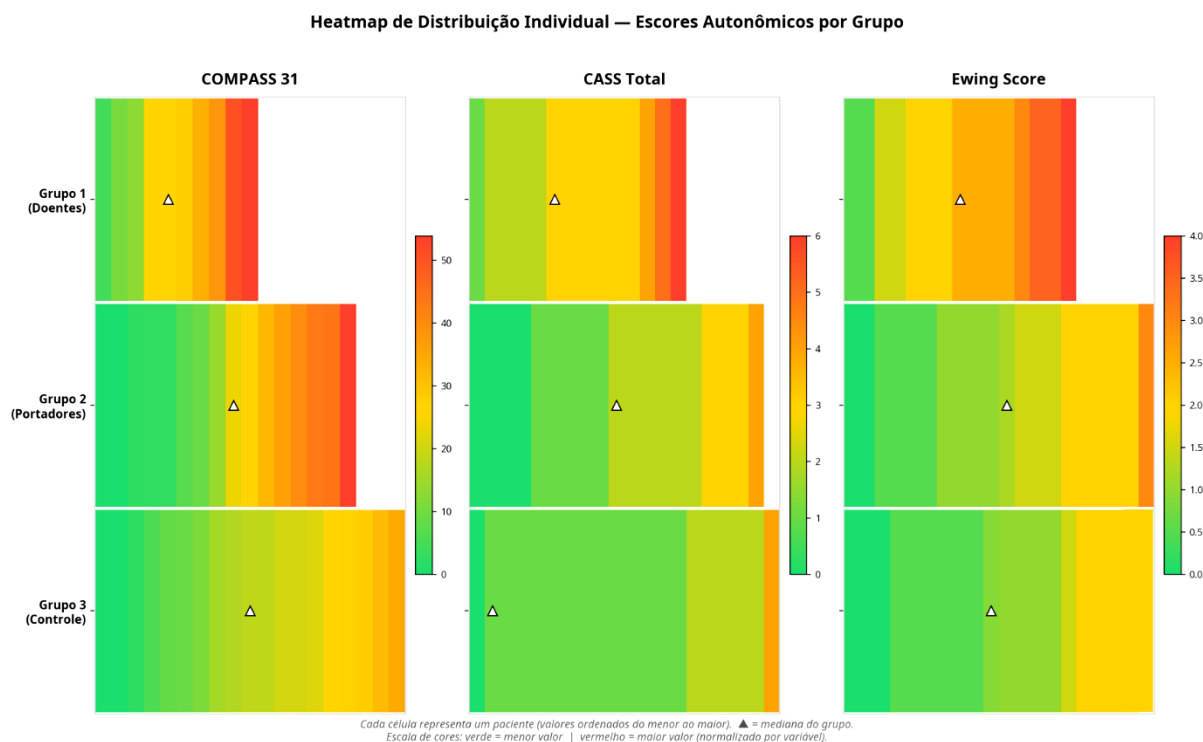


Fig. 14. Heatmap de distribuição individual dos escores autonômicos por grupo.

Em relação ao questionário COMPASS 31, alguns pacientes do grupo 1 faleceram antes de conseguirem preenchê-lo. No grupo 2 e no grupo 3, quatro e um pacientes não responderam, respectivamente.

Ao se comparar o grupo 1 exclusivamente com o grupo 3 observou-se diferença com significância estatística somente no escore de sintomas gastrointestinais. O COMPASS 31 total apresentou tendência à diferença entre os dois grupos [27,37 (16,11–37,05) vs 18,44 (8,50–23,75); $p = 0,063$], sem atingir significância estatística convencional (tabela 10).

Tabela 10. Dados do COMPASS-31 com seus domínios.

Variável	Grupo			p	p ^{\$}
	Doente (N = 10)	Parente (N = 16)	Controle (N = 19)		
Score Ortostatismo				0,220£	0,756¢
média ± DP	13,2 ± 9,4	8 ± 8,5	7 ± 6,6		
mediana (p25; p75)	12 (7; 18)	6 (0; 16)	8 (0; 12)		
Score Vasomotor				0,132£	0,707¢
média ± DP	1 ± 1,66	0,26 ± 0,73	0,09 ± 0,38		
mediana (p25; p75)	0 (0; 2,71)	0 (0; 0)	0 (0; 0)		
Score Secremotor				0,991£	0,987¢
média ± DP	3,64 ± 5,06	3,61 ± 4,47	3,27 ± 3,67		
mediana (p25; p75)	0 (0; 7,5)	1,05 (0; 8,04)	2,14 (0; 6,43)		
Score Gastro				0,103£	0,257¢
média ± DP	7,5 ± 5,38	5,41 ± 4,58	3,52 ± 3,39		
mediana (p25; p75)	8,04 (3,35; 9,38)	5,36 (1,12; 9,38)	3,57 (0; 6,25)		
Score vesical				0,224£	0,205¢
média ± DP	1,56 ± 1,5	0,76 ± 1,05	1,4 ± 1,52		
mediana (p25; p75)	1,11 (0; 2,5)	0 (0; 2,2)	1,11 (0; 3,33)		
Escore pupiomotor				0,533£	0,286¢
média ± DP	1,55 ± 1,32	1,82 ± 1,24	1,35 ± 1,1		
mediana (p25; p75)	1,32 (0,5; 2,48)	1,48 (0,99; 2,97)	1,32 (0; 2,31)		
COMPASS 31 total				0,142§	0,394**
média ± DP	28,4 ± 16,2	21,1 ± 18,5	16,6 ± 10,5		
mediana (p25; p75)	27,4 (12,4; 41,3)	18,9 (2,6; 38,8)	18,4 (8; 26)		

\$ Resultado da análise entre parentes e controles; Teste qui-quadrado; * Teste exato de Fisher; # Teste da razão de verossimilhanças; § ANOVA; ** Teste t-Student não pareado; £ Teste Kruskal-Wallis; ¢ Teste Mann-Whitney

6. Análise Multivariada: Fatores Discriminantes entre Parentes e Controles

Para identificar quais características são capazes de discriminar os parentes portadores assintomáticos (Grupo 2) dos indivíduos saudáveis (Grupo 3), independentemente de outros fatores, foi ajustado um modelo de regressão logística múltipla. Foram inseridas no modelo as variáveis que se mostraram significativas nas análises bivariadas.

Tabela 11. Análise multivariada

Variável	OR	IC (95%)		p
		Inferior	Superior	
Queda Fase 2	0,80	0,68	0,95	0,009
Queda PP (%)	0,97	0,89	1,05	0,408
EV/h	1,39	0,80	2,41	0,249

Regressão logística múltipla

O modelo conjunto revelou que a queda da pressão arterial na fase 2 da Manobra de Valsalva foi capaz de explicar a diferença entre parentes e controles de forma independente ($p = 0,009$). A análise demonstrou que a cada aumento de uma unidade na queda da fase 2, reduz-se em 20% a chance de o indivíduo pertencer ao grupo de parentes em comparação aos controles (tabela 11).

7. Análise correlacional integradora

Para investigar a relação entre o grau de disfunção autonômica e o comprometimento estrutural e funcional cardíaco, foi realizada uma análise correlacional entre os marcadores de disautonomia e as variáveis eletrocardiográficas, ecocardiográficas, de ressonância magnética, cintilográficas e de monitoramento por Holter.

A gravidade da disautonomia, quantificada por escores clínicos mais altos (CASS Total e Ewing Score) e por índices parassimpáticos reduzidos (Valsalva Ratio e RSA), correlacionou-se significativamente com marcadores de pior prognóstico em múltiplos domínios, conforme apresentado na Tabela 12 e figuras 15 e 16.

No eletrocardiograma, o prolongamento do intervalo QTc correlacionou-se com maior CASS Total ($rs=+0,46$; $p<0,001$) e Ewing Score ($rs=+0,28$; $p=0,043$), e com menor Valsalva Ratio ($rs=-0,54$; $p<0,001$). O intervalo PR e a duração do QRS também se correlacionaram positivamente com o CASS Total ($rs=+0,30$, $p=0,033$ e $rs=+0,34$, $p=0,012$, respectivamente).

No ecocardiograma, a piora autonômica associou-se ao aumento da espessura parietal, ao comprometimento da função sistólica e diastólica e ao remodelamento cardíaco. O CASS Total correlacionou-se positivamente com a espessura do septo interventricular ($rs=+0,36$; $p=0,016$), da parede posterior ($rs=+0,32$; $p=0,035$), do volume atrial esquerdo indexado ($rs=+0,40$; $p=0,025$), da massa ventricular esquerda indexada ($rs=+0,45$; $p=0,004$) e com a presença do padrão de *sparing* apical ($rpb=+0,53$; $p=0,005$). O Ewing Score apresentou associações semelhantes, com destaque para a correlação negativa com a FEVE ($rs=-0,50$;

$p<0,001$) e com o *strain* longitudinal global em valor absoluto ($rs=-0,47$; $p=0,011$). A RSA correlacionou-se negativamente com a disfunção diastólica ($rs=-0,57$; $p<0,001$)

Na ressonância magnética cardíaca as correlações foram de maior magnitude, embora com poder estatístico limitado pelo tamanho amostral. O CASS Total correlacionou-se com o espessamento septal ($rs=+0,73$; $p=0,025$) e da parede posterior ($rs=+0,68$; $p=0,043$) pela ressonância. O Ewing Score associou-se negativamente à fração de ejeção do ventrículo esquerdo ($rs=-0,68$; $p=0,022$) e, de forma particularmente expressiva, à fração de ejeção do ventrículo direito ($rs=-0,87$; $p=0,001$), sugerindo que a disfunção biventricular acompanha a gravidade da denervação autonômica. A presença de realce tardio miocárdico correlacionou-se com maior CASS Total ($rpb=+0,71$; $p=0,022$), maior Ewing Score ($rpb=+0,69$; $p=0,020$) e menor RSA ($rpb=-0,75$; $p=0,007$), indicando que a deposição de amiloide com fibrose ocorre em paralelo à denervação autonômica.

A cintilografia com pirofosfato demonstrou as correlações mais expressivas e consistentes do estudo. O grau de captação segundo Perugini correlacionou-se fortemente com o Ewing Score ($rpb=+0,66$, $p<0,001$ e $rs=+0,65$, $p<0,001$, respectivamente) e com o CASS Total ($rpb=+0,66$, $p<0,001$ e $rs=+0,57$, $p=0,006$). A retenção nas regiões de interesse à 1 hora (ROI 1h) e às 3 horas (ROI 3h) também se correlacionou com ambos os escores ($rs=+0,69$ a $+0,76$; $p<0,001$ a $p=0,039$). O Valsalva Ratio apresentou correlação negativa com o resultado da cintilografia ($rpb=-0,64$; $p=0,001$) e com o grau de Perugini ($rs=-0,61$; $p=0,003$), e a RSA correlacionou-se negativamente com a positividade do exame ($rpb=-0,52$; $p=0,011$) e com o grau de captação ($rs=-0,46$; $p=0,026$). Esses achados indicam que a carga amiloide miocárdica e a disfunção autonômica evoluem de forma paralela e interdependente.

No monitoramento eletrocardiográfico ambulatorial, a densidade de extrassístoles ventriculares (EV/h) correlacionou-se com pior Valsalva Ratio ($rs=-0,42$; $p=0,002$), maior Ewing Score ($rs=+0,40$; $p=0,003$), menor Razão 30:15 ($rs=-0,41$; $p=0,004$) e menor RSA ($rs=-0,37$; $p=0,006$).

Tabela 12. Análise correlacional integradora

Marcadores Autonômicos x Variáveis Clínicas (Amostra Completa, n=55)									
Domínio	Variável	CASS Total	Ewing Score	Valsalva Ratio	Queda Fase 2	RSA (bpm)	Razão 30:15	pNN50	RMSSD
ECG	Intervalo PR (ms)	+0.30 p=0.033	+0.09 p=0.507	-0.19 p=0.187	-0.12 p=0.386	-0.04 p=0.782	-0.06 p=0.671	+0.17 p=0.236	+0.23 p=0.107
	Duração do QRS (ms)	+0.34 p=0.012	+0.23 p=0.087	-0.22 p=0.108	-0.20 p=0.141	-0.21 p=0.130	-0.15 p=0.299	+0.18 p=0.203	+0.14 p=0.316
	Intervalo QTc (ms)	+0.46 p<0,001	+0.28 p=0.043	-0.54 p<0,001	-0.15 p=0.287	-0.19 p=0.177	-0.23 p=0.124	+0.09 p=0.549	+0.17 p=0.242
Ecocardiograma	Septo (mm)	+0.36 p=0.016	+0.41 p=0.005	-0.45 p=0.002	-0.22 p=0.143	-0.32 p=0.031	-0.26 p=0.106	+0.21 p=0.169	+0.12 p=0.438
	Parede posterior (mm)	+0.32 p=0.035	+0.40 p=0.006	-0.34 p=0.025	-0.29 p=0.052	-0.39 p=0.007	-0.26 p=0.104	+0.22 p=0.149	+0.14 p=0.362
	DDVE (mm)	-0.10 p=0.529	-0.14 p=0.382	+0.16 p=0.314	+0.06 p=0.694	+0.04 p=0.790	+0.14 p=0.414	+0.17 p=0.281	+0.20 p=0.218
	FEVE (%)	-0.39 p=0.008	-0.50 p<0,001	+0.32 p=0.032	+0.24 p=0.113	+0.34 p=0.021	+0.42 p=0.006	+0.06 p=0.702	+0.13 p=0.415
	AE indexado (mL/m²)	+0.40 p=0.025	+0.46 p=0.006	-0.42 p=0.016	-0.33 p=0.062	-0.29 p=0.092	-0.30 p=0.104	+0.50 p=0.003	+0.49 p=0.005
	Disfunção diastólica	+0.38 p=0.019	+0.36 p=0.022	-0.60 p<0,001	-0.28 p=0.080	-0.57 p<0,001	-0.36 p=0.033	+0.34 p=0.037	+0.31 p=0.062
	PSAP (mmHg)	+0.41 p=0.033	+0.26 p=0.185	-0.28 p=0.154	-0.18 p=0.355	-0.39 p=0.042	-0.29 p=0.180	+0.28 p=0.158	+0.16 p=0.441
	SGLVE (% abs.)	-0.44 p=0.019	-0.47 p=0.011	+0.39 p=0.042	+0.06 p=0.740	+0.36 p=0.057	+0.43 p=0.031	-0.48 p=0.012	-0.32 p=0.107
	Sparing apical	+0.53 p=0.005	+0.57 p=0.002	-0.54 p=0.004	-0.18 p=0.370	-0.34 p=0.083	-0.34 p=0.162	+0.60 p=0.001	+0.46 p=0.017
	IMVE (g/m²)	+0.45 p=0.004	+0.32 p=0.041	-0.55 p<0,001	-0.25 p=0.112	-0.36 p=0.019	-0.29 p=0.080	+0.24 p=0.138	+0.26 p=0.116
	Septo (mm)	+0.73 p=0.025	+0.48 p=0.165	-0.43 p=0.211	-0.11 p=0.763	-0.41 p=0.241	-0.38 p=0.313	-0.08 p=0.847	-0.26 p=0.504
	Parede posterior (mm)	+0.68 p=0.043	+0.59 p=0.075	-0.33 p=0.351	+0.34 p=0.333	-0.53 p=0.113	-0.79 p=0.011	-0.08 p=0.846	-0.20 p=0.606
Ressonância Magnética	FEVE (%)	-0.07 p=0.849	-0.68 p=0.022	+0.21 p=0.526	-0.38 p=0.250	+0.52 p=0.104	+0.23 p=0.519	-0.02 p=0.960	-0.01 p=0.987
	FEVD (%)	-0.47 p=0.172	-0.87 p<0,001	+0.42 p=0.228	-0.16 p=0.650	+0.59 p=0.073	+0.48 p=0.192	-0.08 p=0.831	-0.13 p=0.738
	Realce tardio	+0.71 p=0.022	+0.69 p=0.020	-0.47 p=0.141	-0.00 p=0.990	-0.75 p=0.007	-0.11 p=0.762	-0.02 p=0.956	-0.22 p=0.549
	Resultado positivo	+0.66 p<0,001	+0.66 p<0,001	-0.64 p=0.001	+0.14 p=0.513	-0.52 p=0.011	-0.20 p=0.361	+0.37 p=0.095	+0.33 p=0.142
	Grau (Perugini)	+0.57 p=0.006	+0.65 p<0,001	-0.61 p=0.003	+0.02 p=0.940	-0.46 p=0.026	-0.01 p=0.957	+0.38 p=0.085	+0.36 p=0.111
Cintilografia	ROI 1h	+0.69 p=0.003	+0.76 p<0,001	-0.63 p=0.006	-0.02 p=0.940	-0.54 p=0.022	+0.13 p=0.601	+0.39 p=0.137	+0.39 p=0.132
	ROI 3h	+0.54 p=0.039	+0.76 p<0,001	-0.56 p=0.030	-0.20 p=0.481	-0.50 p=0.051	-0.03 p=0.905	+0.58 p=0.029	+0.54 p=0.047
Holter	EV/h	+0.24 p=0.079	+0.39 p=0.003	-0.42 p=0.002	—†	-0.37 p=0.006	-0.41 p=0.004	+0.16 p=0.256	+0.13 p=0.369
Demográfico / Clínico	Idade (anos)	+0.32 p=0.019	+0.27 p=0.052	-0.55 p<0,001	-0.26 p=0.061	-0.48 p<0,001	-0.23 p=0.109	-0.03 p=0.838	+0.05 p=0.711
	IMC (kg/m²)	+0.03 p=0.858	-0.15 p=0.278	-0.08 p=0.564	+0.08 p=0.577	+0.06 p=0.652	-0.11 p=0.450	-0.35 p=0.011	-0.23 p=0.100
	FC (bpm)	+0.22 p=0.120	+0.22 p=0.108	-0.14 p=0.319	-0.03 p=0.841	-0.14 p=0.328	-0.17 p=0.245	-0.12 p=0.390	-0.14 p=0.322

rs = Spearman (contínuas/ordinais) | rpb = Point-biserial (binárias). Negrito: p<0,05 | Itálico: tendência 0,05sp<0,06

n=55 (G1=15 sintomáticas, G2=20 portadores assintomáticos Val142Ile, G3=20 controles saudáveis). rs = correlação de Spearman (variáveis contínuas e ordinais); rpb = correlação ponto-biserial (variáveis binárias: Sparing apical, Realce tardio, Resultado da cintilografia). Vermelho negrito: p<0,05 (significativo); Itálico roxo: tendência (0,05sp<0,06). Laranja: correlação positiva significativa; Verde: correlação negativa significativa. Intensidade da cor proporcional ao |r|. † Correlação Queda Fase 2 x EV/h excluída: rs=-0,37 na amostra completa é artefato de confundimento por grupo (dentra de cada grupo isolado r=0). Ressonância magnética: disponível apenas para G1 e G2 (ns35). Cintilografia: disponível apenas para G1 e G2 (n variável). SGLVE em valor absoluto (menor valor = pior strain). Diástole: 0=normal, 1=leve, 3=grave. Sparing apical: 1=presente (marcador de doença). Realce tardio: 1=fibrose presente. Resultado cintilografia: 1=captção positiva.

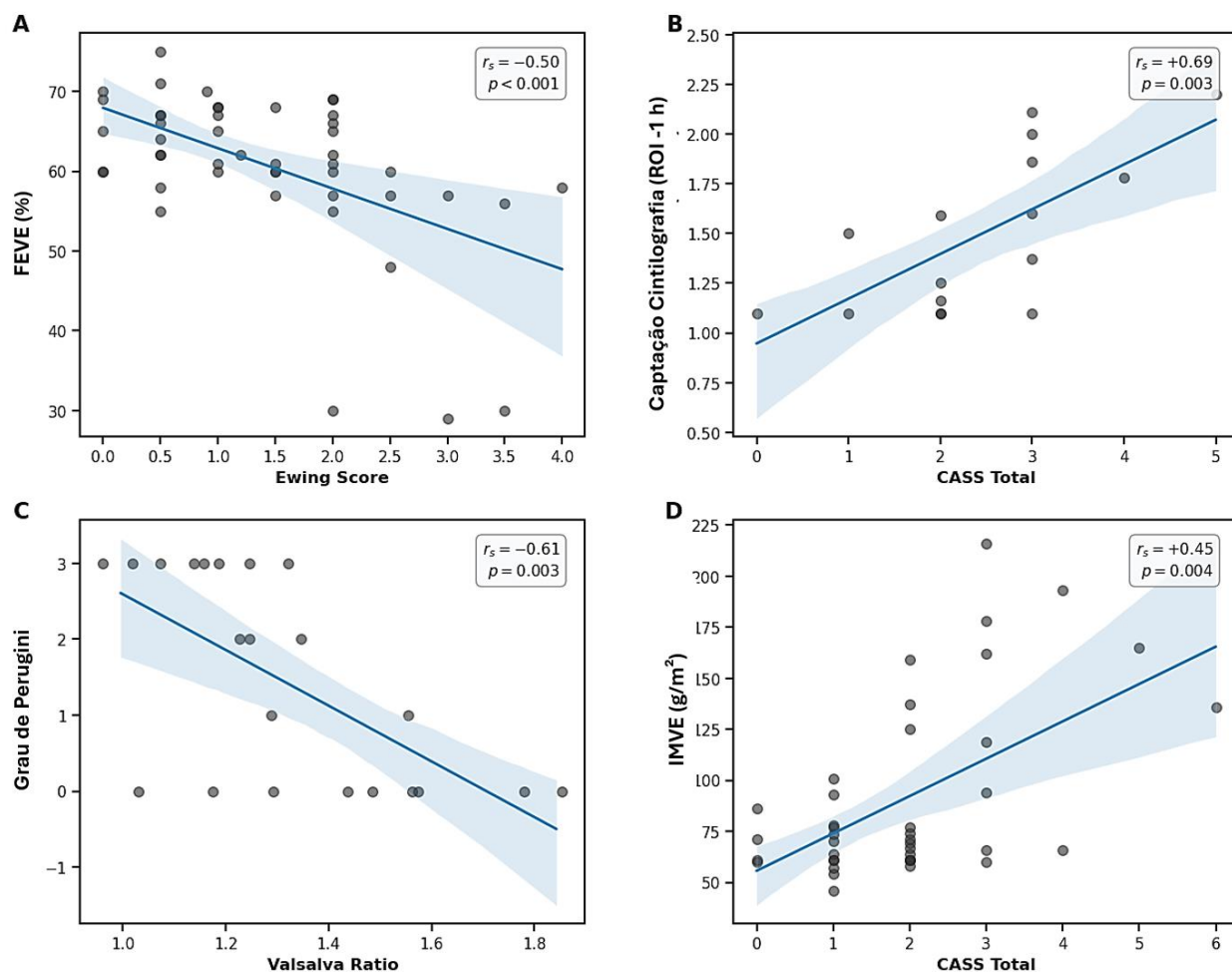


Fig. 15: Gráficos de dispersão ilustrando a correlação entre a disfunção autonômica e o comprometimento cardíaco estrutural. (A) Correlação negativa entre a pontuação modificada de Ewing e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) avaliada pela ecocardiografia. (B) Correlação positiva entre o CASS total modificado e a retenção miocárdica do radiofármaco (ROI 1h) na cintilografia com pirofosfato. (C) Relação inversa entre a razão de Valsalva e o grau cintilográfico de Perugini. (D) Correlação positiva entre o CASS total modificado e o índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE). As linhas azuis contínuas representam o ajuste da regressão linear, com áreas sombreadas indicando os intervalos de confiança de 95%. r_s : coeficiente de correlação de postos de Spearman.



Fig 16. Heatmap de análise correlacional integradora entre marcadores autonômicos e variáveis clínicas de todos os participantes, pelo coeficiente de Spearman.

5. Discussão:

O presente estudo demonstra, de forma inédita pelos levantamentos por nós realizados, a presença de disfunção autonômica cardiovascular na fase pré-clínica da amiloidose hereditária por transtirretina (ATTRv) associada à mutação Val142Ile. A avaliação autonômica revelou alterações precoces e clinicamente relevantes no grupo de portadores assintomáticos (Grupo 2). A queda da pressão arterial na fase 2 da Manobra de Valsalva, a queda da pressão de pulso, o pico da fase 2 e os parâmetros da arritmia sinusal respiratória (RSA) apresentaram diferenças significativas nesse grupo em relação aos controles, indicando um padrão de comprometimento autonômico incipiente em indivíduos que ainda não manifestam sinais ou sintomas da doença. Esses achados são diretamente convergentes com o objetivo principal do estudo, ao sugerirem que a disfunção autonômica pode preceder as manifestações clínicas e o remodelamento miocárdico macroscópico da amiloidose cardíaca por transtirretina hereditária pela mutação Val142Ile.

Em relação à RSA, a análise ajustada ao limiar normativo por faixa etária e sexo evidenciou que mais de um terço dos portadores assintomáticos (35,0%) apresentavam RSA abaixo do valor esperado para sua idade e sexo, em contraste com nenhum indivíduo do grupo controle ($p = 0,008$). Esse resultado reforça que o comprometimento da modulação vagal cardíaca pode estar presente mesmo antes do surgimento de qualquer manifestação clínica ou estrutural da doença, destacando o potencial da RSA ajustada como marcador precoce de disfunção autonômica nessa população.

A razão 30:15 foi realizada de forma passiva, conforme descrito na metodologia, observando-se uma tendência à diferença entre o grupo de parentes portadores e o grupo controle ($p = 0,059$). Embora este valor não tenha atingido significância estatística, a tendência observada pode ser clinicamente relevante e pode refletir uma limitação do poder estatístico decorrente do tamanho amostral reduzido. Eventualmente, a realização do teste de forma ativa possa evidenciar diferença com significância entre os dois grupos, podendo ser realizado em estudo específico para análise desta variável.

Merece destaque o achado qualitativo de que 15% dos portadores assintomáticos (Grupo 2) apresentaram resposta alterada da relação $\Delta FC/\Delta PAS$ no *Tilt test*, em contraste com a ausência completa de alteração no grupo controle (Grupo 3). Embora essa diferença não tenha atingido significância estatística ($p = 0,23$), possivelmente em razão do número limitado de participantes, o dado é clinicamente sugestivo. Estudos com amostras maiores poderão definir se essa proporção é suficientemente consistente para que o parâmetro seja

considerado um marcador independente de disfunção autonômica pré-clínica na ATTRv, complementando os achados já observados na manobra de Valsalva.

No Holter de 24 horas, esperava-se encontrar alterações dos dados de variabilidade da frequência cardíaca (VFC), o que não se confirmou. Contudo, a densidade de arritmias ventriculares foi maior no grupo 2 do que no grupo 3. A comparação entre portadores e controles revelou maior carga de extrassístolia ventricular no Grupo 2 (mediana 0,31 vs 0,08 EV/h; $p = 0,033$). Contudo, em análise com exclusão do único paciente identificado como *outlier* essa diferença perdeu significância estatística ($p = 0,054$), sugerindo que o achado pode ter sido influenciado por esse caso. Ainda assim, a presença de maior densidade arritmica sugere que o rastreo de arritmias ventriculares nesta população pode ser um marcador precoce de doença [9]. Este achado, somado às demais alterações autonômicas descritas, reforça a hipótese de comprometimento funcional incipiente do sistema nervoso autônomo nos portadores assintomáticos da mutação Val142Ile.

O padrão de comprometimento autonômico é consistente em todos os escores globais avaliados: o Grupo 1 é significativamente pior que G2 e G3, enquanto G2 e G3 são estatisticamente indistinguíveis pelos escores de CASS e Ewing modificados que foram realizados. Ainda assim, é importante salientar que, mesmo com a aplicação de versões modificadas desses escores, o Grupo 1 já atingiu pontuação compatível com disautonomia grave, o que reforça a relevância clínica dos achados.

O questionário COMPASS 31 não apresentou diferença significativa entre os grupos. Contudo, observa-se claramente que o escore aumenta progressivamente do grupo 3 para o grupo 1, uma tendência coerente com maior carga autonômica ao longo do espectro da doença. Embora não haja valores considerados definitivos para diagnóstico de disautonomia, quanto maior o valor encontrado, mais sintomático o paciente. A equivalência entre portadores e controles no COMPASS 31 ($p = 0,39$) é um dado de particular relevância metodológica. Ao demonstrar que os portadores assintomáticos não diferem dos controles em sua percepção subjetiva de disfunção autonômica, esse achado fortalece a interpretação de que as alterações objetivas identificadas nos testes funcionais representam de fato disfunção autonômica pré-clínica, e não um reflexo de sintomas já presentes, porém não valorizados. Essa dissociação entre a ausência de sintomas e a presença de alterações funcionais objetivas é precisamente o que justifica a utilização de uma bateria de testes autonômicos padronizados no rastreamento de portadores de mutações para amiloidose hereditária por transtirretina.

O modelo conjunto de regressão logística múltipla revelou que a queda da pressão arterial na fase 2 da Manobra de Valsalva foi capaz de explicar, de forma independente, a diferença entre parentes e controles ($p = 0,009$). A análise demonstrou que a cada aumento de uma unidade na queda da fase 2, reduz-se em 20% a chance de o indivíduo pertencer ao grupo de parentes em comparação aos controles ($OR = 0,80$; IC 95%: 0,68–0,94). Este achado multivariado é de extrema relevância clínica, pois sugere fortemente que os parentes portadores da mutação, embora estruturalmente normais ao ecocardiograma e à ressonância magnética, já podem apresentar um comprometimento funcional detectável na resposta simpática compensatória durante o esforço sustentado.

A identificação de disautonomia na fase pré-clínica da ATTR-CM Val142Ile levanta questões importantes sobre o momento ideal para início de terapias modificadoras da doença. Atualmente, o tratamento com estabilizadores de TTR ou silenciadores gênicos costuma ser postergado até o surgimento de evidências inequívocas de cardiomiopatia ou polineuropatia⁵⁵. Nossos dados sugerem que a avaliação autonômica, particularmente por meio da manobra de Valsalva e da RSA, pode funcionar como biomarcador sensível para estratificação de risco e monitoramento da progressão da doença em portadores assintomáticos, potencialmente contribuindo para decisões terapêuticas mais precoces e para prevenção de dano neural e miocárdico irreversível.

A identificação de disautonomia na fase pré-clínica da ATTR-CM Val142Ile levanta questões fundamentais sobre o momento ideal para o início de terapias modificadoras da doença. Atualmente, o tratamento com estabilizadores da TTR ou silenciadores gênicos é frequentemente postergado até o surgimento de evidências inequívocas de cardiomiopatia ou polineuropatia. Nossos dados sugerem que a avaliação autonômica, particularmente através da Manobra de Valsalva e da RSA, pode servir como um biomarcador sensível para estratificar o risco e monitorar o início da manifestação da doença em portadores assintomáticos, potencialmente justificando intervenções terapêuticas mais precoces para prevenir o dano neural e miocárdico irreversível⁵⁵.

No que tange os objetivos secundários do estudo, a análise correlacional demonstrou uma associação consistente entre a gravidade da disfunção autonômica e o grau de comprometimento cardíaco estrutural e funcional em portadores da mutação Val142Ile. Historicamente, a literatura sobre disautonomia na amiloidose por transtirretina hereditária (ATTRv) tem se concentrado predominantemente na variante Val50Met, caracterizada por um fenótipo neurológico precoce e severo. Em contraste, a variante Val142Ile é classicamente descrita como um fenótipo quase exclusivamente cardíaco, de início tardio, com envolvimento

neurológico considerado secundário ou ausente. Nossos achados desafiam esse paradigma ao evidenciar que, mesmo nesta população com mutação Val142Ile, a disautonomia não apenas está presente, mas evolui em estreita associação com a carga de doença cardíaca⁵⁶.

Observamos que quanto maior o comprometimento detectado por exames de análise estrutural e funcional, piores são os índices autonômicos. O aumento da espessura parietal (septo e parede posterior) e a presença de realce tardio miocárdico na ressonância magnética associaram-se significativamente a escores clínicos de disautonomia mais elevados (CASS Total e Ewing Score) e a uma menor arritmia sinusal respiratória (RSA). Da mesma forma, a redução da função sistólica, refletida pela queda da fração de ejeção biventricular e pela piora do *strain* longitudinal global (SGLVE), acompanhou o declínio do tônus parassimpático. É fundamental ressaltar que, dada a natureza transversal desta análise, essas correlações não implicam causalidade. Não se pode afirmar que a disautonomia causa a piora do enchimento ventricular ou a disfunção sistólica; em vez disso, os dados sugerem que a denervação autonômica e o remodelamento miocárdico são processos fisiopatológicos paralelos e interdependentes, impulsionados pela mesma deposição sistêmica de fibrilas amiloides.

Corroboram com os dados encontrados as correlações observadas com os parâmetros cintilográficos. O grau de captação miocárdica de pirofosfato (escore de Perugini) e a retenção do radiotraçador correlacionaram-se fortemente com a deterioração dos reflexos cardiovagueis (Valsalva Ratio e RSA) e com a gravidade clínica da disautonomia. Esse achado alinha-se ao conceito emergente do "elo vago" (vagal link) na amiloidose cardíaca, que propõe que a infiltração amiloide no miocárdio não afeta apenas os miócitos, mas também os gânglios intrínsecos e as fibras parassimpáticas do plexo cardíaco⁵⁷.

No contexto eletrofisiológico, a associação entre disautonomia e instabilidade elétrica ventricular (maior densidade de EV/h no Holter e prolongamento do QTc) reforça o papel do sistema nervoso autônomo na arritmogênese da ATTR-CM. A retirada do freio vago e a consequente predominância simpática relativa criam um substrato arritmogênico vulnerável, especialmente em um miocárdio já infiltrado e fibrótico [4]. Esse achado tem implicações clínicas diretas, sugerindo que a avaliação autonômica pode auxiliar na estratificação de risco arritmico em pacientes com a mutação Val142Ile.

Deve-se considerar, contudo, as limitações metodológicas inerentes à avaliação autonômica nessa população. A aplicação completa da bateria de Ewing não foi possível nos pacientes do Grupo 1 devido à alta prevalência de síndrome do túnel do carpo, uma manifestação clássica da deposição amiloide que impossibilita a realização fidedigna do teste de *handgrip* (preensão palmar sustentada) que compõe a bateria. A síndrome do túnel do

carpo frequentemente precede o diagnóstico de ATTR-CM em vários anos e constitui uma limitação prática importante para testes que dependem de força muscular periférica⁵⁸.

Outra limitação relevante foi a impossibilidade de realizar exame sudomotor (QSART ou Sudoscan) para composição completa do escore CASS. Essa limitação decorreu não apenas da indisponibilidade do equipamento, mas também de uma escolha metodológica alinhada ao objetivo do estudo, que priorizou a identificação de alterações disautonômicas por meio de exames amplamente disponíveis na prática cardiológica, como Holter, *tilt test* e manobra de Valsalva não invasiva. A demonstração de que testes reflexos cardiovasculares simples podem detectar disfunção precoce reforça a aplicabilidade clínica dos achados, sem necessidade de equipamentos de alto custo ou restritos a centros especializados.

Por fim, a ausência de correlações estruturais robustas na fase pré-clínica (G2 vs G3) é um achado esperado, pelos critérios de inclusão do estudo e pareamento realizado com grupo controle. Como demonstrado, os portadores assintomáticos da mutação (G2) já podem apresentar sinais incipientes de disfunção autonômica (redução da RSA e alteração na fase 2 do Valsalva) em comparação aos controles, mesmo na ausência de qualquer diferença ecocardiográfica ou eletrocardiográfica. O fato de essas alterações autonômicas precoces não se correlacionarem com as alterações cardíacas estruturais sugerem que a neuropatia autonômica pode ser uma das primeiras manifestações fenotípicas da mutação Val142Ile, precedendo o espessamento miocárdico detectável pelos métodos de imagem convencionais. Estudos longitudinais são necessários para confirmar se o declínio autonômico pode servir como um biomarcador precoce de conversão fenotípica nesta população.

6. Conclusões:

A amiloidose cardíaca hereditária pela mutação p.Val142Ile pode cursar com disfunção autonômica grave e generalizada na fase de cardiopatia estabelecida, correlacionando-se diretamente com a carga de doença estrutural.

Portadores assintomáticos da mutação, mesmo na ausência de alterações estruturais ou funcionais detectáveis aos métodos de imagem convencionais, já apresentam sinais incipientes de disfunção autonômica.

A avaliação dos reflexos cardiovasculares revela marcadores precoces e independentes da doença, destacando-se a falha na resposta simpática compensatória (menor queda da pressão arterial na fase 2 da manobra de Valsalva) e o comprometimento da modulação vagal (redução da arritmia sinusal respiratória).

A avaliação autonômica através de testes reflexos cardiovasculares amplamente disponíveis demonstra utilidade clínica na detecção de alterações pré-clínicas, evidenciando que o acometimento do sistema nervoso autônomo precede o remodelamento miocárdico macroscópico. Isso consolida esses métodos como potenciais biomarcadores para a estratificação de risco e o manejo precoce desta população.

7. REFERÊNCIAS

1. Buxbaum JN, Dispenzieri A, Eisenberg DS, Fändrich M, Merlini G, Saraiva MJM, et al. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the international society of amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2022;29(4):213-9.
2. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31.
3. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol*. 2011;10(12):1086-97.
4. Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of restrictive and infiltrative cardiomyopathies: part 1 of a 2-part series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(10):1130-48.
5. Pozzan M, Indennitate C, Varrà GG, Sinagra G, Merlo M, Pagura L. Amyloidosis and Amyloidogenesis: One Name, Many Diseases. *Heart Fail Clin*. 2024;20(3):249-60.
6. Sancherawala V. Systemic Light Chain Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2024;390(24):2295-307.
7. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2872-91.
8. Basanta B, Nugroho K, Yan NL, Kline GM, Powers ET, Tsai FJ, et al. The conformational landscape of human transthyretin revealed by cryo-EM. *bioRxiv* [Preprint]. 2024:2024.01.23.576879.
9. Morfino P, Aimo A, Franzini M, Vergaro G, Castiglione V, Panichella G, et al. Pathophysiology of Cardiac Amyloidosis. *Heart Fail Clin*. 2024;20(3):261-70.
10. Si JB, Kim B, Kim JH. Transthyretin Misfolding, A Fatal Structural Pathogenesis Mechanism. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4429.
11. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia EB, Rohde LEP, et al. Position Statement on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(3):561-98.
12. Sekijima Y, Nakamura K. Hereditary Transthyretin Amyloidosis. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.
13. Gentile L, Coelho T, Dispenzieri A, Conceição I, Waddington-Cruz M, Kristen A, et al. A 15-year consolidated overview of data in over 6000 patients from the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):350.
14. Ikeda S. Amyloid neuropathy and autonomic dysfunction. *Neurol Clin Neurosci*. 2022;10:137-46.
15. De Lillo A, Pathak GA, Low A, De Angelis F, Abou Alaiwi S, Miller EJ, et al. Clinical spectrum of Transthyretin amyloidogenic mutations among diverse population origins. *Hum Genomics*. 2024;18(1):31.
16. Silva TO, Silva Filho TO, Santos LTC, Fialho ML, Pereira GSS, Menezes EB, et al. Clinical and Echocardiographic Characterization of Patients with ATTR VAL142Ile. *ABC Imagem Cardiovasc*. 2025;38(1):e20240116.
17. de Frutos F, Herrador L, Peiró-Aventín B, Eiros R, Limeres Freire J, Zorio E, et al. Hereditary transthyretin amyloidosis caused by the Val142Ile variant in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2025;78(9):768-77.
18. Karam C, Mauermann ML, Gonzalez-Duarte A, Kaku MC, Ajroud-Driss S, Brannagan TH 3rd, et al. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the United States: Recommendations from a panel of experts. *Muscle Nerve*. 2024;69(3):273-87.

19. Karam C, Pasnoor M, Barohn RJ, Dimachkie MM. Acquired and Genetic Amyloid Neuropathies. *Neurol Clin*. 2025;43(4):837-49.
20. Cruz MW. Regional differences and similarities of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) presentation in Brazil. *Amyloid*. 2012;19(51):65-7.
21. Cruz MW, Foguel D, Berensztejn AC, Pedrosa RC, Mundayat R, Ong ML. The demographic, genetic, and clinical characteristics of Brazilian subjects enrolled in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey. *Amyloid*. 2017;24(Suppl 1):103-4.
22. Fernandes F, Alencar Neto AC, Bueno BVK, Cafezeiro CRF, Rissato JH, Szor RS, et al. Clinical, Laboratory, and Imaging Profile in Patients with Systemic Amyloidosis in a Brazilian Cardiology Referral Center. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(2):422-32.
23. Szor RS, Alencar A, Bueno BVK, Cafezeiro CRF, Alves LBO, Hajjar LA, et al. Amyloid Cardiomyopathy: Establishing a Patient Referral Center in Brazil. *JACC CardioOncol*. 2021;3(4):606-10.
24. Shin SC, Robinson-Papp J. Amyloid neuropathies. *Mt Sinai J Med*. 2012;79(6):733-48.
25. Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med*. 2008;358(6):615-24.
26. Asiri MMH, Engelsman S, Eijkelkamp N, Höppener JWM. Amyloid Proteins and Peripheral Neuropathy. *Cells*. 2020;9(6):1553.
27. Koike H, Katsuno M. The Ultrastructure of Tissue Damage by Amyloid Fibrils. *Molecules*. 2021;26(15):4611.
28. Wang AK, Fealey RD, Gehrking TL, Low PA. Patterns of neuropathy and autonomic failure in patients with amyloidosis. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(11):1226-30.
29. Chiaro G, Stancanelli C, Koay S, Vichayanrat E, Sander L, Ingle GT, et al. Cardiovascular autonomic failure in hereditary transthyretin amyloidosis and TTR carriers is an early and progressive disease marker. *Clin Auton Res*. 2024;34(3):341-52.
30. Adams D, Lozeron P, Theaudin M, Mincheva Z, Cauquil C, Adam C, et al. Regional difference and similarity of familial amyloidosis with polyneuropathy in France. *Amyloid*. 2012;19 Suppl 1:61-4.
31. Parker MM, Damrauer SM, Tcheandjieu C, Erbe D, Aldinc E, Hawkins PN, et al. Association of the transthyretin variant V122I with polyneuropathy among individuals of African ancestry. *Sci Rep*. 2021;11(1):11645.
32. Poli L, Labella B, Cotti Piccinelli S, Caria F, Risi B, Damioli S, et al. Hereditary transthyretin amyloidosis: a comprehensive review with a focus on peripheral neuropathy. *Front Neurol*. 2023;14:1242815.
33. Noordzij W, Glaudemans AW, van Rheenen RW, Hazenberg BP, Tio RA, Dierckx RA, et al. (123)I-Labelled metaiodobenzylguanidine for the evaluation of cardiac sympathetic denervation in early stage amyloidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(10):1609-17.
34. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Büchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol*. 2021;110(4):479-506.
35. Macedo PG, Leite LR, Santos-Neto L, Hachul D. Teste de inclinação (Tilt-test): do necessário ao imprescindível. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(3):246-54.
36. Greco C, Di Gennaro F, D'Amato C, Morganti R, Corradini D, Sun A, et al. Validation of the Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31) for the assessment of symptoms of autonomic neuropathy in people with diabetes. *Diabet Med*. 2017;34(6):834-8.
37. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus

- recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol*. 2019;26(6):2065-123.
38. Brandão SCS, Quagliato PC, Lopes RW, Sebastião C, Matushita BJA, Mesquita CT. Guideline de Cintilografia com Marcadores Ósseos para Pesquisa de Amiloidose Cardíaca por Transtirretina. Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear; 2019.
 39. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*. 2017;5:258.
 40. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four-hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(3):593-601.
 41. Rocha EA, Mehta N, Távora-Mehta MZP, Roncari CF, Cidrão AAL, Elias Neto J. Dysautonomia: A Forgotten Condition - Part II. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(5):981-98.
 42. Barkoula TR, Ioannou C, Rekatsina M, Theodoraki K, Zis P. Cutoffs, sensitivity and specificity of the Ewing battery in evaluating autonomic nervous system disorders: a systematic review. *Clin Auton Res*. 2026;36(2):155-73.
 43. 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):e006075.
 44. Low PA, Tomalia VA, Park KJ. Autonomic function tests: some clinical applications. *J Clin Neurol*. 2013;9(1):1-8.
 45. Novak P. Assessment of sympathetic index from the Valsalva maneuver. *Neurology*. 2011;76(23):2010-6.
 46. Bahjaoui-Bouhaddi M, Henriët MT, Cappelle S, Dumoulin G, Regnard J. Active standing and passive tilting similarly reduce the slope of spontaneous baroreflex in healthy subjects. *Physiol Res*. 1998;47(4):227-35.
 47. Vardan S, Hill NE, Mehrotra KG, Mookherjee S, Smulyan H. Baroreflex function during 45-degree passive head-up tilt before and after long-term thiazide therapy in the elderly with systolic systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1994;73(4):253-7.
 48. Guimaraes JI, Sosa EA, Brito FS, Maia I, Mateos JCP, Gizzi J, et al. Normatização dos equipamentos e técnicas para realização de exames de teste de inclinação ortostática (tilt table test). *Arq Bras Cardiol*. 2002;79(4):442.
 49. Idiaquez JF, Idiaquez J, Casar JC, Biaggioni I. Neurogenic Orthostatic Hypotension. Lessons From Synucleinopathies. *Am J Hypertens*. 2021;34(2):125-33.
 50. Low PA. Composite autonomic scoring scale for laboratory quantification of generalized autonomic failure. *Mayo Clin Proc*. 1993;68(8):748-52.
 51. Novak P. Quantitative Autonomic Testing. *J Vis Exp*. 2011;(53):e2502.
 52. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285(6346):916-8.
 53. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential medical statistics*. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell Science; 2006.
 54. Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. *Applied Linear Statistical Models*. 4th ed. Illinois: Richard D. Irwing; 1996.
 55. Vergaro G, Ferrari Chen YF, Ioannou A, Panichella G, Castiglione V, Aimo A, et al. Current and emerging treatment options for transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Heart*. 2026;112(3):129-38.
 56. Chandrashekar P, Alhuneafat L, Mannello M, Al-Rashdan L, Kim MM, Dungu J, et al. Prevalence and Outcomes of p.Val142Ile TTR Amyloidosis Cardiomyopathy: A Systematic Review. *Circ Genom Precis Med*. 2021;14(5):e003356.

57. Barocelli F, Canu E, Pasini N, Allegri I, D'Orsi A, Bettella A, et al. The Vagal Link: Autonomic Nervous System Dysfunction in Cardiac Amyloidosis. *J Clin Med*. 2025;14(24):8963.
58. Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, Donnelly JP, Phelan D, Jaber WA, et al. Tenosynovial and Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing Carpal Tunnel Release. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(17):2040-50.

8. Apêndice. Lista de medicamentos utilizados pelos participantes do estudo.

Variável	Grupos			Total (N = 55)	p	p [§]
	G1 - Doente (N = 15)	G2 - Parente (N = 20)	G3 - Controle (N = 20)			
BRA					0,596#	0,311
Não	10 (66,7)	15 (75)	12 (60)	37 (67,3)		
Sim	5 (33,3)	5 (25)	8 (40)	18 (32,7)		
IECA					0,358#	>0,999*
Não	15 (100)	19 (95)	20 (100)	54 (98,2)		
Sim	0 (0)	1 (5)	0 (0)	1 (1,8)		
BB					0,017#	>0,999*
Não	11 (73,3)	19 (95)	20 (100)	50 (90,9)		
Sim	4 (26,7)	1 (5)	0 (0)	5 (9,1)		
BCCa					0,334#	0,342*
Não	13 (86,7)	16 (80)	19 (95)	48 (87,3)		
Sim	2 (13,3)	4 (20)	1 (5)	7 (12,7)		
DAA					&	&
Não	15 (100)	20 (100)	20 (100)	55 (100)		
iSGLT2					<0,001#	>0,999*
Não	7 (46,7)	19 (95)	20 (100)	46 (83,6)		
Sim	8 (53,3)	1 (5)	0 (0)	9 (16,4)		
IMRA					<0,001#	&
Não	10 (66,7)	20 (100)	20 (100)	50 (90,9)		
Sim	5 (33,3)	0 (0)	0 (0)	5 (9,1)		
Diurético					<0,001#	>0,999*
Não	4 (26,7)	18 (90)	17 (85)	39 (70,9)		
Sim	11 (73,3)	2 (10)	3 (15)	16 (29,1)		
Estatinas					0,035#	0,127*
Não	8 (53,3)	18 (90)	13 (65)	39 (70,9)		
Sim	7 (46,7)	2 (10)	7 (35)	16 (29,1)		
ACO					<0,001#	&
Não	9 (60)	20 (100)	20 (100)	49 (89,1)		
Sim	6 (40)	0 (0)	0 (0)	6 (10,9)		
AAS					0,143#	0,487*
Não	13 (86,7)	20 (100)	18 (90)	51 (92,7)		
Sim	2 (13,3)	0 (0)	2 (10)	4 (7,3)		
Drogas modificadoras					<0,001#	&
Não	6 (40)	20 (100)	20 (100)	46 (83,6)		
Sim	9 (60)	0 (0)	0 (0)	9 (16,4)		
Outros medicamentos					0,049	0,091
Não	6 (40)	11 (55)	16 (80)	33 (60)		
Sim	9 (60)	9 (45)	4 (20)	22 (40)		

§ Resultado da análise entre parentes e controles; Teste qui-quadrado; * Teste exato de Fisher; # Teste da razão de verossimilhanças; § ANOVA; ** Teste t-Student não pareado; & Não é possível estimar. IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina, BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina, BB: betabloqueador, BCCa: bloqueador de canal de cálcio, DAA: drogas antiarrítmicas, iSGLT2: inibidores do cotransportador sódio-glicose 2, IMRA: inibidores do receptor de mineralocorticóides, ACO: anticoagulação oral, AAS: ácido acetilsalicílico.

9. ANEXOS:

Anexo A: valores de referência dos testes autonômicos

A.1.: Valores corrigidos de RSA (índice de arritmia sinusal respiratória) por faixa etária.

Fórmula: $RSA = \Sigma (FC_{\min exp} - FC_{\max insp}) / N^{\circ} \text{ de ciclos}$

Idade	RSA (bpm)
10 – 29 anos	≥ 14
30 – 39 anos	≥ 12
40 – 49 anos	≥ 10
50 – 59 anos	≥ 9
60 – 69 anos	≥ 7

A.2.: Valores de referência do VR corrigido por faixa etária.

Idade	Mulheres	Homens
10 – 29 anos	1,46	1,59
30 – 39 anos	1,5	1,52
40 – 49 anos	1,51	1,44
50 – 59 anos	1,47	1,36
60 – 69 anos	1,39	1,29

Adaptados de Novak (2011) e Low (2008)

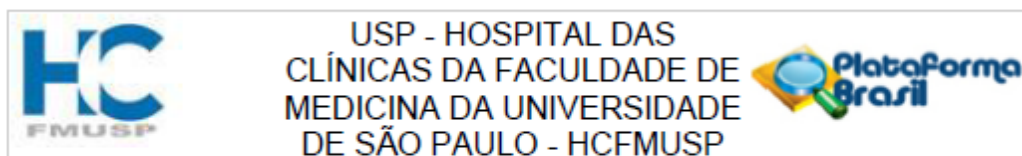
A.3. Valores de normalidade para Manobra de Valsalva.

Parâmetro	Resposta esperada
Queda máxima da PAM no início da fase 2	≥ 20 mmHg
PAM no final da fase 2 (pico)	$\geq$ PAM basal
PAM pico na fase 4 (overshoot)	$>$ PAM basal
Queda máxima da PP	$\geq 50\%$ do basal
Tempo de recuperação pressórica	< 4 segundos

A.4. Valores de normalidade dos parâmetros avaliados no *Tilt test*.

Parâmetro	Referência
ΔFC 10 min	$> 10\%$ basal
ΔFC total	$> 10\%$ basal
$\Delta FC/PAS$	$> 0,5$
ΔPAS 1-3 min	< 20 mmHg
ΔPAD 1-3min	< 10 mmHg

Anexo B: Parecer consubstanciado do CEP.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Estudo comparativo do perfil autonômico de pacientes submetidos ao transplante hepático por polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) com receptores de transplante tipo dominó PAF e transplantados de outras etiologias

Pesquisador: Fábio Fernandes

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 42625521.0.0000.0068

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

Patrocinador Principal: Fleury S.A

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.991.715

Apresentação do Projeto:

Estudo comparativo do perfil autonômico de pacientes submetidos ao transplante hepático por polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) com receptores de transplante tipo dominó PAF e transplantados de outras etiologias

Objetivo da Pesquisa:

a emenda envia a correção na plataforma brasil, referente a coparticipação do laboratório Fleury na pesquisa, através de cópia print da mesma (parecer 4.709.053 de 13/05/2021)

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

não procedente nesta emenda.

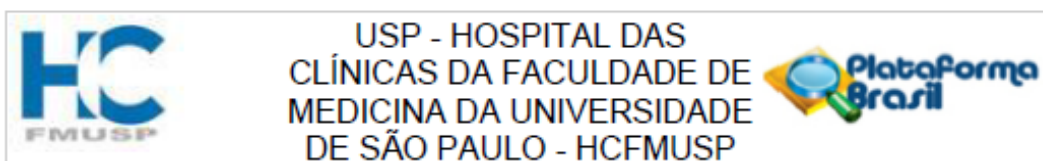
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

o grupo Fleury disponibilizará a realização dos exames de Tilt-tete, Holter e eletrocardiograma de alta resolução em suas unidades. os demais exames descritos na metodologia já são realizados conforme protocolo do serviço

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

em conformidade.

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



Continuação do Parecer: 4.991.715

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

não há

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1802373_E1.pdf	20/08/2021 13:58:22		Aceito
Outros	carta_retificacao_coFleury_5045.docx	20/08/2021 13:58:05	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	carta_regularizacao_coparticipacao_FLEURY.pdf	02/08/2021 14:41:46	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_atualizado_corrigido.doc	27/04/2021 15:02:56	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_4_596_709.docx	27/04/2021 15:02:37	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Carta_resposta_4_596_709_assinada.pdf	27/04/2021 15:01:44	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	12_dados_digitais.pdf	28/01/2021 10:03:50	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	10_TCLE.pdf	28/01/2021 10:03:37	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	CO_PARTICIPACAO_FLEURY.pdf	28/01/2021 10:03:29	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	6_CARTA_POS.pdf	28/01/2021 10:02:33	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Corrigido_03_12_2020.doc	28/01/2021 10:02:20	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	3_CRONOGRAMA.pdf	28/01/2021 10:01:32	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	1_Orçamento.pdf	28/01/2021 10:01:23	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	FR_SGP_ASSINADA.pdf	28/01/2021 10:01:00	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Folha de Rosto	FR_PB_ASSINADA.pdf	28/01/2021 10:00:51	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito

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

Anexo C: Solicitação de emenda no projeto para modificação pela pandemia de COVID19.

São Paulo, 11 de fevereiro de 2022.

Ao

Comitê de Ética.

Ref.: Protocolo de pesquisa SDC 5045/20/074 - CAAE 42625521.0.0000.0068 "Estudo comparativo do perfil autonômico de pacientes submetidos ao transplante hepático por polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) com receptores de transplante tipo dominó PAF e transplantados de outras etiologias"

Segue para análise emenda ao projeto em referência, pois foi necessária modificação nos grupos inicialmente descritos, por alguns pacientes dos grupos terem falecido durante a pandemia de COVID-19, e o surgimento de um tratamento medicamentoso disponibilizado no sistema único de saúde neste íterim fez com que os transplantes hepáticos por amiloidose e os transplantes tipo dominó fossem praticamente interrompidos.

Declaro que esta emenda não altera o orçamento inicial, por ser pois os exames e as análises dos novos grupos será a mesma do projeto inicial.

Segue para análise formulário de emenda, projeto-riscado, projeto emendado e o TCLE.

Sem mais, coloco-me à disposição para eventuais esclarecimentos adicionais.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Fábio Fernandes

**Anexo D: Parecer do Grupo Fleury.**



Parecer sobre projeto de Pesquisa

Prezado pesquisador,

Agradecemos pela submissão do seu projeto **Estudo comparativo do perfil autonômico de pacientes submetidos ao transplante hepático por polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) com receptores de transplante tipo dominó PAF e transplantados de outras etiologias.**

Temos a satisfação de informar que a sua proposta foi aprovada nos termos dos critérios estabelecidos pelo Grupo Fleury, com orçamento total de até **R\$50.000,00, consubstanciado na realização dos exames de Tilt-test, Holter de 24 horas e Eletrocardiograma de alta resolução.**

Para que possamos dar início à condução do projeto é necessário atendimento aos seguintes passos:

- Aprovação do projeto pelos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições envolvidas;
- Assinatura do Termo de Cooperação Técnica (pelos representantes legais das instituições envolvidas).

Segue o link do site do Grupo Fleury, com orientações sobre como submeter o projeto ao CEP (Comitê de Ética em Pesquisa):
<http://www.grupofleury.com.br/SitePages/inovacao/submissao-projetos-cep.aspx#conteudo>

A submissão do projeto ao CEP, deverá ocorrer através da Plataforma Brasil, no seguinte endereço: <http://plataformabrasil.saude.gov.br/login.jsf>



Para a identificação do CEP do Grupo Fleury, quando da submissão do projeto, basta inserir no campo de busca do CEP o seguinte CNPJ: 60.840.055/0001-31.

Para a formalização da parceria, entraremos em contato com o departamento responsável da(s) instituição(ões) coparticipante(s), informando da aprovação do projeto e propondo o estabelecimento da parceria, com a assinatura do termo de cooperação técnica.

Você será informado tão logo o termo de cooperação técnica esteja assinado e o projeto possa ser iniciado.

O acompanhamento do projeto será realizado por meio do envio de relatórios semestrais.

Atenciosamente,
Fórum de Avaliação de Projetos de Pesquisa
São Paulo, 19 de junho de 2020

Maria Carolina Tostes Pintão
Coordenadora de Pesquisa e Desenvolvimento

Anexo E: Termo de consentimento livre e esclarecido aplicado aos participantes do estudo.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa: **Estudo comparativo do perfil autonômico de pacientes portadores da mutação Val142Ile da transtirretina com e sem cardiopatia amiloidótica.**

Pesquisador principal: Fábio Fernandes

Pesquisador executante: Bruno Vaz Kerges Bueno

Departamento/Instituto: Unidade Clínica de Miocardiopatias e Doenças da Aorta - Instituto do Coração - HC-FMUSP

Convidamos o(a) Sr(a) para participar da pesquisa **Estudo comparativo do perfil autonômico de pacientes portadores da mutação Val142Ile da transtirretina com e sem cardiopatia amiloidótica**, cujo objetivo é avaliar e comparar o perfil autonômico dos pacientes nos **dois** diferentes grupos.

Justificativa e objetivos do estudo

O perfil autonômico se refere aos mecanismos de adaptação que ocorrem no organismo para se manter pressão arterial e frequência cardíaca adequados às necessidades do indivíduo em um determinado momento ou situação. Isto depende de várias interações entre vários sistemas, entre eles o sistema nervoso autônomo e o sistema cardiovascular.

Na presença de algumas doenças há alterações no controle da pressão arterial (principalmente durante as mudanças de posição), no controle da frequência cardíaca e na variação normal que esta apresenta ao longo do dia, assim como possibilidade de algumas arritmias.

Em pacientes que apresentam a polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) as alterações autonômicas já podem estar presentes em graus variados, desde o começo da doença. Porém em pacientes com cardiopatia amiloidótica familiar (CAF) e naqueles com mutações que predispõe à doença pouco se sabe sobre o acometimento do sistema nervoso autônomo

O objetivo do estudo é avaliar e comparar as respostas apresentadas dos pacientes dos **dois** grupos durante a mudança de posição (ao ficar em pé), a presença de alterações na variação dos batimentos cardíaco e de arritmias durante as 24 horas e a presença de alterações elétricas no coração que possam predispor a arritmias futuras.

Procedimentos que serão realizados e métodos que serão empregados

Serão realizados exames Holter de 24 horas (gravação dos batimentos cardíacos durante 24 horas), eletrocardiograma de alta resolução e *Tilt test* (teste de inclinação ortostática) em Unidades dos Laboratórios Fleury. Todos os exames servem para avaliar as condições específicas relacionadas às alterações do sistema nervoso autônomo, assim como arritmias cardíacas.

- Será realizado exame de Holter, que consiste em gravação dos batimentos cardíacos durante 24 horas através de eletrodos colados na pele, aonde o paciente vai para casa com o aparelho e retorna no dia seguinte para retirá-lo.
- Será realizado o Teste de inclinação ortostática (ou *Tilt test*), que consiste em levantar-se o paciente numa maca, da posição deitado para a posição em pé, e observar por 20 minutos a resposta de pressão arterial e dos batimentos cardíacos neste período. Em determinado momento o paciente será orientado a assoprar contra uma resistência (em geral contra o dorso de sua própria mão), por 3 a 5 vezes. Não será utilizada nenhuma medicação neste exame.

- Será realizado o exame de eletrocardiograma de alta resolução, que consiste em gravação dos batimentos cardíacos em repouso, deitado, por até 30 minutos, usando-se eletrodos colados na pele.

Possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação no estudo

- O Holter e o eletrocardiograma de alta resolução podem causar coceira nos locais da pele onde são colados os eletrodos
- O *Tilt test* pode ocasionar tontura, mal-estar, enjoo, sensação de desmaio e desmaio propriamente dito, no momento de sua realização.

Benefícios esperados para o participante

Os benefícios da sua participação neste estudo serão a avaliação detalhada da função do seu coração e da função do controle da pressão arterial e dos batimentos cardíacos, com a oportunidade de ter um acompanhamento contínuo com cardiologista. **Os resultados deste estudo poderão possibilitar melhor entendimento e tratamento para os pacientes com polineuropatia amiloidótica familiar.**

Não existem procedimentos alternativos aos exames descritos acima para este estudo.

Esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa

O paciente terá acompanhamento cardiológico durante todo o período de duração da pesquisa. O participante poderá desistir da participação a qualquer momento, sem prejuízo de seu acompanhamento.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, telefone 2661-5057. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel. (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549 – e-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Informo ainda que, se por acaso o Sr.(a) não aceitar participar do trabalho, em nenhum momento seu tratamento será comprometido, e caso aceite participar, também poderá desistir a qualquer momento, sem prejuízo de seu atendimento, podendo retirar o seu consentimento em participar da pesquisa a qualquer momento.

Esclareço que o(a) senhor(a) não será identificado(a) e que em nenhum momento seu nome será citado no trabalho, pois as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, assim como não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Os dados coletados serão utilizados somente para esta pesquisa.

Eu _____ acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“Estudo comparativo do perfil autonômico de pacientes portadores da mutação Val142Ile da transtirretina com e sem cardiopatia amiloidótica”**.

Eu discuti com o pesquisador responsável Dr. Fábio Fernandes e/ou Dr. Bruno Vaz Kerges Bueno, 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 tratamento hospitalar quando necessário. Concorde voluntariamente em participar deste estudo e assino e rubrico este documento, que foi feito em duas vias de igual teor, o qual posterior às assinaturas recebo uma via. 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 analfabetos, semianalfabetos 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 ____/____/____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

.....

BAIRRO:

CIDADE:

.....

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

.....

2. RESPONSÁVEL LEGAL:

.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

.....

BAIRRO:

CIDADE:

.....

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

.....