

Registro em Amiloidose Transtirretina do Estado de São Paulo (REACT-SP)

Registry of Transthyretin Amyloidosis in the State of São Paulo (REACT-SP)

Fabio Fernandes,¹  Caio Cafezeiro,¹ Renata Margarida do Val,¹ Alexandra Patrícia Zilli Vieira,¹ Wilson Marques,² Edileide Barros Correia,³ Alzira Alves Siqueira Carvalho,⁴ Antonio Carlos Palandrini Chagas,⁴ Acary Souza Bulle Oliveira,⁵ Paulo Victor Sgobi de Souza,⁵ Wladimir Bocca Vieira de Resende Pinto,⁵ Ariane Vieira Scarlatelli Macedo,⁶ Murillo Oliveira Antunes,⁷ Pedro Velloso Schwartzmann,⁸ Sandrigo Mangini,⁹ Marcus Vinicius Simões²

Instituto do Coração-HC FMUSP,¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,³ São Paulo, SP – Brasil

Centro Universitário de Saúde ABC,⁴ São Paulo, SP – Brasil

Associação Paulista para o Desenvolvimento da Medicina Hospital São Paulo,⁵ São Paulo, SP – Brasil

Instituto de Pesquisa e Inovação Tecnológica da Santa Casa de São Paulo,⁶ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus,⁷ Bragança Paulista, SP – Brasil

Clinicor Clínica Cardiológica,⁸ Ribeirão Preto, SP – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,⁹ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A amiloidose é uma doença sistêmica com envolvimento de diversos órgãos caracterizada pela deposição de fibrilas amiloides. O conhecimento do perfil epidemiológico, clínico e genético da população acometida por amiloidose no país é de fundamental importância em estratégias para estabelecer o diagnóstico bem como as estratégias terapêuticas.

Objetivo: Avaliar as variáveis epidemiológicas, clínicas, laboratoriais, de imagem e tratamento dos pacientes com amiloidose cardíaca por transtirretina (TTR).

Material e métodos: Estudo multicêntrico, retrospectivo, prospectivo e observacional baseado na coleta de dados da história natural dos pacientes com amiloidose TTR seguidos no estado de São Paulo.

Resultados: Permitir um mapa da distribuição regional da doença, aumentando o conhecimento da doença entre clínicos e especialistas nas diversas especialidades. Avaliar pacientes com amiloidose por TTR formas familiar e selvagem além de acompanhar indivíduos com genótipo positivo e fenótipo negativo.

Conclusão: As informações coletadas poderão evidenciar uma maior conscientização da doença, criação de novos fluxogramas diagnósticos e de tratamento com impacto direto no conhecimento da história natural da doença e prognóstico dos pacientes.

Palavras-chave: Amiloidose; Hipertrofia Ventricular; Insuficiência Cardíaca.

Abstract

Background: Amyloidosis is a systemic disease that involves multiple organs, characterized by the deposition of amyloid fibrils. Knowledge regarding the epidemiological, clinical, and genetic profile of the population affected by amyloidosis throughout the country is of fundamental importance for establishing diagnostic and therapeutic strategies.

Objective: To evaluate the epidemiological, clinical, laboratory, imaging, and treatment variables of patients with TTR cardiac amyloidosis.

Materials and methods: A multicenter, retrospective, prospective, and observational study based on collection of data on the natural history of patients with TTR amyloidosis, followed in the state of São Paulo.

Results: To make it possible to map the regional distribution of the disease, increasing knowledge about the disease among clinicians and specialists in different areas. To evaluate patients with hereditary and wild-type TTR amyloidosis, in addition to following individuals with positive genotype and negative phenotype.

Correspondência: Fábio Fernandes •

Grupo de Miocardiopatias. Av Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, Cerqueira César, SP - Brasil.

E-mail: fabio.fernandes@incor.usp.br

Artigo recebido em 20/09/2021, revisado em 04/10/2021, aceito em 04/10/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210028>

Conclusion: *The information collected may show greater awareness of the disease, development of new diagnostic and treatment flowcharts with a direct impact on knowledge of the natural history of the disease and patient prognosis.*

Keywords: *Amyloidosis; Ventricular Hypertrophy; Heart Failure.*

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Introdução

A amiloidose é caracterizada pela deposição de fibrilas amiloides no espaço extracelular de diversos órgãos, tais como o coração, nervos periféricos e trato gastrointestinal.^{1,2} Os dois tipos mais comuns de amiloidose são as derivadas das proteínas monoclonais (AL) e aquelas derivadas das proteínas transtirretina hepáticas (TTR). A forma TTR ainda pode ser dividida em dois tipos: hereditária, quando há uma mutação genética conhecida que cause a doença (ATTRh) e a tipo selvagem (ATTRwt, anteriormente conhecida como amiloidose senil).³

Distúrbios na proteína TTR a dissociam em monômeros, que se agregam formando fibrilas amiloides e infiltram a matriz extracelular. A sua consequência no coração é o aumento da espessura da parede ventricular e da rigidez miocárdica, além de espessamento valvar e do septo interatrial. Os pacientes apresentam um fenótipo de cardiomiopatia hipertrófica, evoluindo para uma miocardiopatia restritiva associada à síndrome de insuficiência cardíaca com prognóstico reservado.⁴

As mutações relacionadas com a amiloidose TTR podem estar associadas com fenótipos específicos, com predileção para acometimento cardíaco ou neurológico, por exemplo.⁵ Porém, diversos outros fatores também podem influenciar o fenótipo e prognóstico, incluindo idade, sexo, fatores ambientais e herança materna.⁶ A cardiopatia amiloidótica é comumente associada à mutação Val122Ile, enquanto a polineuropatia amiloidótica familiar por TTR é mais relacionada à mutação Val30Met.³

A ATTR era considerada uma causa rara de insuficiência cardíaca, mas talvez fosse somente subdiagnosticada. A cintilografia óssea com tecnécio como técnica diagnóstica, associada aos avanços nas possibilidades terapêuticas vêm mudando a prevalência da doença.^{7,8} A sintomatologia inespecífica desta doença e seu fenótipo heterogêneo tornam esta tarefa desafiadora, porém identificar pacientes em um estágio inicial é fundamental para o uso dos medicamentos modificadores da doença, com melhor oportunidade para impactar o curso clínico dos pacientes.

O conhecimento do perfil epidemiológico, clínico e genético da população acometida por amiloidose no estado de São Paulo, sua idade e tempo para o diagnóstico, exames realizados, especialidade médica consultada, evolução do quadro clínico e o tratamento utilizados podem ser extremamente úteis. Essas informações são carentes no Brasil e podem permitir a adoção de políticas públicas de conscientização da doença, direcionamento de investimentos e criação de novos fluxogramas diagnósticos e de tratamento com impacto direto no conhecimento da história natural da doença e prognóstico dos pacientes.

Objetivos

Primário

Descrever a população afetada pela amiloidose associada à TTR avaliando as variáveis epidemiológicas, clínicas e métodos complementares laboratoriais e de imagem bem como os tipos de tratamento dos pacientes no estado de São Paulo.

Métodos

Desenho e população do estudo

Trata-se de estudo multicêntrico, retrospectivo, prospectivo e observacional. Serão incluídos pacientes de ambos os sexos, com idade mínima de 18 anos, em seguimento de amiloidose associada à TTR incluindo tanto a doença hereditária quanto o tipo selvagem, incluindo polineuropatia e cardiomiopatia ou mesmo os participantes com mutações da TTR, porém ainda sem alterações clínicas amiloidose, no estado de São Paulo.

Os dados serão coletados dos prontuários do paciente no serviço de origem, após a última visita de seguimento, devendo ser realizado a captação de dados através da plataforma online (REDCap). Serão registrados dados de todas as consultas de pacientes e estes serão inseridos no registro de dados/banco de dados eletrônico. Há uma estimativa de 600 pacientes a serem incluídos no estudo.

Os centros de pesquisa que estarão participando: Instituto do Coração-HC FMUSP, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Centro Universitário de Saúde ABC, Associação Paulista para o Desenvolvimento da Medicina Hospital São Paulo, Instituto de Pesquisa e Inovação Tecnológica da Santa Casa de São Paulo, Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus, Clínica Clínica Cardiológica e Hospital Israelita Albert Einstein. Poderão ser selecionados centros com volume de pacientes com formas de ATTR. Novos centros poderão ser incluídos com inclusão de pelo menos 10 pacientes com ATTR.

Cada unidade de pesquisa deverá obter aprovação do Comitê de ética em pesquisa (CEP) local para participar do REACT, antes de começar a inscrever pacientes. A pesquisa somente será realizada em unidades onde foi obtida a aprovação junto ao CEP. É de responsabilidade do investigador obter a aprovação futura do protocolo do estudo.

Os pacientes serão inscritos na pesquisa com base nos resultados da genotipagem realizada antes da sua última consulta e de acordo com as práticas padrão da unidade. A genotipagem de TTR é necessária para confirmar a elegibilidade do paciente. Para pacientes com mutação da

TTR documentada, a(s) mutação(ões) será(ão) inseridas no registro médico do paciente.

Todos os testes necessários para confirmar um diagnóstico de ATTR serão realizados antes da última consulta.

Critérios de inclusão

• Características do paciente e da doença

1. Sexo masculino e feminino \geq 18 anos.
2. Mutação da TTR genotipada confirmada, com ou sem diagnóstico de ATTR ou de amiloidose associada à TTR do tipo selvagem. A confirmação da amiloidose associada à TTR do tipo selvagem será determinada pela confirmação genotipada de que o paciente não possui uma mutação conhecida no gene TTR (isto é, é apenas transportador do alelo do tipo selvagem), por meio de teste genético e um dos seguintes critérios (A, B ou C):

a. Evidência de envolvimento cardíaco por ecocardiograma, conforme definido pela espessura média da parede do ventrículo esquerdo, de > 12 mm, e presença de amiloide no tecido cardíaco da biópsia confirmada como amiloide TTR pela espectrometria de massa ou imuno-histoquímica; ou

b. Evidência de envolvimento cardíaco por ecocardiograma, conforme definido pela espessura média da parede do ventrículo esquerdo, de > 12 mm, e presença de amiloide em tecido não cardíaco confirmada como amiloide TTR pela espectrometria de massa ou imuno-histoquímica; ou

c. Evidência de envolvimento cardíaco por ecocardiograma, conforme definida pela espessura média da parede do ventrículo esquerdo, de > 12 mm, sem evidência de amiloidose primária (cadeia leve) e presença de amiloide em tecido cardíaco, indiretamente confirmado por cintilografia com um "traçador ósseo", por exemplo, ^{99m}Tc -DPD [^{99m}Tc -ácido 3,3-difosfato-1,2-propano-dicarboxílico], ^{99m}Tc -PYP [pirofosfato] e ^{99m}Tc -HMDP [difosfonato de hidroximetileno] com grau de Perugini ≥ 2 .

Critérios de exclusão

• Pacientes com amiloidose primária ou secundária

Análise estatística

A análise de resultados clínicos será realizada em todos os pacientes inscritos com dados disponíveis. Os resultados serão examinados para todo o grupo de pacientes, bem como através de estratificação de variáveis importantes que possam afetar os resultados (por exemplo, mas não limitado a variante de TTR, idade, raça, gênero, país de origem, receptor de transplante).

Os dados para as variáveis contínuas serão apresentados como estatísticas de posição e escala (média e desvio padrão, e/ou mediana e intervalo interquartil). Variáveis categóricas serão apresentadas como frequências absolutas e relativas. As comparações entre coortes e subgrupos serão feitas por meio do teste do qui-quadrado para variáveis categóricas.

O teste t de Student será usado para comparações pareadas e não pareadas, quando apropriado. Testes não paramétricos (*Wilcoxon rank-sum test*) serão usados quando os dados não estiverem normalmente distribuídos.

Limitações dos métodos de pesquisa

A natureza observacional deste estudo tem o potencial de introduzir viés de seleção ou averiguação. A população de estudo poderia ser mais heterogênea. Fatores de confusão levam a estimativas tendenciosas de associações de fatores ou tratamentos de risco com o resultado e, portanto, afetam a validade das conclusões do estudo. Métodos analíticos (como regressão multivariada, correspondente) deveriam ser utilizados para controlar a ocorrência de fatores de confusão. Outras limitações potenciais à validade do estudo incluem dados faltantes.

Cronograma do projeto

Etapa	Data planejada
Início da coleta de dados (primeiro sujeito primeira consulta: FSFV)	15 outubro 2021
Fim da coleta de dados (último sujeito última consulta: LSLV)	15 dezembro 2022
Relatório de progresso do estudo	Relatórios de progresso do estudo devem ser enviados em maio de 2022
Relatório final do estudo	23 dezembro 2022

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Fernandes F, Cafezeiro C, Val RM, Vieira APZ, Marques W, Correia EB, Carvalho AAS, Chagas ACP, Oliveira ASB, Souza PVS, Pinto WBVR, Macedo AVS, Antunes MO, Schwartzmann PV, Mangini S, Simões MV. Obtenção de dados: Fernandes F, Cafezeiro C, Val RM, Vieira APZ, Marques W, Correia EB, Carvalho AAS, Chagas ACP, Oliveira ASB, Souza PVS, Pinto WBVR, Macedo AVS, Antunes MO, Schwartzmann PV, Mangini S, Simões MV. Análise e interpretação dos dados: Fernandes F, Cafezeiro C, Val RM, Vieira APZ, Marques W, Correia EB, Carvalho AAS, Chagas ACP, Oliveira ASB, Souza PVS, Pinto WBVR, Macedo AVS, Antunes MO, Schwartzmann PV, Mangini S, Simões MV. Análise estatística: Fernandes F, Cafezeiro C, Val RM, Vieira APZ, Marques W, Correia EB, Carvalho AAS, Chagas ACP, Oliveira ASB, Souza PVS, Pinto WBVR, Macedo AVS, Antunes MO, Schwartzmann PV, Mangini S, Simões MV. Obtenção de financiamento: Fernandes F, Val RM. Redação do manuscrito: Fernandes F, Simões MV, Cafezeiro C, Vieira APZ. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fernandes F, Cafezeiro C, Val RM, Vieira APZ, Marques W, Correia EB, Carvalho AAS, Chagas ACP, Oliveira ASB, Souza PVS, Pinto WBVR, Macedo AVS, Antunes MO, Schwartzmann PV, Mangini S, Simões MV. Supervisão / como investigador principal: Fernandes F, Cafezeiro C, Val RM, Vieira APZ, Marques W, Correia EB, Carvalho AAS, Chagas ACP, Oliveira ASB, Souza PVS, Pinto WBVR, Macedo AVS, Antunes MO, Schwartzmann PV, Mangini S, Simões MV.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por Grant Pfizer 68322757.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB. Evolving Landscape in the Management of Transthyretin Amyloidosis. *Ann Med*. 2015;47(8):625-38. doi: 10.3109/07853890.2015.1068949.
2. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2012;126(10):1286-300. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915.
3. Buxbaum JN, Tagoe CE. The Genetics of the Amyloidoses. *Annu Rev Med*. 2000;51:543-69. doi: 10.1146/annurev.med.51.1.543.
4. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the Cardiomyopathies: A Position Statement From the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehm342.
5. Carr AS, Pelayo-Negro AL, Evans MR, Laurà M, Blake J, Stancanelli C, et al. A Study of the Neuropathy Associated With Transthyretin Amyloidosis (ATTR) in the UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(6):620-7. doi: 10.1136/jnnp-2015-310907.
6. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Gallelli I, Lorenzini M, et al. Transthyretin-Related Amyloidoses and the Heart: A Clinical Overview. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(7):398-408. doi: 10.1038/nrcardio.2010.67.
7. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612.
8. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):22-31. doi: 10.1056/NEJMoa1716793.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons