UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO

PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM CARDIOLOGIA

ANA JÚLIA DOS SANTOS QUEIROZ

TÍTULO DO TRABALHO: “ Análise do perfil epidemiológico, clínico e genético da amiloidose por transtirretina no interior de Pernambuco.”

PETROLINA - PE

2026

ANA JÚLIA DOS SANTOS QUEIROZ

TÍTULO DO TRABALHO: “ Análise do perfil epidemiológico, clínico e genético da amiloidose por transtirretina no interior de Pernambuco.”

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao programa de Residência em CARDIOLOGIA, da Universidade Federal do Vale do São Francisco (Univasf), Campus sede, como requisito para obtenção do título de CARDIOLOGISTA.

PETROLINA - PE

2026

Queiroz, Ana Júlia dos Santos.
Q3a Análise do perfil epidemiológico, clínico e genético da amiloidose por transtirretina no interior de Pernambuco / Ana Júlia dos Santos. – Petrolina - PE, 2026.

29 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Residência (Residência em Cardiologia) Universidade Federal do Vale do São Francisco, Campus Petrolina - PE, 2026.

Orientadora: Prof. Dr. Anderson da Costa Armstrong.
Inclui referências.

1. Amiloidose por transtirretina (ATTR) - doença sistêmica. 2. Transtirretina. 3. Epidemiologia – Nordeste brasileiro. I. Amstrong, Anderson da Costa. II. Universidade Federal do Vale do São Francisco.

616.362

Ficha catalográfica elaborada pelo Bibliotecário Fabio Oliveira Lima CRB-4/2097
Hospital Universitário da Universidade Federal do Vale do São Francisco HU-UNIVASF

UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO

PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM CARDIOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

ANA JÚLIA DOS SANTOS QUEIROZ

“ Análise do perfil epidemiológico, clínico e genético da amiloidose por transtir-retina no interior de Pernambuco.”

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado como requisito para obtenção do título de CARDIOLOGIA. Universidade Federal do Vale do São Francisco (Univasf).

Aprovado em: 29 de abril de 2026.

Banca Examinadora

_____

(ANDERSON DA COSTA ARMSTRONG, Professor e Doutor da UNIVASF).

gov.br Documento assinado digitalmente
SERGIO RICARDO VIEIRA MACEDO
Data: 19/06/2026 20:11:05-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

_____

(SERGIO RICARDO VIEIRA MACEDO, Professor Pós-graduado da UNIVASF).

gov.br Documento assinado digitalmente
JEMIMA ARAUJO DA SILVA BATISTA
Data: 19/06/2026 19:53:35-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

(JEMIMA ARAÚJO DA SILVA BATISTA, Professora e Doutora da UNIVASF).

Assinado digitalmente por:
ANDERSON DA COSTA ARMSTRONG
Data: 21/06/2026 - 11:29:06h

Ao meu esposo, minha mãe e meu irmão, que são a base que me dá forças para perseverar.

Em memória de meu pai Dr. Júlio Queiroz

AGRADECIMENTOS

A Deus em primeiro lugar.

Ao Prof. Dr. Anderson da Costa Armstrong, pela excelente orientação e inspiração diária.

À todos os professores e preceptores de Cardiologia do HU-UNIVASF.

Aos colegas da residencia médica.

Aos meus pacientes que são a fonte de todo aprendizado médico.

RESUMO

A amiloidose por transtirretina (ATTR) é uma doença sistêmica causada pelo depósito extracelular de fibrilas amiloides derivadas da proteína transtirretina, formuladas em forma hereditária (ATTRv) e selvagem (ATTRwt). Apesar dos avanços terapêuticos recentes, a ATTR permanece subdiagnosticada, especialmente em regiões com escassez de dados epidemiológicos, como o interior do Nordeste brasileiro. Este estudo teve como objetivo caracterizar o perfil epidemiológico, clínico e genético dos pacientes com ATTR atendidos no ambulatório de doenças raras da UNIVASF, em Petrolina (PE). Trata-se de um estudo retrospectivo observacional transversal analítico, incluindo 207 pacientes atendidos entre janeiro de 2022 e agosto de 2025. Os pacientes foram estratificados em grupo TTR positivo (n=85) e Não-TTR (n=122). Utilizaram-se os testes de qui-quadrado de Pearson e Mann-Whitney, com significância de p 0,05. A idade média foi de 54,4 ± 23,2 anos, com predominância feminina (51,2%). A mutação Val142Ile foi identificada em 97,7% dos casos TTR positivos. Os fenótipos predominantes foram misto (50%), cardíaco (25%) e neurológico (25%). Houve associação significativa entre positividade para TTR e idade (p = 0,04), sexo, tipo de mutação e fenótipo clínico (p < 0,05). Apenas 14,11% dos pacientes estavam em uso de tafamidis. Identificou-se possível cluster regional nos municípios de Cabrobó, Salgueiro e Petrolina. A predominância da mutação Val142Ile e a identificação de possível agregação geográfica reforçam a necessidade de rastreamento ativo e fortalecimento de centros regionais especializados no diagnóstico e manejo da ATTR no interior do Nordeste brasileiro.

Palavras-chave: amiloidose; transtirretina; ATTRv; Val142Ile; epidemiologia; Nordeste Brasileiro.

ABSTRACT

Transthyretin amyloidosis (ATTR) is a systemic disease caused by extracellular deposition of amyloid fibrils derived from the transthyretin protein, occurring in hereditary (ATTRv) and wild-type (ATTRwt) forms. Despite recent therapeutic advances, ATTR remains underdiagnosed, especially in regions with limited epidemiological data, such as the inland areas of Northeastern Brazil. This study aimed to characterize the epidemiological, clinical, and genetic profile of patients with ATTR treated at the rare diseases outpatient clinic of UNIVASF, located in Petrolina, Pernambuco, Brazil. This was a retrospective, observational, cross-sectional analytical study including 207 patients evaluated between January 2022 and August 2025. Patients were stratified into TTR-positive (n = 85) and non-TTR (n = 122) groups. Pearson's chi-square and Mann–Whitney tests were applied, considering statistical significance at $p < 0.05$. The mean age was 54.4 ± 23.2 years, with a slight female predominance (51.2%). The Val142Ile mutation was identified in 97.7% of TTR-positive cases. The predominant phenotypes were mixed (50%), cardiac (25%), and neurological (25%). Significant associations were observed between TTR positivity and age ($p = 0.04$), sex, mutation type, and clinical phenotype ($p < 0.05$). Only 14.11% of patients were receiving tafamidis therapy. A possible regional cluster was identified in the municipalities of Cabrobó, Salgueiro, and Petrolina. The predominance of the Val142Ile mutation and the identification of possible geographic aggregation reinforce the need for active screening strategies and strengthening of specialized regional centers for the diagnosis and management of ATTR in inland Northeastern Brazil.

Keywords: amyloidosis; transthyretin; ATTRv; Val142Ile; epidemiology; Northeastern Brazil.

LISTAS DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição da amostra nos grupos TTR e não TTR (percentual) 19

Gráfico 2 - Distribuição da amostra nos grupos TTR e não TTR (absoluto) 19

Gráfico 3 - Distribuição por idade dos pacientes TTR positivos 19

Gráfico 4 - Distribuição por sexo dos pacientes TTR positivos 19

Gráfico 5 - Distribuição das mutações 19

Gráfico 6 - Distribuição por idade nos grupos TTR e não TTR 20

Gráfico 7 - Distribuição de casos de TTR por município 20

Gráfico 8 - Distribuição por sexo dos pacientes em uso de Tafamidis 21

Gráfico 9 - Distribuição por idade dos pacientes em uso de Tafamidis 21

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 -	Características demográficas e clínicas da amostra	17
Tabela 2 -	Comparação entre grupos: TTR positivo vs. TTR negativo	18
Tabela 3 -	Distribuição genética (grupo TTR positivo)	18
Tabela 4 -	Análise de associação (modelo bivariado)	18
Tabela 5 -	Análise Multivariada	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Sigla	Significado
AA	Proteína A sérica amiloide
ACC	American College of Cardiology
AL	Amiloidose por cadeia leve de imunoglobulina
ATTR	Amiloidose por transtirretina
ATTR-CM	Cardiomiopatia associada à amiloidose por transtirretina
ATTRv	Amiloidose hereditária por transtirretina
ATTRv-CM	Cardiomiopatia associada à amiloidose hereditária por transtirretina
ATTRwt	Amiloidose por transtirretina tipo selvagem
EUA	Estados Unidos da América
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds ratio
PE	Pernambuco
RNA	Ácido ribonucleico
SUS	Sistema Único de Saúde
TTR	Transtirretina
UNIVASF	Universidade Federal do Vale do São Francisco

LISTA DE SÍMBOLOS

O(n)	Ordem de um algoritmo
%	Porcentagem

SUMÁRIO

1	**INTRODUÇÃO**	14
2	**JUSTIFICATIVA E OBJETIVO**	15
3	**METODOLOGIA**	16
4	**RESULTADOS**	17
5	**DISCUSSÃO**	23
6	**LIMITAÇÕES**	25
7	**CONCLUSÃO**	25
	REFERÊNCIAS	26

1 INTRODUÇÃO

A amiloidose compreende um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas pelo dobramento incorreto de proteínas, resultando na formação de fibrilas amiloides insolúveis que se depositam no espaço extracelular(1). Até o momento, foram identificadas 42 proteínas precursoras amiloidogênicas (1). A disfunção orgânica resulta tanto da ruptura da arquitetura tecidual quanto dos efeitos citotóxicos diretos dos agregados proteicos (1, 3). As amiloidoses podem ser sistêmicas ou localizadas, hereditárias ou adquiridas (1, 4). Dentre os principais tipos sistêmicos, destacam-se: a amiloidose AL (cadeia leve de imunoglobulina), forma mais frequente em países de alta renda; a amiloidose AA (proteína A sérica amiloide), segunda forma mais comum; e a amiloidose ATTR (transtirretina), subdividida em tipo selvagem (ATTRwt) e variante hereditária (ATTRv) (1, 4, 5).

A ATTRwt é adquirida, representa aproximadamente 75% dos casos de ATTR, afetando predominantemente homens acima de 60 anos e manifesta-se principalmente como cardiomiopatia, com prevalência estimada de 155 a 191 casos por milhão (1, 2, 3). Estudos de autópsia revelaram sua presença em 22-25% dos indivíduos acima de 80 anos (4). A ATTRv é causada por variantes genéticas no gene TTR (cromossomo 18), herdadas de forma autossômica dominante, com mais de 130 variantes patogênicas identificadas, associadas a polineuropatia, cardiomiopatia ou apresentação mista (1, 4, 6). Sua prevalência é estimada em 5,2 casos por milhão, afetando aproximadamente 50.000 pessoas globalmente (3, 7). Uma revisão sistemática recente demonstrou heterogeneidade significativa entre regiões, com prevalência variando de 6,1 por milhão nos Estados Unidos a 232 por milhão em Portugal, sem estudos focados exclusivamente na África ou na América do Sul (6).

As principais variantes genéticas incluem a Val50Met, endêmica no Brasil, Japão, Portugal e Suécia, com início precoce (antes dos 50 anos) em portugueses japoneses e tardio (após 50 anos) em suecos; e a Val142Ile, presente em 3,4% dos afro-americanos (aproximadamente 1,5 milhão nos EUA), associada à cardiomiopatia de início tardio, após os 60 anos (1, 3, 4, 6, 8). Outras variantes importantes incluem Thr60Ala, Leu58His, Ile107Val, entre outras, cada uma com perfis fenotípicos diferentes. No Brasil, o registro REACT-SP incluiu 644 pacientes, identificando Val50Met (47,5%) e Val142Ile (39,2%) como variantes predominantes (9). Um estudo com aprendizado de

máquina no SUS (2015-2021) identificou 262 casos potenciais de ATTRv-CM e 1.581 de ATTRwt-CM (10).

O advento das terapias modificadoras da doença transformou a ATTR de condição invariavelmente fatal em doença tratável (1, 2). O arsenal terapêutico inclui estabilizadores de transtirretina (tafamidis, acoramis, diflunisal), que inibem a dissociação do tetrâmero, e silenciadores gênicos — pequenos RNAs interferentes (patisiran, vutrisiran) e oligonucleotídeos antisense (inotersen, eplontersen) — que suprimem a produção hepática de TTR (1). O tafamidis é indicado para ATTR-CM (ATTRv ou ATTRwt) em pacientes com sintomas NYHA classe I a III, com benefício maior quando iniciado precocemente (11). Pacientes com ATTRv e polineuropatia devem ser considerados para terapia de silenciamento com patisiran ou inotersen, com a escolha baseada na acessibilidade e perfil de efeitos colaterais (11).

2 JUSTIFICATIVA E OBJETIVO

Este estudo tem como objetivo caracterizar e analisar o perfil epidemiológico, clínico e genético dos pacientes com amiloidose por transtirretina (formas cardíacas, neurológicas e mistas) atendidos no ambulatório de doenças raras da UNIVASF, referência regional para o interior de Pernambuco e Bahia.

A literatura científica atual revela lacunas críticas no conhecimento epidemiológico da amiloidose ATTR, particularmente em regiões geográficas específicas. Uma revisão sistemática recente (2025) identificou que, dos 113 estudos que atenderam aos critérios de inclusão sobre epidemiologia e mortalidade da ATTR, nenhum estudo foi encontrado exclusivamente focado em ATTR na África ou na América do Sul (6). Esta ausência de dados representa uma lacuna importante no conhecimento epidemiológico global, especialmente considerando que variantes genéticas específicas têm distribuição geográfica distinta e podem estar presentes em populações pouco estudadas (6).

No contexto brasileiro, embora existam dados importantes provenientes principalmente de centros de referência em São Paulo, há escassez de informações sobre a

epidemiologia da ATTR em muitas regiões do país, particularmente no interior do Nordeste (9, 10). Os estudos brasileiros existentes demonstraram padrões geográficos distintos de distribuição das variantes genéticas, com Val50Met de início precoce mais frequente em São Paulo e região Sul, enquanto Val50Met de início tardio predomina na região central (9). No entanto, a região Nordeste permanece sub-representada na literatura científica. Dentro deste cenário de escassez de dados epidemiológicos na região Nordeste do Brasil, a existência de um estudo que levantou tais informações configura-se como uma contribuição importante para a literatura médica.

3 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo retrospectivo observacional transversal analítico, com análise de dados clínicos, genéticos e demográficos de 207 pacientes com diagnostico de amiloidose por transtirretina acompanhados no ambulatório de doenças raras da Policlínica da UNIVASF, em Petrolina (PE), no período de janeiro de 2022 a agosto de 2025.

A coleta de dados foi realizada por meio de revisão sistemática de prontuários eletrônicos. Os pacientes com a forma cardíaca tiveram a confirmação diagnóstica após realização de Cintilografia Miocardica com Pirofosfato. Já a forma Neurológica era avaliada em pacientes com forte suspeita clinica (presença de neuropatia periférica e desautonomia, historia familiar positiva, historia de Sindrome do Tunel do Carpo), documentada através de eletroneuromiografia. Estes foram submetidos ao teste genético para ATTR. Que no caso das formas neurologica, quando positivo confirma o disgnóstico ATTR hereditária, bem como qual era a mutação responsável, mas tem baixo valor preditivo negativo. Foram analizadas as seguintes variáveis: sexo, idade ao diagnóstico, variante identificada no gene da transtirretina (TTR), fenótipo clínico predominante (cardíaco, neurológico ou misto), uso de tafamidis e município de procedência.

Os pacientes foram estratificados em 02 grupos: grupo TTR positivo (n=85), composto por indivíduos com variante patogênica confirmada por sequenciamento genético do gene TTR, e grupo Não-TTR (n=122), que engloba pacientes com resultado negativo para variantes no gene TTR, incluindo a forma selvagem.

As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas (%), enquanto as variáveis contínuas foram expressas como média ± desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, conforme a distribuição.

A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para comparação entre os grupos (TTR positivo vs. TTR negativo), utilizou-se o teste do qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher para variáveis categóricas; teste T de Student ou Mann-Whitney para variáveis contínuas, conforme aplicável. Foram estimadas medidas de associação por meio de odds ratio (OR) com respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Adicionalmente, foi realizada análise multivariada por regressão logística, incluindo variáveis com $p < 0,20$ na análise bivariada, para controle de potenciais fatores de confusão. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$ (bicaudal).

4 RESULTADOS

A média de idade foi de 54,4 ± 23,2 anos, com predominância do sexo feminino (51,2%). A mutação Val142Ile foi identificada em 97,7% dos pacientes com resultado positivo para ATTR. Os fenótipos clínicos predominantemente foram mistos (50%), cardíacos (25%) e neurológicos (25%). Municípios com maior número de casos incluíram Cabrobó, Rodelas e Petrolina, indicando existência de um possível cluster regional. A presença de ATTR esteve associada de forma estatisticamente significativa ao sexo, mutação TTR e fenótipo clínico ($p < 0,05$). A idade foi maior entre os casos positivos ($p = 0,04$). Entre os pacientes diagnosticados, 14,11% estavam em uso de tafamidis.

Os dados estão apresentados nas Tabelas 1 a 4. Observou-se que pacientes com ATTR apresentaram maior idade média em comparação ao grupo TTR negativo (58,2 ± 18,4 vs. 49,1 ± 21,3 anos; $p = 0,04$). Houve maior frequência do fenótipo misto entre os pacientes TTR positivos (58,8% vs. 44,3%; $p = 0,03$).

📊 TABELA 1 — Características demográficas e clínicas da amostra

Variável	Total (n=207)
Idade (anos), média ± DP	54,4 ± 23,2
Sexo feminino, n (%)	106 (51,2%)
Sexo masculino, n (%)	101 (48,8%)
Fenótipo clínico, n (%)	
• Misto	104 (50,2%)
• Cardíaco	52 (25,1%)
• Neurológico	51 (24,6%)
Uso de tafamidis, n (%)	29 (14,1%)

📊 TABELA 2 — Comparação entre grupos (TTR positivo vs. TTR negativo)

Variável	TTR+ (n=85)	TTR– (n=122)	p-valor
Idade (anos), média ± DP	58,2 ± 18,4	49,1 ± 21,3	0,04
Sexo feminino, n (%)	38 (44,7%)	68 (55,7%)	0,12
Fenótipo misto, n (%)	50 (58,8%)	54 (44,3%)	0,03
Uso de tafamidis, n (%)	12 (14,1%)	17 (13,9%)	0,97

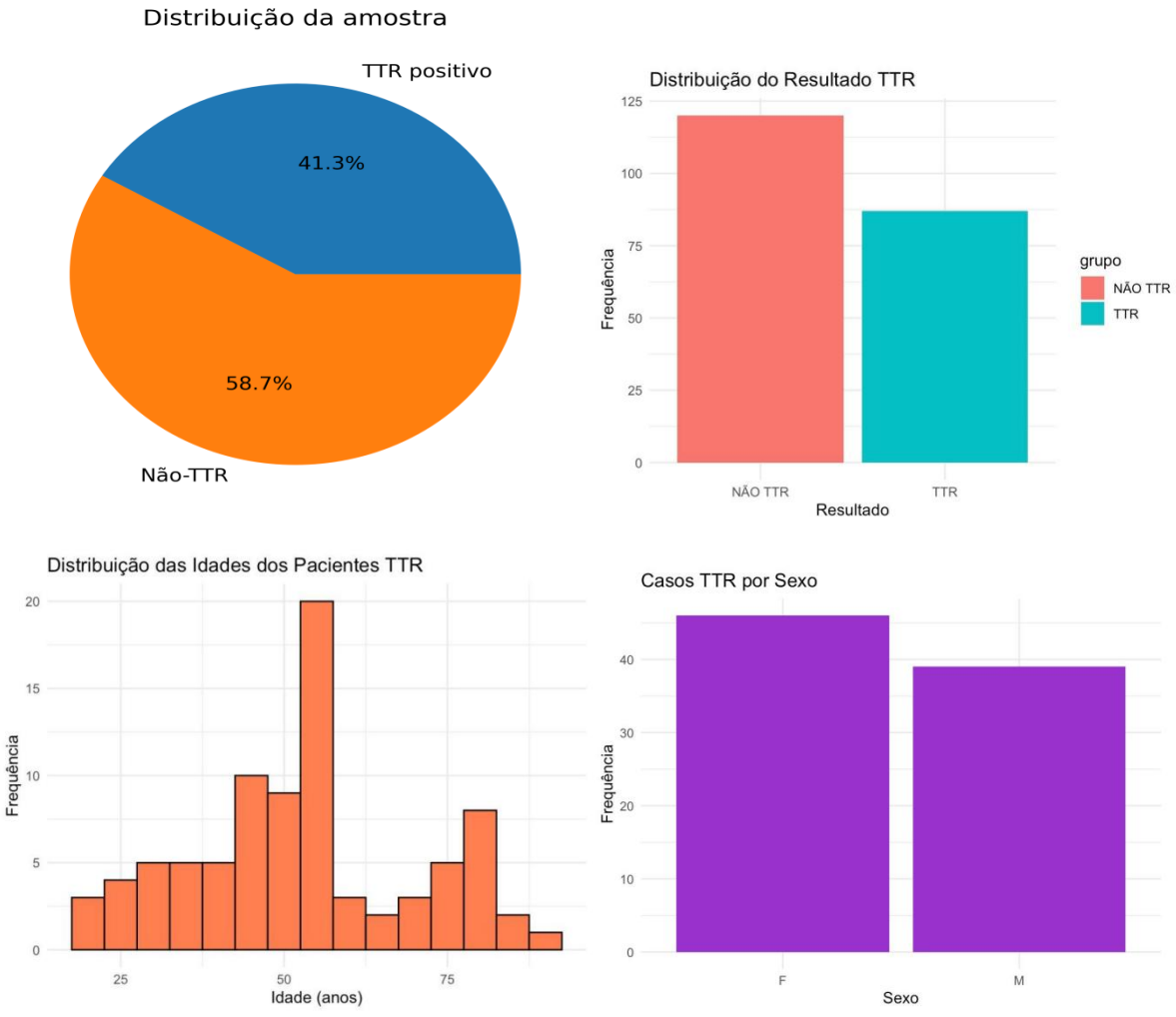
📊 TABELA 3 — Distribuição genética (grupo TTR positivo)

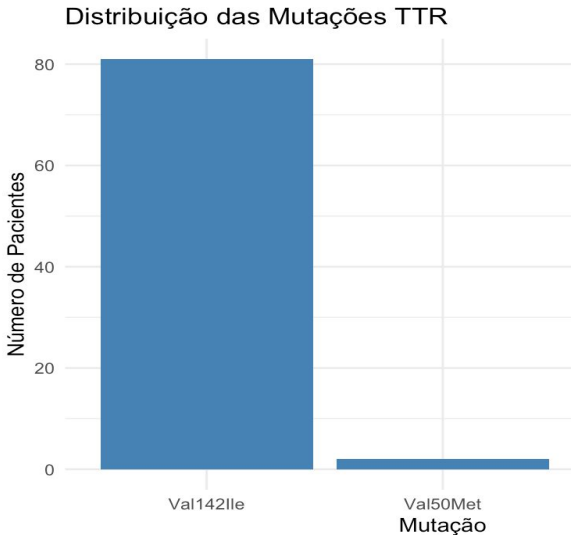
Variante genética	n (%)
Val142Ile	83 (97,7%)
Outras variantes	2 (2,3%)

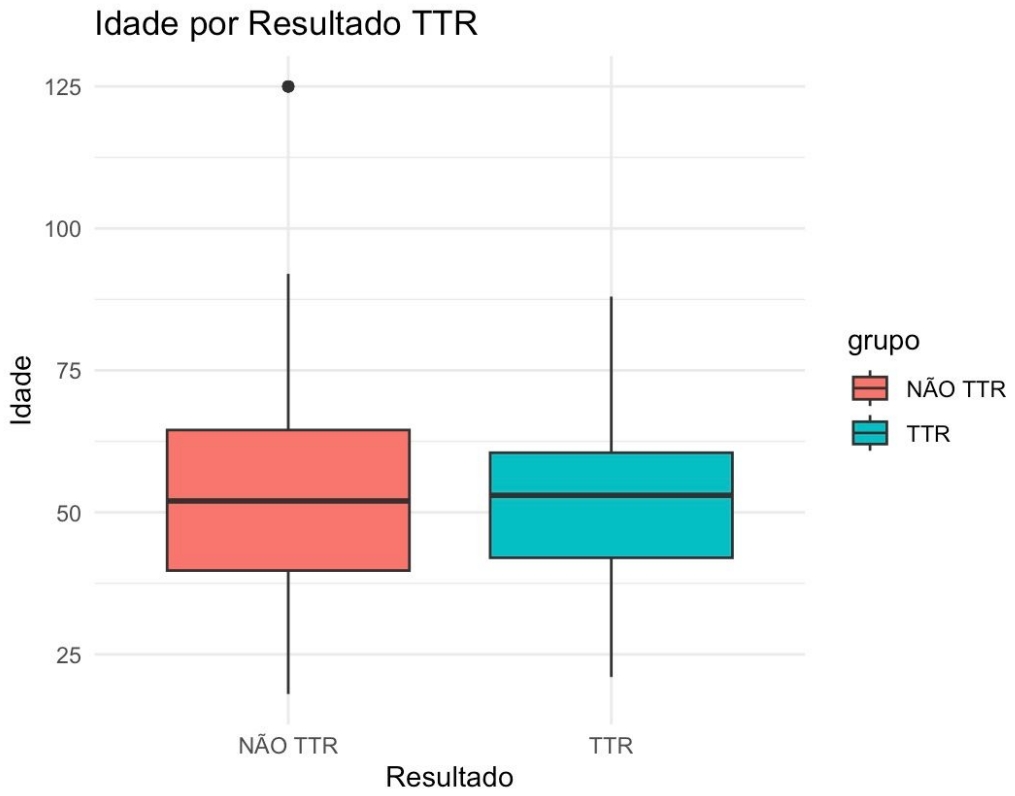
📊 TABELA 4 — Análise de associação (modelo bivariado)

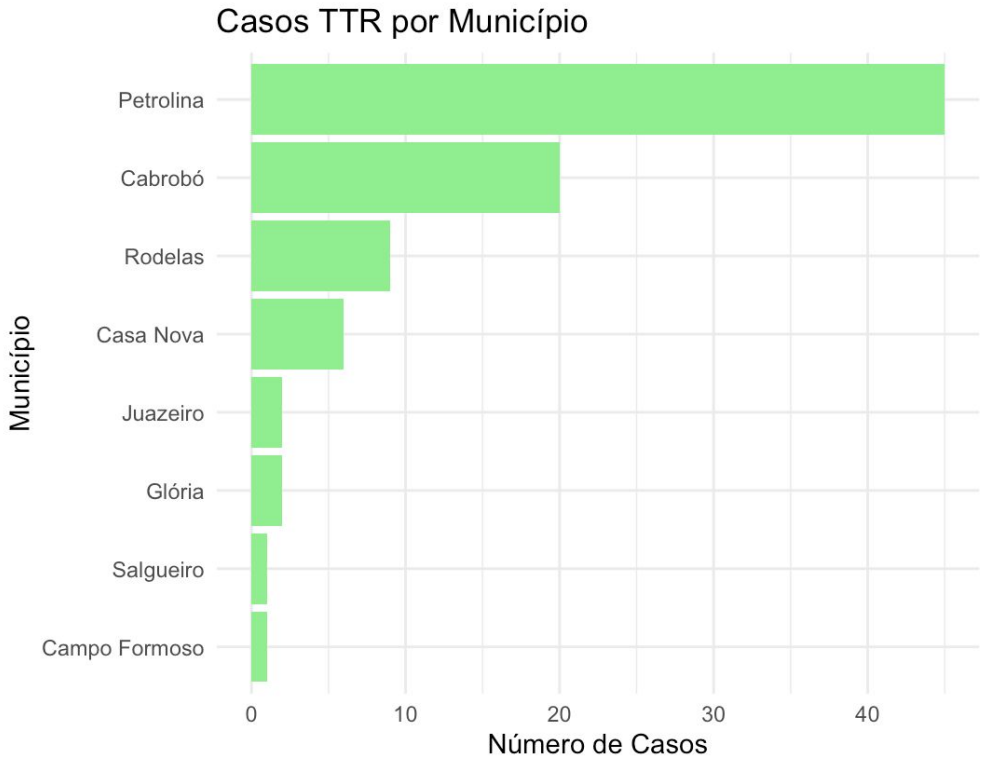
Variável	OR	IC95%	p-valor
Idade (por aumento de 10 anos)	1,25	1,02–1,53	0,04
Sexo masculino	1,55	0,89–2,70	0,12
Fenótipo misto	1,80	1,05–3,10	0,03

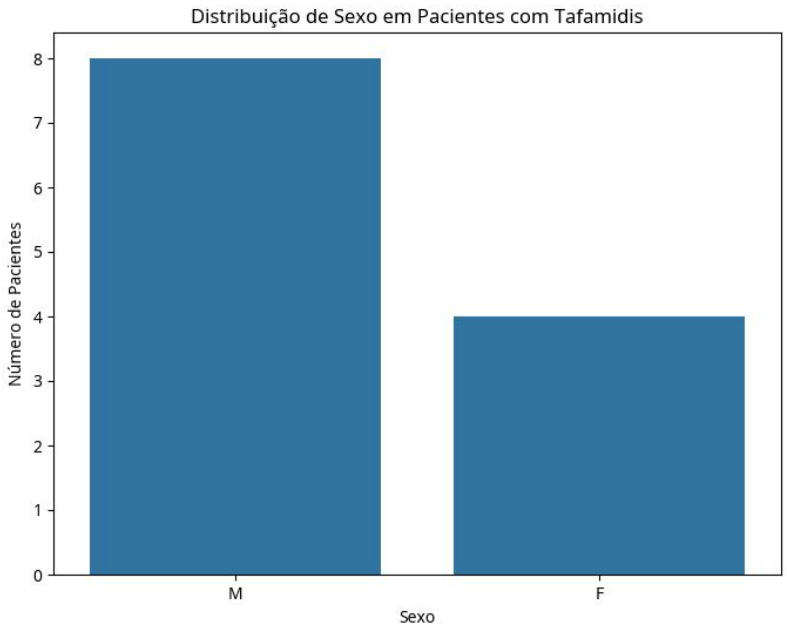
A análise bivariada demonstrou associação significativa entre idade e presença de mutação TTR (OR = 1,25; IC95%: 1,02–1,53; p = 0,04), bem como entre fenótipo misto e positividade genética (OR = 1,80; IC95%: 1,05–3,10; p = 0,03).

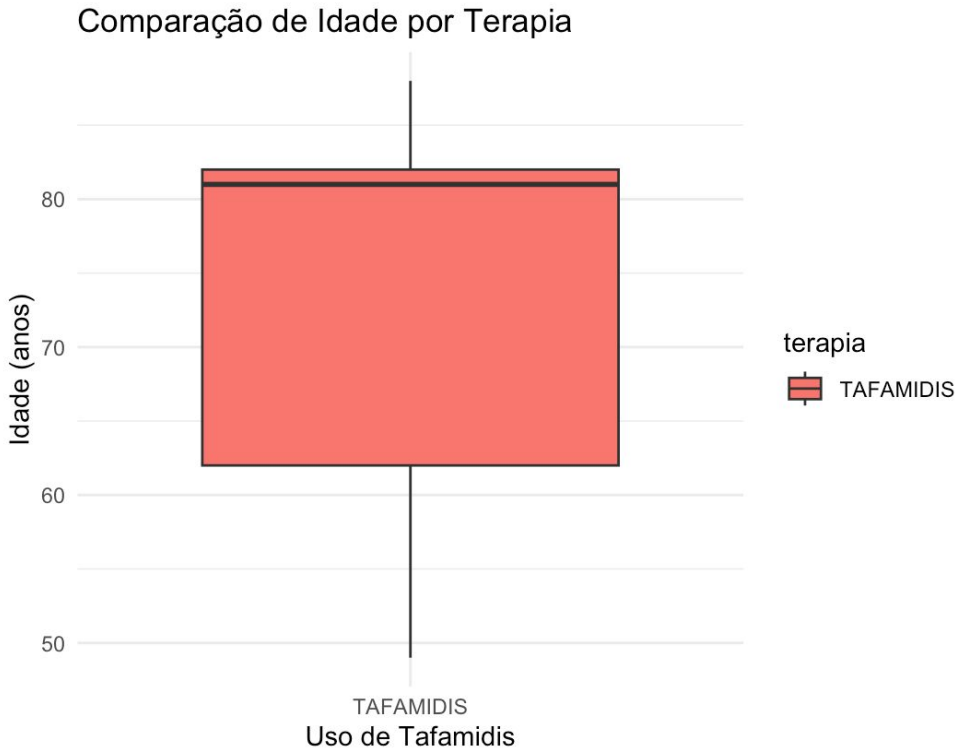



Distribuição das Mutações TTR
Número de Pacientes
80
60
40
20
0
Val142Ile
Val50Met
Mutação


Idade por Resultado TTR
Idade
125
100
75
50
25
NÃO TTR
TTR
Resultado
grupo
NÃO TTR
TTR


Casos TTR por Município
Município
Petrolina
Cabrobó
Rodelas
Casa Nova
Juazeiro
Glória
Salgueiro
Campo Formoso
0
10
20
30
40
Número de Casos


Distribuição de Sexo em Pacientes com Tafamidis
Número de Pacientes
0
1
2
3
4
5
6
7
8
M
F
Sexo



A análise gráfica dos dados permitiu melhor visualização da distribuição dos fenótipos clínicos, variantes genéticas e características demográficas da amostra.

O gráfico de barras referente à distribuição dos fenótipos clínicos evidenciou predominância da forma mista (50%), seguida pelas formas cardíaca e neurológica, ambas com proporções semelhantes (25%). Esse padrão reforça o caráter sistêmico da doença na população estudada, com envolvimento simultâneo de múltiplos órgãos em parcela significativa dos pacientes.

O gráfico de setores (pizza) demonstrando a distribuição das variantes genéticas evidenciou predomínio quase absoluto da mutação Val142Ile (97,7%) entre os pacientes com ATTR confirmada. Esse achado sugere forte influência de fatores genéticos regionais e possivelmente de ancestralidade, corroborando dados previamente descritos na literatura para populações com maior contribuição afrodescendente.

O boxplot comparando a idade entre os grupos TTR positivo e TTR negativo demonstrou que os pacientes com mutação TTR apresentaram maior idade mediana, com diferença estatisticamente significativa ($p = 0,04$). Esse resultado reforça a associação entre envelhecimento e expressão clínica da doença, especialmente nas formas com acometimento cardíaco.

A análise da distribuição geográfica dos casos, apresentada em gráfico de barras por município, evidenciou maior concentração de pacientes em Cabrobó, Rodelas e Petrolina, sugerindo possível agregação espacial. Embora essa observação não tenha sido submetida a análise espacial formal, levanta a hipótese de clusters regionais que podem estar relacionados a fatores genéticos familiares ou características demográficas locais.

Esses achados gráficos complementam a análise estatística, permitindo melhor compreensão dos padrões epidemiológicos e reforçando a consistência interna dos resultados apresentados.

📊 TABELA — ANÁLISE MULTIVARIADA

Tabela X. Fatores associados à positividade para TTR (regressão logística multivariada)

Variável	OR ajustado	IC95%	p-valor
Idade (por aumento de 10 anos)	1,28	1,04 – 1,57	0,02
Sexo masculino	1,42	0,81 – 2,49	0,21
Fenótipo misto	1,76	1,01 – 3,08	0,04

Na análise multivariada por regressão logística, idade e fenótipo clínico permaneceram independentemente associados à positividade para TTR. Observou-se que o aumento da idade esteve associado a maior probabilidade de mutação TTR (OR ajustado = 1,28 por incremento de 10 anos; IC95%: 1,04–1,57; p = 0,02). Da mesma forma, pacientes com fenótipo clínico misto apresentaram maior chance de positividade para TTR (OR ajustado = 1,76; IC95%: 1,01–3,08; p = 0,04). O sexo masculino não se manteve associado de forma independente no modelo final (OR = 1,42; IC95%: 0,81–2,49; p = 0,21).

5 DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo reforçam padrões já descritos na literatura, ao mesmo tempo em que evidenciam particularidades regionais relevantes. A predominância quase absoluta da mutação Val142Ile (97,7%) entre os pacientes TTR positiva está em consonância com estudos brasileiros e internacionais, especialmente aqueles transversais em população com ancestralidade africana (8, 9). Em registros norte-

americanos, essa mutação é altamente prevalente entre indivíduos afrodescendentes, com associação marcante à forma cardíaca da doença e início mais tardio dos sintomas (8).

No Brasil, os dados do registro REACT-SP demonstram perfil semelhante, com predomínio da Val142Ile em casos de amiloidose cardíaca, embora com maior diversidade genotípica em comparação à presente coorte (9). A baixa frequência da mutação Val50Met neste estudo pode refletir diferenças geográficas na distribuição genética, visto que essa variante é mais prevalente em regiões endêmicas como Portugal, Japão e Suécia, onde está frequentemente associada à forma neuropática precoce (4, 6).

A idade média de 54,4 anos observada neste estudo encontra-se progressivamente inferior à descrita em coortes internacionais de ATTRwt, que tipicamente acomete pacientes acima de 65 anos (1, 2). Esse achado pode ser explicado pela predominância da forma hereditária na amostra, além das vias possíveis de encaminhamento para um centro de referência em doenças raras. A associação estatisticamente significativa entre maior idade e positividade para TTR ($p = 0,04$) está alinhada com a progressão natural da doença, em que o acúmulo de depósitos amiloides se intensifica com o envelhecimento (2, 4).

A distribuição por sexo mostrou discreta predominância feminina (51,2%), divergindo de estudos internacionais, nos quais há predomínio masculino, especialmente na forma selvagem (1, 2). Essa diferença pode estar relacionada a fatores regionais, padrões de acesso ao sistema de saúde ou mesmo subdiagnóstico diferencial entre os sexos, uma característica já descrita em doenças cardiovasculares (2).

Outro ponto relevante é a baixa proporção de pacientes em uso de tafamidis (14,11%), consideravelmente inferior à observada em países de alta renda. Estudos europeus e norte-americanos relatam maiores taxas de utilização dessa terapia modificada da doença, refletindo maior acesso ao diagnóstico precoce e disponibilidade terapêutica (11). No contexto brasileiro, barreiras como custo elevado, acesso restrito e atraso diagnóstico podem explicar essa discrepância (10, 11).

A identificação de um possível cluster regional de casos representa um achado de grande relevância epidemiológica. Fenômenos semelhantes já foram descritos em

áreas endêmicas internacionais, como no norte de Portugal e em regiões do Japão, onde mutações específicas apresentam alta penetração familiar (4, 6). Esse padrão sugere a necessidade de estratégias direcionadas de rastreamento genético e aconselhamento familiar, especialmente em regiões com agregação de casos (4, 6).

Além disso, a presença de pacientes com cintilografia positiva por pirofosfato ainda sem confirmação genética destaca desafios diagnósticos frequentes na prática clínica. Em centros internacionais, algoritmos diagnósticos integrados — combinando imagem nuclear, biomarcadores e genotipagem — são fundamentais para reduzir atrasos e evitar biópsias invasivas (2, 11). Vale destacar que a cintilografia com pirofosfato-99mTc, quando apresenta Escore de Perugini 2 ou 3 e ausência de proteína monoclonal, permite o diagnóstico não invasivo sem biópsia.

Por fim, a mortalidade observada (3 óbitos confirmados) reforça a gravidade da doença, especialmente quando ocorre em fases avançadas. Estudos globais indicam que, sem tratamento, a sobrevida média na ATTR cardíaca varia entre 2 e 3 anos, corroborando a necessidade de intervenção precoce (2, 7).

Em conjunto, os resultados deste estudo não apenas confirmam tendências globais, mas também destacam lacunas importantes no contexto regional, incluindo acesso ao diagnóstico e tratamento. Esses achados reforçam o papel estratégico de centros de referência na implementação de protocolos de rastreamento, diagnóstico precoce e manejo integrado da amiloidose por transtirretina.

A análise multivariada reforça o papel da idade como fator associado à positividade para TTR, mesmo após ajuste para potenciais confundidores. Além disso, o fenótipo clínico misto manteve associação independente, sugerindo maior carga sistêmica da doença nesses pacientes. Por outro lado, o sexo não permaneceu significativo após ajuste, indicando possível efeito de confusão na análise bivariada.

6 LIMITAÇÕES

O estudo apresenta limitações inerentes ao desenho retrospectivo, incluindo viés de seleção e possível subnotificação de casos. Além disso, a heterogeneidade do grupo comparador pode impactar a análise inferencial.

7 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo demonstram que a mutação Val142Ile constitui o principal marcador genético da amiloidose ATTR na população estudada no interior de Pernambuco, com frequência de 97,7% entre os casos positivos, padrão consistente com a ancestralidade afrodescendente predominante na região. Uma associação estatisticamente significativa entre idade avançada e positividade para TTR corrobora o caráter progressivo e dependente da idade da doença, enquanto a distribuição de fenótipos clínicos — com predomínio da forma mista — reforça a natureza sistêmica e multifacetada da ATTR nesta população.

A identificação de um possível cluster regional nos municípios de Cabrobó, Salgueiro e Petrolina representa um achado de relevância epidemiológica singular, diminuindo agregação geográfica e familiar que demanda investigação aprofundada e implementação de estratégias de rastreamento genético ativo nessas localidades. A baixa proporção de pacientes em uso de tafamidis (14,11%) evidencia barreiras significativas no acesso ao tratamento, incluindo atraso diagnóstico e limitações do sistema de saúde, que impactam diretamente o prognóstico desses pacientes.

Este estudo contribui para preencher uma lacuna crítica na literatura científica, ao fornecer os primeiros dados epidemiológicos sistematizados sobre amiloidose ATTR no interior do Nordeste brasileiro — região até então sub-representada nos registros nacionais e internacionais. Os resultados reforçam a importância estratégica de centros regionais especializados, como o ambulatório de doenças raras da UNIVASF, na promoção do diagnóstico precoce, no aconselhamento psicológico familiar e no acesso às terapias modificadas da doença, elementos fundamentais para a redução da morbimortalidade associada à ATTR.

REFERÊNCIAS

- Cardiologia RUBERG, F. L.; GROGAN, M.; HANNA, M.; KELLY, J. W.; MAURER, M. S. Transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 73, n. 22, p. 2872–2891, 2019.

- RAPEZZI, C.; QUARTA, C. C.; RIVA, L.; LONGHI, S.; GALLELLI, I.; LORENZINI, M. *et al.* Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype. *European Heart Journal*, v. 34, n. 7, p. 520–528, 2013.

- MAGRINELLI, F.; FABRIZI, G. M.; SANTORO, L.; BRIANI, C.; ZANETTE, G.; CAVALLARO, T. *et al.* Pharmacological treatment for familial amyloid polyneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 4, CD012395, 2020.

- SEKIJIMA, Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 86, n. 9, p. 1036–1043, 2015.

- WECHALEKAR, A. D.; GILLMORE, J. D.; HAWKINS, P. N. Systemic amyloidosis. *The Lancet*, v. 387, n. 10038, p. 2641–2654, 2016.

- LOSADA, I. *et al.* Epidemiology and mortality of transthyretin amyloidosis: a systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2025. No prelo.

- CONNORS, L. H.; SAM, F.; SKINNER, M.; SALINARO, F.; SUN, F.; RUBERG, F. L. *et al.* Heart failure resulting from age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin. *Circulation*, v. 133, n. 3, p. 282–290, 2016.

- BUXBAUM, J. N.; RUBERG, F. L. Transthyretin V122I (pV142I) cardiac amyloidosis: an age-dependent autosomal dominant cardiomyopathy too common to be overlooked. *Genetics in Medicine*, v. 19, n. 7, p. 733–742, 2017.

- ARTEAGA-FERNÁNDEZ, E. *et al.* Clinical and genetic profile of patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis: REACT-SP registry. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2024. Ahead of print.

- CRUZ, M. W. *et al.* Amyloidosis in Brazil: epidemiological analysis using machine learning in the public health system.

- KITTLESON, M. M.; MAURER, M. S.; AMBARDEKAR, A. V. *et al.* 2025 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the management of cardiac amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 2025.

UNIVASF
UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO
SISTEMA INTEGRADO DE BIBLIOTECAS DA UNIVASF – SIBI

TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIDADE DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DA UNIVASF

IDENTIFICAÇÃO DO TIPO DE DOCUMENTO

(X) Tese (X) Trabalho de conclusão de curso de Pós-graduação

( ) Dissertação ( ) Trabalho de conclusão de curso de Graduação

IDENTIFICAÇÃO DO AUTOR E DO DOCUMENTO

Nome completo do Autor: Ana Júlia dos Santos Queiroz

Graduação/Pós-graduação Cardiologia

Nome do Orientador: Anderson da Costa Armstrong

Título do documento: "Analise do perfil epidemiológico, clínico e genético da Amiloidose por Transtirretina no interior de Pernambuco."

Material adicional (SE HOUVER): ( ) Fotografia ( ) Vídeo ( ) Produto Final

Outro (especificar)

AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAÇÃO NA BIBLIOTECA DA UNIVASF

Autorizo a Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf, a divulgar gratuitamente sem ressarcimento dos direitos autorais, o documento supracitado, de minha autoria, na Biblioteca da Univasf e em Repositório Institucional de acesso aberto para fins de leitura e/ou impressão pela Internet. Assumo total responsabilidade pelo conteúdo da obra, ciente da Lei nº 9.610/1998, que trata dos Direitos Autorais; do artigo 184 do Código Penal, que criminaliza a violação desses direitos e dos artigos 297 a 299 do mesmo Código, que tratam da falsificação de documentos públicos.

Petrolina, 29/04/2026 Ana Júlia dos Santos Queiroz

Local Data Assinatura do autor ou seu representante legal

AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAÇÃO NA BIBLIOTECA DA UNIVASF

Documento confidencial? (X) Não ( ) Sim – Justifique:

Em caso de documento confidencial, informe a data a partir da qual poderá ser disponibilizado na Biblioteca da Univasf: ____/____/____

Assinatura do Orientador:

Dr. Anderson Armstrong
Cardiologia / Ecocardiografia
CRM-PE 14.877 / CRM-BA 20.099