

Avaliação do Strain do Átrio Esquerdo na Amiloidose Hereditária: Uma Revisão Sistemática

Left Atrial Strain Assessment in Hereditary Amyloidosis: A Systematic Review

Laura de Abreu Alves Cardoso,¹  Raniere Oliveira da Silva,¹  Rafael de Oliveira Cardoso,²  Maria Amelia Bulhões Hatem,¹ Roque Aras¹ 

Universidade Federal da Bahia,¹ Salvador, BA – Brasil

Policlínica Regional,² Simões Filho, BA – Brasil

Resumo

Fundamento: A amiloidose hereditária por transtirretina (ATTRv) é uma doença genética causada pela deposição extracelular de fibrilas amiloides derivadas da transtirretina plasmática nos tecidos, após a perda de sua estrutura tetramérica, afetando o coração e o sistema nervoso.

Objetivo: O presente estudo visou avaliar a função do átrio esquerdo na ATTRv e discutir sua relevância como ferramenta para a detecção precoce do acometimento cardíaco, bem como seu valor prognóstico.

Métodos: Trata-se de uma revisão sistemática da literatura realizada de acordo com as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) e registrada no PROSPERO (CRD42051116316). As seguintes bases de dados foram pesquisadas: Embase, PubMed, Scopus e LILACS, incluindo estudos publicados entre janeiro de 2010 e agosto de 2025. Os termos MeSH utilizados incluíram “cardiac amyloidosis” (amiloidose cardíaca), “transthyretin amyloidosis” (amiloidose por transtirretina), “ATTR,” “echocardiography” (ecocardiografia), “strain” e “left atrium” (átrio esquerdo).

Resultados: Foram incluídos 9 estudos, totalizando 1.290 pacientes com amiloidose. A avaliação da função do átrio esquerdo demonstrou uma redução progressiva no strain do átrio esquerdo, particularmente no strain de reservatório, medido pelo strain longitudinal atrial de pico (PALS), ao longo do espectro clínico da ATTRv, da seguinte forma: portadores assintomáticos (PALS 23%–30%), fenótipo neuropático (PALS 20%–25%) e cardiomiopatia amiloide (PALS 8%–15%).

Conclusão: A presente revisão sistemática demonstra que a disfunção do strain do átrio esquerdo é um achado consistente em pacientes com ATTRv, incluindo portadores e indivíduos com polineuropatia isolada. A redução do PALS e o aumento da rigidez atrial surgem como parâmetros promissores para a detecção precoce do acometimento cardíaco, com potencial valor prognóstico. Esses achados devem ser interpretados com cautela devido ao desenho observacional dos estudos incluídos. São necessários estudos adicionais com amostras maiores.

Palavras-chave: Amiloidose; Função do Átrio Esquerdo; Neuropatias Amiloides Familiares.

Abstract

Background: Hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv) is a genetic disorder caused by extracellular deposition of amyloid fibrils derived from plasma transthyretin in tissues following loss of its tetrameric structure, affecting the heart and nervous system.

Objective: This study aimed to assess left atrial function in ATTRv and to discuss its relevance as a tool for early detection of cardiac involvement, as well as its prognostic value.

Methods: This systematic literature review was conducted in accordance with PRISMA guidelines and registered in PROSPERO (CRD42051116316). The following databases were searched: Embase, PubMed, Scopus, and LILACS, including studies published between January 2010 and August 2025. MeSH terms used included “cardiac amyloidosis,” “transthyretin amyloidosis,” “ATTR,” “echocardiography,” “strain,” and “left atrium.”

Results: Nine studies were included, comprising a total of 1,290 patients with amyloidosis. Assessment of left atrial function demonstrated a progressive reduction in left atrial strain, particularly reservoir strain, measured by peak atrial longitudinal strain (PALS), across the clinical spectrum of ATTRv, as follows: unaffected carriers (PALS 23%–30%), neuropathic phenotype (PALS 20%–25%), and amyloid cardiomyopathy (PALS 8%–15%).

Conclusion: This systematic review demonstrates that left atrial strain dysfunction is a consistent finding in patients with ATTRv, including carriers and individuals with isolated polyneuropathy. Reduced PALS and increased atrial stiffness emerge as promising parameters for early detection of

Correspondência: Laura de Abreu Alves Cardoso •

Universidade Federal da Bahia – R. Dr. Augusto Viana, s/n. CEP: 40110-060, Canela, Salvador, BA – Brasil

E-mail: lauradeabreuvalves@hotmail.com

Manuscrito recebido em 25/05/2026; revisado em 02/06/2026; aprovado em 06/07/2026.

Editor responsável pela revisão: Marcelo Tavares

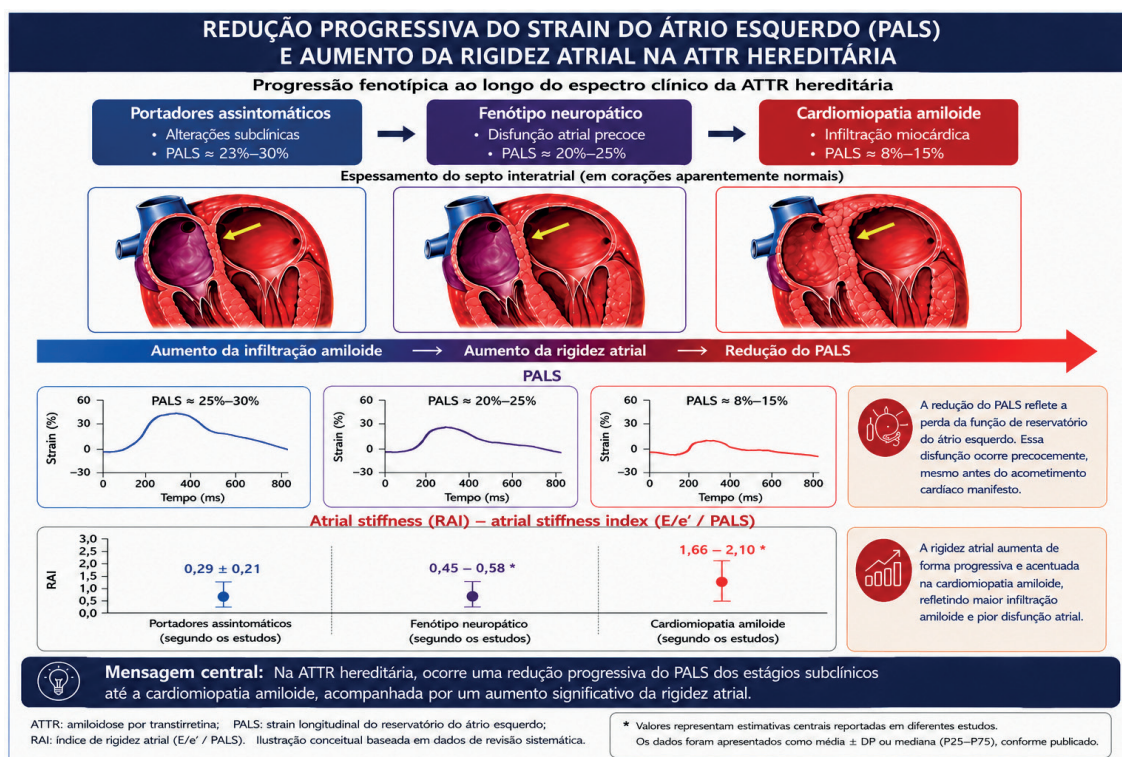
DOI: <https://doi.org/10.36660/abcimg.20260079>

cardiac involvement, with potential prognostic value. These findings should be interpreted with caution due to the observational design of the included studies. Further studies with larger sample sizes are needed.

Keywords: Amyloidosis; Left Atrial Function; Familial Amyloid Neuropathies.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Figura Central: Avaliação do Strain do Átrio Esquerdo na Amiloidose Hereditária: Uma Revisão Sistemática



Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2026;39(3):e20260079

Redução progressiva do strain do átrio esquerdo (PALS) e aumento da rigidez atrial ao longo do espectro clínico da ATTR hereditária. Ilustração conceitual baseada em achados da revisão sistemática. ATTR: amiloidose por transtirretina; PALS: strain longitudinal atrial de pico; RAI: índice de rigidez atrial (E/e' dividido por PALS).

Introdução

A amiloidose é uma doença caracterizada pela deposição anormal de fibrilas amiloides, que afeta principalmente o coração e o sistema nervoso. Pode decorrer de cadeias leves de imunoglobulina, transtirretina variante ou transtirretina do tipo selvagem.¹⁻⁴ Na amiloidose hereditária por transtirretina (ATTRv), a proteína transtirretina mutante, que possui estrutura tetramérica, perde sua estabilidade e dobra incorretamente, formando agregados fibrilares que se depositam em vários órgãos, particularmente nos sistemas nervosos periférico e autonômico (fenótipo de polineuropatia) e nas câmaras cardíacas (fenótipo de cardiomiopatia) ou em ambos (fenótipo misto).^{3,5,6} O diagnóstico e o tratamento dessa doença potencialmente grave e subdiagnosticada avançaram significativamente nos últimos anos, destacando a necessidade de identificação precoce do acometimento cardíaco em indivíduos portadores

de variantes patogênicas.^{2,7,8} A ecocardiografia com speckle-tracking tem demonstrado um papel importante no diagnóstico da amiloidose cardíaca por meio da avaliação do strain, particularmente ao identificar o padrão de preservação apical (*apical sparing*), caracterizado pela contratilidade preservada do segmento apical e maior comprometimento dos segmentos basais do ventrículo esquerdo.⁹⁻¹¹ A avaliação da função atrial por speckle-tracking surgiu como uma ferramenta de diagnóstico precoce na amiloidose hereditária.¹²

O átrio esquerdo desempenha três funções fundamentais: atua como reservatório, serve como conduto e exerce um papel contrátil (bomba).¹² Bandera et al. definiram o strain de reservatório, ou strain longitudinal atrial de pico (PALS, do inglês *peak atrial longitudinal strain*), como a capacidade do átrio de se expandir durante a sístole ventricular, cujo valor máximo ocorre no início do enchimento ventricular esquerdo. O strain

de contração (função de bomba) representa o encurtamento atrial, com valor máximo no início da contração atrial (em indivíduos em ritmo sinusal), enquanto o strain de conduto reflete o esvaziamento diastólico precoce e é calculado como a diferença entre o strain de reservatório e o de contração.^{13,14} A rigidez do átrio esquerdo é calculada como a razão entre E/e' e o strain de reservatório.^{13,15,16} Segundo Pathan et al., os valores de referência normais para o strain de reservatório, de conduto e de contração são 39,4% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 38,0%–40,8%), 23,0% (IC 95%: 20,7%–25,2%) e 17,4% (IC 95%: 16,0%–19,0%), respectivamente.¹² Os valores normais de rigidez atrial apresentam média de $0,21 \pm 0,1$.¹⁷

A presente revisão visou identificar alterações no strain do átrio esquerdo avaliado por ecocardiografia com speckle-tracking em pacientes com ATTRv e discutir sua relevância para a detecção precoce do acometimento cardíaco, bem como seu valor prognóstico (Figura Central).

Métodos

Uma revisão sistemática foi realizada de acordo com um protocolo pré-especificado registrado no PROSPERO e relatada em conformidade com as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Figura 1).

Critérios de seleção

Critérios de inclusão

Foram incluídos estudos observacionais originais (transversais, caso-controle e de coorte) que avaliaram a função do átrio esquerdo em indivíduos com ATTRv. A busca restringiu-se a estudos publicados em português e inglês.

Critérios de exclusão

Foram excluídos estudos duplicados, relatos de caso e séries de casos com menos de 10 pacientes. Adicionalmente, foram excluídos estudos publicados em outros idiomas, aqueles focados em amiloidose de cadeia leve de imunoglobulina e aqueles que avaliaram o strain do átrio esquerdo em cardiopatias não relacionadas à ATTRv.

Estratégia de busca

Foi realizada uma busca abrangente e sistemática nas bases de dados eletrônicas Embase, PubMed, Scopus e LILACS, abrangendo o período de janeiro de 2010 a agosto de 2025. As estratégias de busca (ou seja, palavras-chave específicas e termos MeSH utilizados) estão detalhadas no Material Suplementar.

Análise dos estudos

Dois autores revisaram, de forma independente, os títulos e resumos dos artigos e selecionaram os estudos compatíveis com os critérios de inclusão. Posteriormente, a elegibilidade final foi determinada por meio da revisão do texto completo. Qualquer divergência foi resolvida mediante consulta a um terceiro autor.

Os dados dos artigos incluídos foram extraídos utilizando um formulário de coleta de dados, abrangendo desenho

do estudo, ano de publicação, metodologia, características demográficas, tamanho da amostra e desfechos clínicos. Em estudos com populações heterogêneas, foram extraídos apenas os dados referentes a pacientes com ATTRv. O PALS, também denominado strain de reservatório, foi analisado em todos os estudos. Também foram avaliados o strain de conduto, o strain de contração e a rigidez atrial esquerda, quando disponíveis.

Avaliação do risco de viés e análise estatística

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada independentemente por dois revisores utilizando a Escala de Newcastle–Ottawa (NOS), adaptada para aplicação em estudos observacionais com diferentes desenhos, incluindo estudos de coorte, caso-controle e transversais. Embora amplamente utilizada, reconhece-se que a NOS apresenta limitações ao avaliar estudos sem grupo controle.

A escala está estruturada em três domínios principais: seleção dos participantes, comparabilidade dos grupos e avaliação dos desfechos. Uma pontuação total foi calculada para cada estudo, permitindo classificar a qualidade metodológica (risco de viés) como baixa, moderada ou alta. Divergências entre os revisores foram resolvidas por consenso.

Resultados

A estratégia de busca identificou 309 estudos potencialmente relevantes. Após a remoção de duplicatas, restaram 217 estudos, que foram triados com base no título e no resumo; posteriormente, artigos relevantes foram selecionados para análise do texto completo. Foram avaliados 18 artigos em texto completo, dos quais 9 foram excluídos com base nos critérios predefinidos. Consequentemente, 9 estudos foram incluídos na revisão sistemática.

Um total de 1.290 indivíduos com amiloidose foi incluído na análise. A busca foi concluída em agosto de 2025. Os estudos incluídos foram realizados na Itália ($n = 5$), Inglaterra ($n = 1$), México ($n = 1$), Estados Unidos ($n = 1$) e Suécia ($n = 1$) e publicados entre 2016 e 2024. Os estudos analisados incluíram pacientes com amiloidose hereditária categorizados em três grupos: portadores assintomáticos, pacientes com polineuropatia e pacientes com amiloidose cardíaca. O tamanho das amostras variou de 21 a 241 indivíduos com a variante genética.

Todos os estudos utilizaram equipamentos de ultrassonografia (GE; Esaote; Philips Medical) com software dedicado para a avaliação do átrio esquerdo por meio de ecocardiografia com speckle-tracking. A maioria dos estudos relatou a coleta de dados referentes a pelo menos uma das três fases funcionais do átrio esquerdo (PALS, conduto e contração), bem como à rigidez atrial, quando disponível (Tabela 1).

Os desfechos foram relatados como média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil para os parâmetros de strain (PALS, conduto, contração, rigidez atrial), em vez de proporções de indivíduos classificados com valores anormais com base em pontos de corte validados.

Em todos os estudos incluídos, observou-se uma redução no strain do átrio esquerdo, com magnitudes diversas de acordo com o fenótipo clínico (Figura 2). Essa alteração estava presente não apenas em pacientes com amiloidose cardíaca, mas

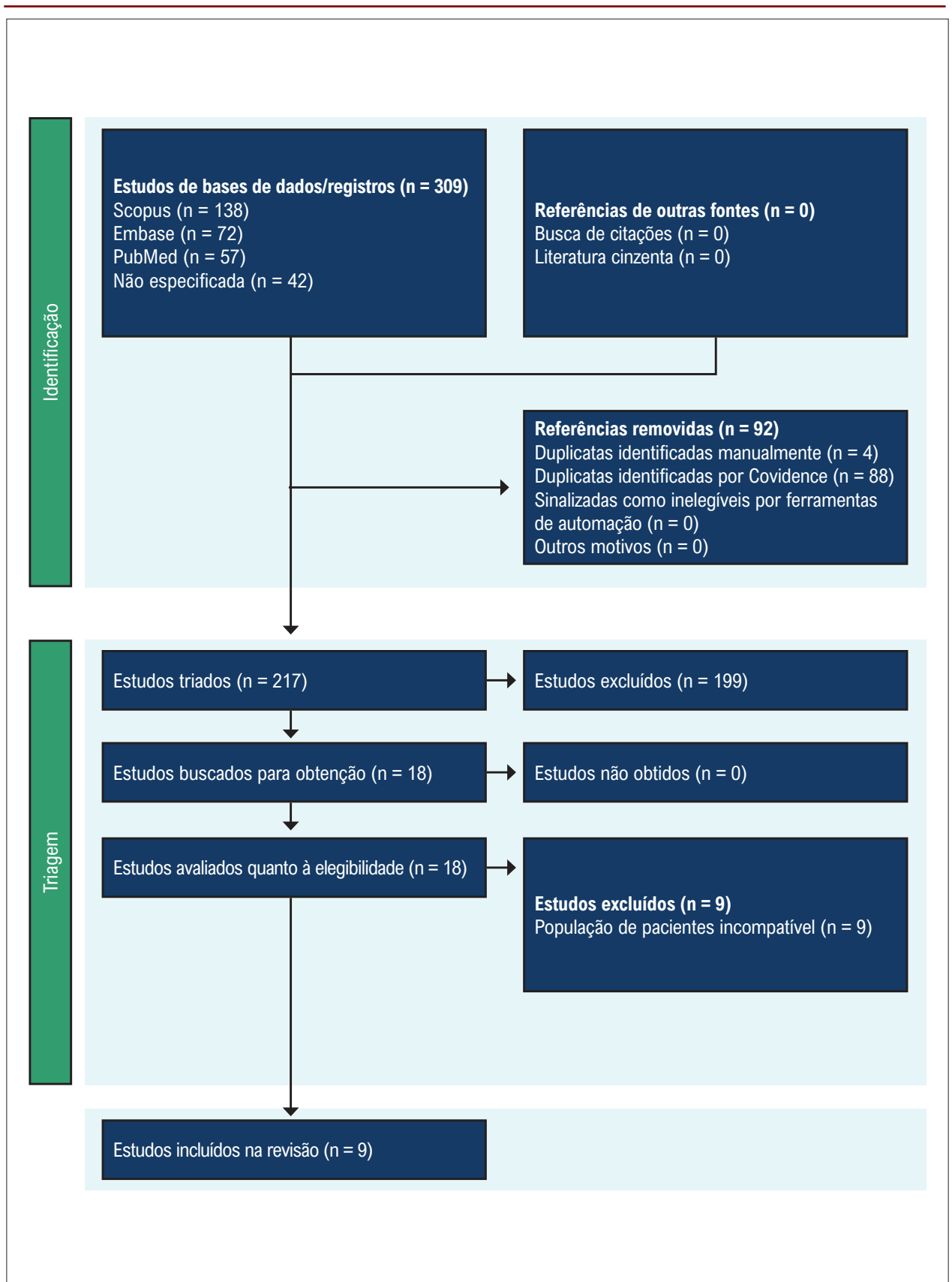


Figura 1 – Fluxograma da revisão sistemática da literatura

Tabela 1 – Resumo do desenho dos estudos, resultados e conclusões

Estudo	Método	Desfecho	Resultados	Conclusões
Velazquez et al., 2020 ²¹	Estudo transversal em uma coorte. Objetivo: Determinar se o strain é um bom preditor de acometimento cardíaco sugestivo de deposição de amiloide no coração. População: 30 participantes com ATTRv sem acometimento cardíaco conhecido.	PALS	PALS diminuiu de 34% para 30% ($p = 0,03$).	O strain ecocardiográfico pode detectar anormalidades precoces em pacientes com acometimento cardíaco por ATTRv, sugerindo potencial valor prognóstico.
Bandera et al., 2022 ¹³	Transversal. Objetivo: Avaliar a rigidez e a mecânica do AE utilizando ecocardiografia com speckle-tracking e analisar a associação entre parâmetros funcionais atriais e desfechos clínicos. População: Pacientes com AC-ATTR. N = 906 participantes (551 ATTRwt; 355 ATTRv – 241 V122I; 93 T60A e 21 outros).	PALS, strain de conduto, strain de contração, rigidez atrial	PALS (%): T60A 11,4% (7,0%–15,7%); V122I 8,0% (5,3%–10,9%), $p < 0,05$ (T60A vs. V122I). Strain de conduto (%): T60A 7,0% (4,7%–10,0%); V122I 6,1% (4,2%–8,2%), $p = \text{NS}$. Strain de contração (%): T60A 5,0% (2,8%–8,4%); V122I 3,1% (1,6%–5,0%), $p < 0,05$. Rigidez atrial: T60A 1,67 (0,87–2,70); V122I 2,12 (1,34–3,29), $p < 0,001$.	PALS mais baixo no grupo V122I em comparação com ATTRwt e T60A; maior rigidez do AE no grupo V122I; ambos associados a pior prognóstico.
de Gregorio et al., 2016 ²²	Transversal. Objetivo: Avaliar e comparar características distintas do tamanho e da função do AE em pacientes com AC-ATTR e CMH. População: 32 pacientes (16 com AC-ATTR e 16 com CMH) e 15 controles saudáveis.	PALS e strain de contração	PALS (%): $14,1 \pm 4,7$, $p < 0,001$ (comparação entre AC-ATTR, CMH e controles). Strain de contração (%): $10,92 \pm 0,56$, $p < 0,01$.	PALS significativamente reduzido em AC-ATTR vs. CMH e controles; também reduzido em CMH vs. controles. PALS $< 19\%$ em 94% dos casos de ATTR-CA vs. 31% de CMH e nenhum dos controles ($p < 0,001$). A curva ROC sugeriu pontos de corte de PALS $\leq 19\%$ e contração $\leq 11,1\%$.
Di Bella et al., 2016 ²³	Estudo caso-controle. Objetivo: Analisar a função atrial em pacientes com e sem deposição de amiloide atrial. População: Pacientes com polineuropatia amiloidótica familiar (relacionada à TTR) sem doença cardíaca. 50 participantes: 28 pacientes e 22 controles.	PALS, strain de conduto, strain de contração	PALS: Grupo com RTG atrial ($n = 14$) $22,8\% \pm 13\%$, $p = 0,002$; sem RTG atrial ($n = 14$) $59,6\% \pm 33,1\%$, $p = 0,001$; controles $47,4\% \pm 16,4\%$. Strain de conduto: RTG $10,2\% \pm 6,2\%$, $p = 0,01$; sem RTG $30,2\% \pm 22,4\%$, $p < 0,0001$; controles $26,3\% \pm 11,9\%$. Strain de contração: RTG $12,6\% \pm 7,8\%$, $p = 0,001$; sem RTG $26,2\% \pm 15\%$, $p = 0,01$.	Ponto de corte PALS $\leq 40,9\%$: sensibilidade 100%, especificidade 71,6% (AUC 0,91). Presença de remodelamento e disfunção do AE; útil para estratificação clínica e prognóstica.
Di Lisi et al., 2023 ¹⁵	Transversal. Objetivo: Analisar diferenças ecocardiográficas e de speckle-tracking entre portadores, pacientes com neuropatia e pacientes com AC. População: 31 pacientes com variante da TTR.	PALS e rigidez atrial	PALS: grupo A $9,8\% \pm 3$; grupo B $23,63\% \pm 11,2$ ($p = 0,005$); grupo C $23,64\% \pm 10,06$. Rigidez atrial: grupo A $1,6 \pm 0,30$; grupo B $0,58 \pm 0,2$; grupo C $0,29 \pm 0,21$.	O monitoramento do PALS e da rigidez pode ajudar a identificar a progressão da doença.

Di Lisi et al., 2024 ¹⁶	Estudo experimental não randomizado. Objetivo: Avaliar os efeitos do patisiran na função cardíaca utilizando speckle-tracking. População: Pacientes com ATTRv (grupo A n = 7; grupo B n = 14).	PALS e rigidez atrial	PALS: grupo A 12% ± 6%; grupo B 24,65% ± 11,35%. Rigidez atrial: grupo A 2 ± 1; grupo B 0,45 ± 0,43.	Speckle-tracking útil para diagnóstico precoce e monitoramento; são necessários estudos maiores.
Henein et al., 2018 ¹⁹	Transversal. Objetivo: Avaliar a função do AE na ATTRv e comparar com CMH e controles.	Strain de reservatório, conduto e contração	PALS: 24 ± 7 vs. 29 ± 10 (controles), p = 0,015. Conduto: 11,0 ± 0,6 vs. 11,4 ± 0,6, p = 0,005. Contração: 11,4 ± 0,5 vs. 11,7 ± 0,6, p = 0,025.	Função do AE reduzida independentemente da espessura do ventrículo esquerdo; útil para triagem precoce e predição de risco arritmico.
Nochioka et al., 2017 ¹⁸	Transversal. Objetivo: Caracterizar a função do AE na AC e determinar os mecanismos.	PALS, strain de conduto, strain de contração	PALS 20,1 ± 13,9; múltiplos parâmetros de strain comprometidos; sem diferenças significativas nos valores de p.	Função do AE reduzida associada a pior sobrevida; ATTRwt com pior prognóstico.
Trimarchi et al., 2023 ²⁴	Transversal. Objetivo: Comparar AC-ATTRwt vs. AC-ATTRv.	PALS, strain de conduto, strain de contração	PALS: 9,7 ± 3,7 vs. 17,6 ± 7,5 (p = 0,004). Conduto: 17,6 ± 2,3 vs. 18 ± 3,5 (p = 0,8). Contração: 12,5 ± 3,1 vs. 110 ± 4,7 (p < 0,0001).	Ecocardiografia avançada diferencia o acometimento atrial e ventricular entre os subtipos.

AC: amiloidose cardíaca; AC-ATTR: amiloidose cardíaca por transtirretina; AE: átrio esquerdo; ATTRv: amiloidose hereditária por transtirretina; ATTRwt: amiloidose por transtirretina do tipo selvagem; AUC: área sob a curva característica de operação do receptor; CMH: cardiomiopatia hipertrófica; NS: não significativo; PALS: strain longitudinal atrial de pico; ROC: curva característica de operação do receptor; RTG: realce tardio pelo gadolínio; TTR: transtirretina.

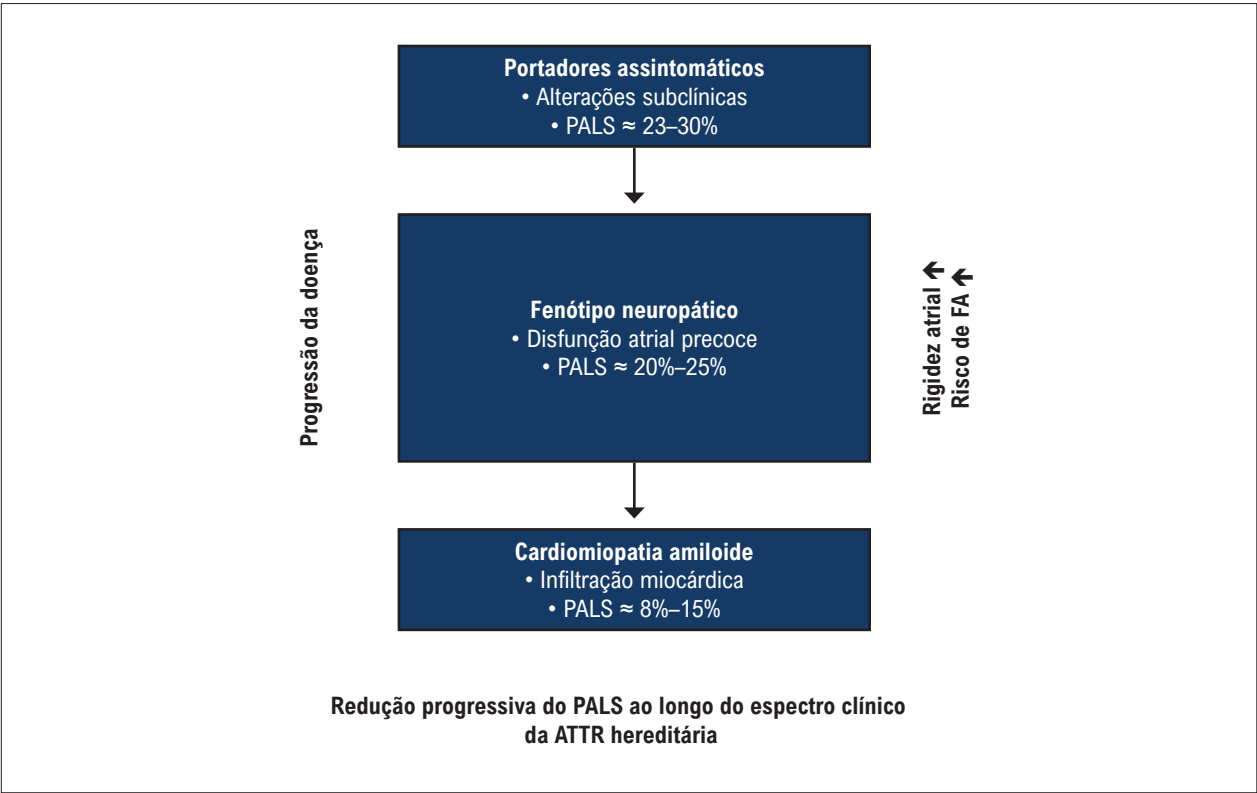


Figura 2 – Progressão da disfunção atrial na ATTRv. ATTR: amiloidose por transtirretina; FA: fibrilação atrial; PALS: strain longitudinal atrial de pico.

Artigo Original

também em portadores e em pacientes com polineuropatia sem comprometimento cardíaco manifesto. Embora a alta frequência desse achado sugira que a disfunção atrial seja comum na ATTRv, não foi possível estimar sua prevalência, uma vez que os estudos incluídos relataram principalmente valores médios ou diferenças entre grupos, em vez de proporções de indivíduos afetados.

Portadores assintomáticos

Os resultados mostraram que portadores assintomáticos apresentavam valores de PALS discretamente reduzidos,¹⁸⁻²⁰ em consonância com os achados de Velazquez et al.,²¹ que estudaram 30 indivíduos (PALS 30%; $p = 0,03$). Em 2023, Di Lisi et al.¹⁵ publicaram um estudo para identificar sinais precoces de acometimento cardíaco em diferentes grupos de amiloidose hereditária. No grupo C de Di Lisi et al.¹⁵ (portadores), os valores de PALS estavam reduzidos em 11 indivíduos ($23,64\% \pm 10,06\%$), enquanto a rigidez atrial média estava acima da faixa de normalidade ($0,29 \pm 0,21$).

Pacientes com polineuropatia isolada

Em pacientes com polineuropatia, os resultados mostraram uma redução significativa da função do átrio esquerdo, mesmo na ausência de comprometimento cardíaco manifesto. O grupo B do estudo de Di Lisi et al.¹⁵ (apenas polineuropatia) apresentou valores reduzidos de PALS ($23,63\% \pm 11,2\%$; $p = 0,005$; grupo A vs. grupo B) e rigidez atrial aumentada ($0,58 \pm 0,2$). Em 2024, Di Lisi et al.¹⁶ publicaram um estudo avaliando os efeitos do patisiran na função cardíaca. Na avaliação basal (T0), o grupo com neuropatia ($n = 14$) apresentou PALS reduzido ($24,65\% \pm 11,35\%$) e rigidez atrial elevada ($0,45 \pm 0,43$).²² No estudo de Di Bella et al.,²³ 28 pacientes foram avaliados utilizando tanto ecocardiografia quanto ressonância magnética cardíaca (RMC). O realce tardio pelo gadolínio (RTG) na RMC foi utilizado para avaliar a deposição de amiloide atrial, enquanto o strain por ecocardiografia foi empregado para quantificar a deformação do átrio esquerdo. Os valores de PALS foram significativamente menores no grupo com RTG atrial ($n = 14$) em comparação com o grupo sem RTG ($n = 14$) ($22,8\% \pm 13\%$ vs. $59,6\% \pm 33,1\%$; $p = 0,002$ e $p = 0,001$, respectivamente).

As outras fases da função atrial também estavam mais comprometidas no grupo com RTG do que no grupo sem RTG. O strain de conduto foi significativamente menor no grupo com RTG em comparação com o grupo sem RTG ($10,2\% \pm 6,2\%$ vs. $30,2\% \pm 22,4\%$; $p = 0,01$ e $p < 0,0001$, respectivamente). De modo semelhante, o strain de contração (strain global pré-onda A) foi reduzido no grupo com RTG em comparação com o grupo sem RTG ($12,6\% \pm 7,8\%$ vs. $26,2\% \pm 15\%$; $p = 0,001$ e $p = 0,01$, respectivamente). De modo geral, a função do átrio esquerdo foi significativamente reduzida nos pacientes com RTG atrial em comparação àqueles sem RTG.

Amiloidose cardíaca

Pacientes com amiloidose cardíaca manifesta apresentaram as reduções mais acentuadas no PALS. No estudo de Bandera et al.,¹³ indivíduos com a mutação V122I apresentaram valores de PALS mais baixos ($8,0\%$ [$5,3\%$ – $10,9\%$]) em comparação com aqueles portadores da mutação T60A ($11,4\%$ [$7,0\%$ –

$15,7\%$]; $p < 0,05$). Outros parâmetros da função atrial também estavam consistentemente reduzidos. O strain de conduto foi de $7,0\%$ ($4,7\%$ – $10,0\%$) no grupo T60A e $6,1\%$ ($4,2\%$ – $8,2\%$) no grupo V122I ($p = \text{NS}$), enquanto o strain de contração foi de $5,0\%$ ($2,8\%$ – $8,4\%$) no grupo T60A e $3,1\%$ ($1,6\%$ – $5,0\%$) no grupo V122I ($p < 0,05$). Adicionalmente, a rigidez atrial foi significativamente maior ($2,12$ vs. $1,67$; $p < 0,001$).

De forma semelhante, o grupo A (comprometimento cardíaco) no estudo de Di Lisi et al.¹⁵ apresentou PALS reduzido ($9,8\% \pm 3\%$) e rigidez atrial aumentada ($1,6 \pm 0,30$) em 7 indivíduos. Achados comparáveis foram relatados no grupo com amiloidose cardíaca na avaliação basal (T0, $n = 7$) por Di Lisi et al.,¹⁶ com PALS de $12\% \pm 6\%$ e rigidez atrial de 2 ± 1 .

Henein et al.¹⁹ avaliaram 46 pacientes com ATTRv confirmada por biópsia abdominal e teste genético (predominantemente V30M). Desses, 32 apresentavam espessura da parede do ventrículo esquerdo > 12 mm (classificada como “hipertrofia amiloide”) e 14 apresentavam espessura de parede ≤ 12 mm. O valor médio de PALS foi de $24\% \pm 7\%$ ($p = 0,015$). Adicionalmente, parâmetros derivados do strain de conduto e de contração também estavam reduzidos em comparação com controles saudáveis. O strain de conduto (LASRe) foi de $-1,0 \pm 0,6$ no grupo ATTR versus $-1,4 \pm 0,6$ nos controles ($p = 0,005$), e o strain de contração (LASRa) foi de $-1,4 \pm 0,5$ versus $-1,7 \pm 0,6$ ($p = 0,025$), respectivamente.

Nochioka et al.¹⁸ demonstraram que todos os parâmetros derivados da avaliação da função do átrio esquerdo por speckle-tracking estavam acentuadamente comprometidos em 29 pacientes com amiloidose cardíaca. O PALS foi de $20,1\% \pm 13,9\%$ ($p = 0,47$). A taxa de strain longitudinal de pico (LSR) foi de $0,88 \pm 0,54$ ($p = 0,12$) e a fração de esvaziamento total foi de $45,7\% \pm 16,8\%$ ($p = 0,73$). Os parâmetros da função de conduto incluíram a taxa de strain longitudinal (LSR) inicial de $-0,81 \pm 0,53$ ($p = 0,13$) e a fração de esvaziamento passivo de $23,6\% \pm 11,3$ ($p = 0,16$). Os parâmetros da função contrátil incluíram a LSR tardia de $-0,95 \pm 0,91$ ($p = 0,28$) e a fração de esvaziamento ativo de $31,8\% \pm 16,9\%$ ($p = 0,16$).

Trimarchi et al.²⁴ relataram reduções nas três fases da função atrial em 20 pacientes com amiloidose cardíaca: PALS de $17,6\% \pm 7,5\%$ ($p = 0,004$), strain de conduto de $-8 \pm 3,5$ ($p = 0,8$) e strain de contração de $-10 \pm 4,7$ ($p < 0,0001$).

De Gregorio et al.²² avaliaram o tamanho e a função do átrio esquerdo em 16 pacientes com amiloidose cardíaca por transtirretina, 16 com cardiomiopatia hipertrófica (CMH) e 15 controles. O PALS médio estava significativamente reduzido nos pacientes com amiloidose cardíaca por transtirretina ($14,1\% \pm 4,7\%$) em comparação com os grupos CMH (19% – 20%) e controle (39% – 40%) ($p < 0,001$), demonstrando bom desempenho diagnóstico para diferenciar essas condições (ponto de corte para PALS $\leq 19\%$). De forma semelhante, o strain de contração também estava reduzido ($-0,92 \pm 0,56$; $p < 0,01$).

A rigidez atrial surgiu como um importante marcador prognóstico. Bandera et al.¹³ identificaram a rigidez atrial como um preditor independente de mortalidade

(hazard ratio 1,23; IC 95% 1,03–1,49; $p = 0,029$). Outros estudos confirmaram sua associação com o grau de comprometimento atrial e com a alteração das funções de reservatório, conduto e contração.

Valores mais baixos de PALS e maior rigidez atrial foram consistentemente associados a menor sobrevida, maior dilatação atrial e maior risco de arritmias atriais. Além disso, dados longitudinais sugerem que essas alterações podem preceder as manifestações clínicas de insuficiência cardíaca, corroborando seu papel como ferramentas de triagem precoce.

Embora tenham sido identificados múltiplos estudos que avaliaram o strain atrial na ATTRv, não foi realizada uma metanálise formal devido à heterogeneidade substancial nos aspectos clínicos (diferentes fenótipos), metodológicos (diferentes softwares e protocolos de aquisição) e estatísticos ($I^2 > 90\%$ em análises exploratórias). Ademais, a variabilidade na apresentação dos dados (média $\pm$ desvio-padrão vs. mediana e intervalo interquartil ou proporções baseadas em pontos de corte) limitou a comparabilidade direta. Portanto,

realizou-se uma síntese narrativa e tabular, destacando tendências consistentes, particularmente a redução progressiva do PALS e o aumento da rigidez atrial ao longo do espectro da doença.

Análise do risco de viés

De acordo com a metodologia descrita, o risco de viés foi avaliado utilizando a escala NOS (Figura 3). Apenas dois dos nove estudos incluídos foram classificados como de alta qualidade metodológica, caracterizados por maiores tamanhos amostrais e análise multivariada robusta (Bandera et al.¹³ e Nochioka et al.¹⁸), enquanto os demais estudos foram classificados como tendo qualidade moderada.

As principais limitações estiveram relacionadas a tamanhos de amostra pequenos (Trimarchi et al.,²⁴ Henein et al.,¹⁹ de Gregorio et al.,²² Di Lisi et al.¹⁵ e Di Bella et al.²³), falta de ajuste para potenciais fatores de confusão (Henein et al.,¹⁹ Di Bella et al.²³ e Trimarchi et al.²⁴) e heterogeneidade metodológica.

Esses achados destacam a necessidade de estudos prospectivos com maior rigor metodológico para consolidar

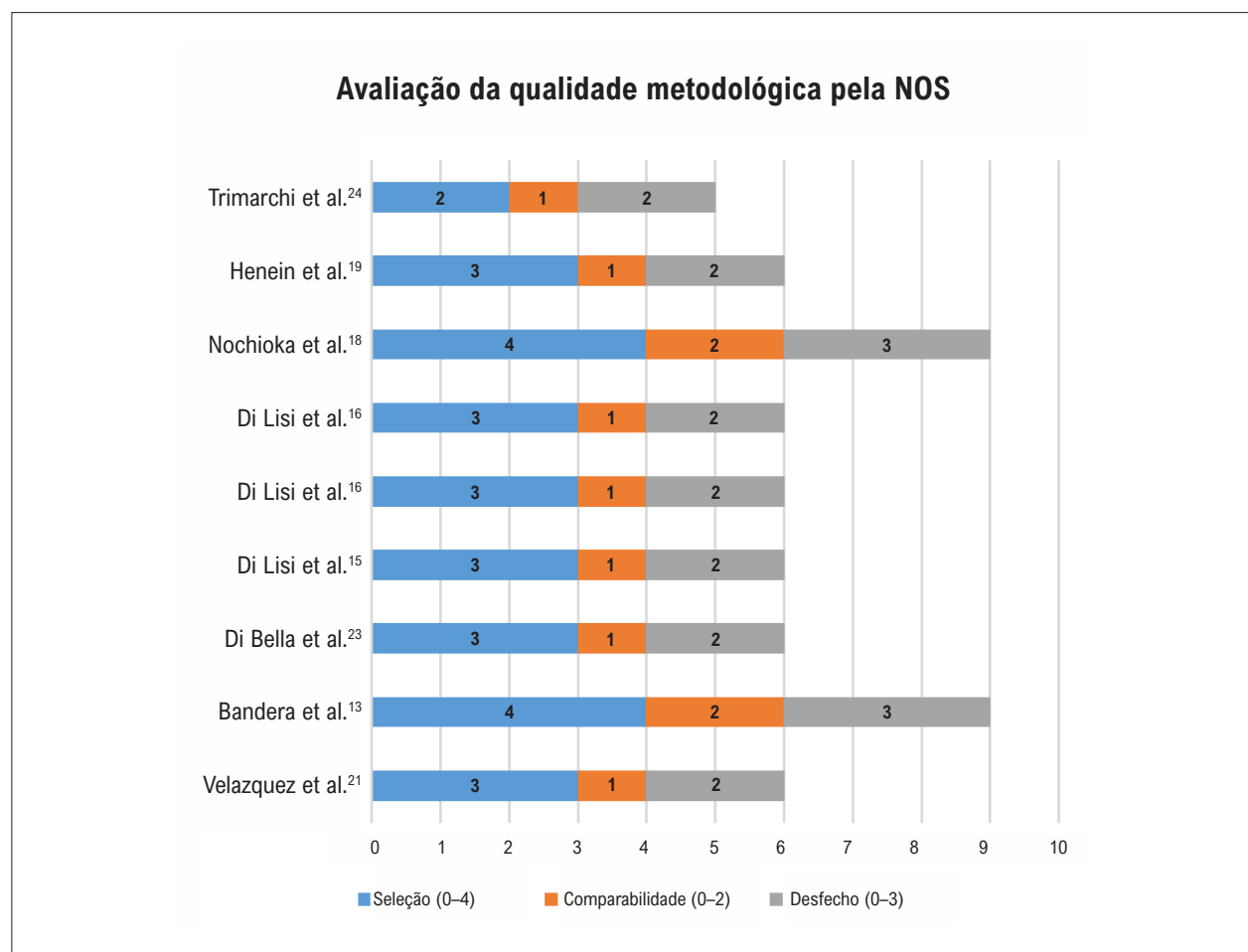


Figura 3 – Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos pela NOS, considerando os domínios de seleção, comparabilidade e desfecho. A maioria dos estudos apresentou qualidade metodológica moderada, e dois estudos foram classificados como de alta qualidade.

o papel prognóstico do strain atrial na ATTRv. Uma descrição detalhada da avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, incluindo as pontuações individuais dos domínios da escala NOS, é fornecida no Material Suplementar.

Discussão

Na presente revisão sistemática, a disfunção do átrio esquerdo foi observada de forma consistente nos diferentes estágios da ATTRv, incluindo portadores assintomáticos, pacientes com polineuropatia isolada e aqueles com cardiomiopatia manifesta. Nos estudos analisados, o PALS apresentou redução em comparação com os valores de referência descritos em indivíduos saudáveis. Essa alteração associou-se a pior prognóstico, aumento da rigidez atrial e dilatação progressiva do átrio esquerdo.

A deposição de fibrilas amiloides nos átrios e ventrículos tem sido objeto de estudos crescentes. Acredita-se que a deterioração da função atrial possa ocorrer precocemente devido ao comprometimento da mecânica atrial secundário à deposição de fibrilas, e não apenas como consequência da disfunção ventricular e do comprometimento diastólico.

A amiloidose cardíaca caracteriza-se histologicamente por extensa infiltração amiloide nos átrios, levando à perda da arquitetura normal, remodelamento vascular e aumento da deposição de colágeno subendocárdico, o que se traduz em um aumento significativo da rigidez atrial. Essa rigidez anormal está associada à redução das funções de reservatório e contrátil. Aproximadamente um terço dos pacientes pode apresentar ausência de contração atrial, apesar da presença de ritmo sinusal no eletrocardiograma — um fenômeno conhecido como dissociação eletromecânica atrial. Esse achado, descrito por Bandera et al.,¹³ associa-se a um risco tromboembólico comparável ao observado em pacientes com fibrilação atrial, sugerindo que a avaliação do strain atrial pode desempenhar um papel fundamental na estratificação de risco cardioembólico e até mesmo embasar a indicação de anticoagulação em pacientes sem fibrilação atrial sustentada.

Outro achado importante da revisão foi o papel prognóstico do strain atrial. Akintoye et al.²⁰ demonstraram que reduções progressivas no PALS e na função de contração atrial estão associadas a um maior risco de mortalidade e de hospitalização por insuficiência cardíaca. De forma consistente, Bandera et al.¹³ identificaram a rigidez atrial como um preditor independente de mortalidade, mesmo após ajuste para biomarcadores e variáveis clínicas, reforçando o papel do strain atrial como uma ferramenta prognóstica robusta.

A complexidade da amiloidose cardíaca permanece um desafio na cardiologia. A ATTRv é uma condição genética que pode levar à cardiomiopatia restritiva, envolvendo mutações no gene da transtirretina localizado no cromossomo 18q12.1, com múltiplas variantes, diferentes graus de penetrância, expressividade variável e fatores ambientais que interagem na manifestação da doença. Algumas mutações estão predominantemente associadas à polineuropatia, como a V30M, enquanto outras, como a V122I, associam-se mais frequentemente à cardiomiopatia ou a fenótipos mistos.

Com a crescente disponibilidade de testes genéticos, a história natural dos portadores assintomáticos de mutação

no gene TTR mudou, havendo maior ênfase na detecção do acometimento cardíaco subclínico por meio de modalidades de imagem como RMC, cintilografia óssea com pirofosfato e ecocardiografia com speckle-tracking. O estudo de Aceves Velázquez et al.²¹ demonstrou que mesmo portadores assintomáticos podem apresentar redução do PALS e aumento progressivo da rigidez atrial ao longo do tempo, mesmo na ausência de disfunção ventricular, corroborando o papel do strain atrial como marcador precoce de infiltração amiloide.

De Gregorio et al.²² relataram uma redução do PALS e do strain contrátil em pacientes com amiloidose cardíaca em comparação com controles e indivíduos com CMH, independentemente do volume do átrio esquerdo e da fração de ejeção ventricular. Esses achados são consistentes com os de Nochioka et al.¹⁸, que demonstraram comprometimento dos componentes de conduto e de contração em diferentes etiologias de amiloidose cardíaca. Assim, a disfunção atrial na ATTRv reflete não apenas o aumento das pressões de enchimento e a fisiologia ventricular restritiva, mas também a falência atrial intrínseca relacionada à infiltração amiloide.

No estudo de Di Lisi et al.,¹⁵ observou-se uma piora progressiva da disfunção atrial (PALS e rigidez) ao longo do espectro clínico, desde portadores assintomáticos até pacientes com polineuropatia e cardiomiopatia, reforçando a importância da avaliação precoce nesses grupos. Os autores sugerem que os portadores sejam monitorados por ecocardiografia até 10 anos antes da idade prevista para a manifestação clínica, com a finalidade de detectar alterações precoces. Vale ressaltar que Di Bella et al.²³ propuseram um ponto de corte de PALS $\leq 40,9\%$ para o diagnóstico de amiloidose atrial, com sensibilidade de 100% e especificidade de 71,6% (AUC 0,91), sugerindo um valor diagnóstico adicional para esse parâmetro.

Mais recentemente, além de seu papel diagnóstico, o strain atrial também tem sido investigado como parâmetro para monitoramento terapêutico. Di Lisi et al.¹⁶ relataram melhora significativa nos parâmetros de deformação atrial em pacientes tratados com patisiran, corroborando seu papel na avaliação da resposta a terapias modificadoras da doença.

O estudo de Henein et al.¹⁹ demonstrou que pacientes com ATTRv, aumento da espessura septal e fibrilas fragmentadas apresentaram maior risco de arritmias, sugerindo que a avaliação da função atrial pode contribuir não apenas para a detecção precoce e o prognóstico, mas também para a estratificação do risco arritmico e para a definição do momento ideal para o início da terapia antiarrítmica.

Limitações

Algumas limitações inerentes à presente revisão sistemática devem ser consideradas. Primeiramente, a predominância de estudos observacionais, frequentemente unicêntricos e com amostras pequenas, limita a generalização dos achados.

Em segundo lugar, identificou-se heterogeneidade metodológica significativa entre os estudos incluídos, incluindo diferenças nos protocolos de aquisição ecocardiográfica, taxas de quadros por segundo, softwares de speckle-tracking e definições dos parâmetros de strain atrial.

Ademais, a inclusão de populações em diferentes estágios do espectro da doença — desde portadores assintomáticos e fenótipos predominantemente neuropáticos até pacientes com amiloidose cardíaca estabelecida — proporcionou uma visão abrangente, porém não permitiu a realização de uma metanálise quantitativa formal.

Conclusão

A presente revisão sistemática demonstra que a disfunção do átrio esquerdo, avaliada por ecocardiografia com speckle-tracking, é um achado consistente em pacientes com ATTRv. As evidências disponíveis sugerem que o strain do átrio esquerdo é útil não apenas em pacientes com amiloidose cardíaca estabelecida, mas também em portadores assintomáticos e indivíduos com polineuropatia isolada, permitindo a detecção precoce do acometimento cardíaco subclínico.

A rigidez atrial, associada ao comprometimento das funções de reservatório, conduto e contração, emerge como um marcador prognóstico independente nessa população. Portanto, a incorporação do strain do átrio esquerdo ao acompanhamento clínico de rotina pode facilitar o diagnóstico oportuno do acometimento cardíaco e permitir a implementação mais precoce de estratégias terapêuticas que têm melhorado significativamente os desfechos clínicos e o prognóstico na amiloidose hereditária.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Cardoso LAA, Hatem MAB, Aras R; obtenção de dados: Cardoso LAA, Silva RO; análise e interpretação dos dados: Cardoso LAA, Hatem MAB, Cardoso RO, Silva RO; análise estatística: Cardoso LAA, Cardoso RO, Silva RO; redação do manuscrito: Cardoso LAA, Hatem MAB, Cardoso RO, Aras R; revisão crítica do

manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Hatem MAB, Aras R.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Laura de Abreu Alves Cardoso, pelo Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

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

Uso de Inteligência Artificial

Durante a preparação deste trabalho, o(s) autor(es) usaram ChatGPT para auxiliar na tradução, na criação de figuras e na correção gramatical. Após o uso desta ferramenta/serviço, o(s) autor(es) revisaram e editaram o conteúdo conforme necessário e assumem total responsabilidade pelo conteúdo do artigo publicado.

Disponibilidade de Dados

Os conteúdos subjacentes ao texto da pesquisa estão contidos no manuscrito.

Referências

1. Gopal DM, Ruberg FL, Siddiqi OK. Impact of Genetic Testing in Transthyretin (ATTR) Cardiac Amyloidosis. *Curr Heart Fail Rep*. 2019;16(5):180-8. doi: 10.1007/s11897-019-00436-z.
2. Huntjens PR, Zhang KW, Soyama Y, Kampaloti M, Lenihan DJ, Gorcsan J 3rd. Prognostic Utility of Echocardiographic Atrial and Ventricular Strain Imaging in Patients with Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(8):1508-19. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.01.016.
3. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2872-91. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.003.
4. Picken MM. The Pathology of Amyloidosis in Classification: A Review. *Acta Haematol*. 2020;143(4):322-34. doi: 10.1159/000506696.
5. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia EB, Rohde LE, et al. Position Statement on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(3):561-98. doi: 10.36660/abc.20210718.
6. Sekijima Y, Nakamura K. Hereditary Transthyretin Amyloidosis. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle: University of Washington, Seattle; 2026 [cited 2026 Jul 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1194/>.
7. 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. doi: 10.1007/s12350-019-01760-6.
8. Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, Grogan M, Mauermann M, McPhail ED, et al. Systemic Amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): A Review. *J Intern Med*. 2021;289(3):268-92. doi: 10.1111/joim.13169.
9. Cuddy SAM, Chetrit M, Jankowski M, Desai M, Falk RH, Weiner RB, et al. Practical Points for Echocardiography in Cardiac Amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2022;35(9):A31-A40. doi: 10.1016/j.echo.2022.06.006.
10. Stricagnoli M, Cameli M, Incampo E, Lunghetti S, Mondillo S. Speckle Tracking Echocardiography in Cardiac Amyloidosis. *Heart Fail Rev*. 2019;24(5):701-7. doi: 10.1007/s10741-019-09796-z.
11. Pellerin D, Sharma R, Elliott P, Veyrat C. Tissue Doppler, Strain, and Strain Rate Echocardiography for the Assessment of Left and Right Systolic Ventricular Function. *Heart*. 2003;89(Suppl 3):iii9-17. doi: 10.1136/heart.89.suppl_3.iii9.
12. Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic

- Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(1):59-70. e8. doi: 10.1016/j.echo.2016.09.007.
13. Bandera F, Martone R, Chacko L, Ganesanathan S, Gilbertson JA, Ponticos M, et al. Clinical Importance of Left Atrial Infiltration in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022;15(1):17-29. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.06.022.
14. Figueiredo FA, Costa AL Filho, Figueiredo FA, Chavez LMT, Teixeira MFA, Barbosa WS, et al. Left Atrial Strain: Clinical Applications and Prognostic Implications. *Arq Bras Cardiol: Imagem Cardiovasc.* 2024;37(1):e20240003. doi: 10.36660/abcimg.20240003i.
15. Di Lisi D, Brighina F, Manno G, Comparato F, Di Stefano V, Macaione F, et al. Hereditary Transthyretin Amyloidosis: How to Differentiate Carriers and Patients Using Speckle-Tracking Echocardiography. *Diagnostics.* 2023;13(24):3634. doi: 10.3390/diagnostics13243634.
16. Di Lisi D, Comparato F, Ortello A, Di Stefano V, Brighina F, Macaione F, et al. Left Ventricular Deformation and Myocardial Work Parameters in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis Treated with Patisiran: A Single-Center Study. *J Clin Med.* 2024;13(16):4914. doi: 10.3390/jcm13164914.
17. Sugimoto T, Robinet S, Dulgheru R, Bernard A, Ilardi F, Contu L, et al. Echocardiographic Reference Ranges for Normal Left Atrial Function Parameters: Results from the EACVI NORRE Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(6):630-8. doi: 10.1093/ehjci/jeu018.
18. Nochioka K, Quarta CC, Claggett B, Roca GQ, Rapezzi C, Falk RH, et al. Left Atrial Structure and Function in Cardiac Amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(10):1128-37. doi: 10.1093/ehjci/jex097.
19. Henein MY, Suhr OB, Arvidsson S, Pilebro B, Westermark P, Hörnsten R, et al. Reduced Left Atrial Myocardial Deformation Irrespective of Cavity Size: A Potential Cause for Atrial Arrhythmia in Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Amyloid.* 2018;25(1):46-53. doi: 10.1080/13506129.2018.1430027.
20. Akintoye E, Majid M, Klein AL, Hanna M. Prognostic Utility of Left Atrial Strain to Predict Thrombotic Events and Mortality in Amyloid Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2023;16(11):1371-83. doi: 10.1016/j.jcmg.2023.01.015.
21. Velazquez EDA, Ayon AMG, Duarte AG, Ortiz ZYV. Evaluation of Left Auricular and Ventricular Subclinical Function by Strain Imaging in a Cohort of Hereditary TTR + Amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21(Suppl_1):jez319.437. doi: 10.1093/ehjci/jez319.437.
22. Gregorio C, Dattilo G, Casale M, Teruzzi A, Donato R, Di Bella G. Left Atrial Morphology, Size and Function in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Primary Hypertrophic Cardiomyopathy - Comparative Strain Imaging Study. *Circ J.* 2016;80(8):1830-7. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0364.
23. Di Bella G, Minutoli F, Madaffari A, Mazzeo A, Russo M, Donato R, et al. Left Atrial Function in Cardiac Amyloidosis. *J Cardiovasc Med.* 2016;17(2):113-21. doi: 10.2459/JCM.0000000000000188.
24. Trimarchi G, Teresi L, Perna A, Zito C, De Gregorio C, Carerj S, et al. Advanced Echocardiographic Assessment in Wild-Type and Hereditary Transthyretin Cardiac Amyloidosis: The Role of Myocardial Work and Left Atrial Strain. *Eur Heart J.* 2023;44(Suppl 2):ehad655.261. doi: 10.1093/eurheartj/ehad655.261.

*Material suplementar

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



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