

CARDIOLOGIA

TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XXV

Capítulo 21

DIAGNÓSTICO POR AMILOIDOSE CARDÍACA POR PYP/DPD/HMDP: QUANDO SOLICITAR E COMO INTERPRETAR

BEATRIZ PERCEVALLIS¹
DAVI MARCON BORTOLI¹
NICOLE DE LIMA CANUTO¹
NICOLY MILANI SOLINSKI¹
HELOISA ZANOTTI¹
ANDRESSA CRISTINE QUEIROZ MARIA¹
MARIA FERNANDA ITIMURA REGINATO¹
ANA JULIA TORÉ GOMES¹

1. Discente - Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Palavras-chave: Amiloidose Cardíaca; Amiloidose por Transtirretina; Cintilografia com Difosfonatos.

DOI

10.59290/0420112212

EDITORIA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A amiloidose cardíaca consiste em uma doença caracterizada pela deposição de forma extracelular de fibrilas, as quais são compostas por proteínas anormais e insolúveis, que se acumulam e infiltram o tecido cardíaco. O depósito de fibrilas no miocárdio afeta diretamente a eficiência da ação fisiológica do órgão e pode determinar alterações funcionais significativas, com destaque para rigidez miocárdica, fração de ejeção reduzida, disfunção diastólica e alterações na condução elétrica (ALKHAWAN *et al.*, 2017).

As formas de manifestações da amiloidose cardíaca são variadas, mas algumas se destacam dentro da literatura e dos diagnósticos clínicos. A amiloidose por transtirretina (ATTR) é resultado do dobramento incorreto e deposição da transtirretina, proteína sintetizada pelo fígado e transportadora de hormônio, e a amiloidose ATTR pode ser subdividida em amiloidose do tipo selvagem (wtATTR) e amiloidose hereditária (hATTR). Outra forma de ocorrência é a amiloidose de cadeia leve (AL), que resulta das cadeias leves de imunoglobulina malformadas decorrente da anomalia de células plasmáticas e que são depositadas no miocárdio. Existem outros tipos raros de manifestações de amiloidose, como amiloidose sérica A (AA), apolipoproteína A-1 hereditária (AApoA-1) entre outros. Contudo, destaca-se a prevalência geral da manifestação de amiloidose por deposição de transtirretina (ATTR) nos pacientes clínicos (GERTZ *et al.*, 2015).

Os pacientes que possuem amiloidose cardíaca apresentam diversas formas de manifestações clínicas, e a variação de características clinicamente apresentadas decorrente dos diversos fenótipos existentes, geralmente inespecíficas, dificulta e atrasa o diagnóstico dessa patologia. Com relação aos pacientes com amiloido-

se ATTR, a idade em que aparecem os sintomas varia entre os 60 a 70 anos, e os sintomas e sinais típicos são dispneia, aumento da pressão venosa jugular, edema de membros inferiores, congestão hepática e ascite, resultado da cardiomiopatia restritiva com insuficiência ventricular direita dominante. Pacientes acometidos com essa doença também podem apresentar síncope, causada por bradiarritmias ou bloqueio atrioventricular, bem como o desenvolvimento de doenças no sistema de condução elétrica. Há a possibilidade de manifestações extracardíacas nos pacientes com amiloidose ATTR, como doença autonômica dos nervos periféricos (WECHALEKAR *et al.*, 2016).

Dentre os exames disponíveis para o diagnóstico clínico da amiloidose cardíaca, destaca-se a importância da cintilografia, um método de imagem que permite a avaliação de processos metabólicos, fisiológicos e moleculares do paciente de forma não-invasiva. Essa técnica permite a identificação precoce de alterações funcionais, frequentemente antes do surgimento de modificações estruturais detectáveis por métodos anatômicos convencionais. Além disso, a cintilografia desempenha papel fundamental no acompanhamento da resposta terapêutica e na estratificação prognóstica dos pacientes, especialmente quando integrada a metodologias híbridas, como o *Gated SPECT*, que possibilita a correlação entre perfusão, função ventricular e dados anatômicos. No caso da amiloidose cardíaca, a cintilografia com radiofármacos ósseos, como o ^{99m}Tc-PYP, ^{99m}Tc-DPD e ^{99m}Tc-HMDP, apresenta uma elevada sensibilidade e especificidade para detecção de depósitos de amiloide no miocárdio, permitindo que haja uma diferenciação de subtipos da doença. Essa alta performance diagnóstica reduz, de forma significativa, a necessidade de procedimentos invasivos, como a biópsia endomiocár-

dica, consolidando a cintilografia como ferramenta essencial na abordagem diagnóstica contemporânea dessa condição (TREGLIA *et al.*, 2018).

Apesar do crescente uso da cintilografia com radiofármacos ósseos no diagnóstico da amiloidose cardíaca, ainda há uma lacuna significativa na literatura vigente no que se refere à padronização dos critérios ideais de indicação, interpretação e correlação dos achados cintilográficos com dados clínicos e laboratoriais. Nesse contexto, é evidente a necessidade de estudos direcionados a essa temática, capazes de sistematizar o uso da cintilografia, aprimorar a acurácia diagnóstica e fortalecer sua integração ao algoritmo diagnóstico da amiloidose cardíaca. O objetivo do trabalho é analisar e contribuir para o aprofundamento do conhecimento científico, auxiliando na tomada de decisão clínica e na consolidação desse método como ferramenta fundamental na prática assistencial (RAUF *et al.*, 2023).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e SciELO. Foram utilizados os seguintes descritores: *Cardiac Amyloidosis*, *ATTR Amyloidosis*, *Amyloid Cardiomyopathy*, *PYP scintigraphy*, *DPD scintigraphy*, *HMDP scintigraphy*, *Diphosphonate scan*, *Diagnosis* e *Interpretation*, bem como seus correspondentes em português.

Desta busca, foram encontrados oito artigos, os quais foram posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Após a aplicação desses critérios, sete artigos foram incluídos na revisão.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol; publicados nos últimos cinco anos; que

abordassem o uso da cintilografia com difosfonatos (PYP, DPD ou HMDP) no diagnóstico ou interpretação diagnóstica da amiloidose cardíaca; e disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados entre as bases de dados; artigos indisponíveis na íntegra; estudos apresentados apenas na forma de resumo; e estudos que não abordassem diretamente o método cintilográfico no diagnóstico da amiloidose cardíaca.

Após a aplicação dos critérios de seleção, os sete artigos incluídos foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta e análise dos dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, organizados em categorias temáticas que abordaram: princípios da cintilografia com difosfonatos, critérios diagnósticos, interpretação dos achados cintilográficos e papel da cintilografia no diagnóstico não invasivo da amiloidose cardíaca.

Por se tratar de uma revisão de literatura, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise integrada dos sete estudos avaliados demonstra que a cintilografia cardíaca com radiofármacos ósseos (PYP/DPD/HMDP) constitui ferramenta central na detecção e caracterização da amiloidose cardíaca por transtirretina (ATTR-CA), com desempenho superior às modalidades ecocardiográficas e laboratoriais em fases iniciais da doença (HOLCMAN *et al.*, 2024). Em coortes de familiares assintomáticos de pacientes com ATTRv, o método identificou acometimento subclínico em proporção relevante, incluindo indivíduos com captação miocárdica Perugini 2 ou 3 e distribuição segmentar precoce predominante nos segmentos basais e médios, mesmo na ausência de

alterações estruturais marcantes ao ecocardiograma ou ECG, antecipando o diagnóstico em até nove anos em relação ao período esperado de manifestação clínica (HOLCMAN *et al.*, 2024). Em contraposição, familiares de pacientes com ATTRwt não apresentaram captação anômala, reforçando o papel da cintilografia no rastreamento seletivo de populações hereditárias.

Em uma grande coorte de 753 pacientes investigados por suspeita clínica de cardiomiopatia infiltrativa, observou-se amplo espectro de captação, desde ausência total até Perugini 3, com forte associação entre maior captação e fenótipo mais infiltrativo (WU & YU, 2021). Entretanto, a presença de Perugini 2 não foi suficiente para confirmar ATTR isoladamente, uma vez que parte desses pacientes já apresentava amiloidose AL comprovada por biópsia, destacando a necessidade de integrar a cintilografia com análise de cadeias leves séricas e urinárias para evitar falsos positivos e condutas inadequadas (WU & YU, 2021). A especificidade absoluta quando Perugini ≥ 2 foi observada apenas na ausência de gamopatia monoclonal.

A metanálise incluída (≈ 500 pacientes) confirma o excelente desempenho global dos radiotraçadores ósseos, com sensibilidade de 0,97, especificidade de 0,92 e área sob a curva ROC de 0,96, destacando o ^{99m}Tc -HMDP como o marcador de melhor performance diagnóstica, embora ainda limitado na distinção entre ATTR e AL, reforçando novamente a necessidade de investigação hematológica concomitante (ZHAO *et al.*, 2021).

Em populações de alto risco, como idosos com estenose aórtica grave submetidos a TAVI, a cintilografia identificou prevalência significativa de ATTR-CA previamente não reconhecida, especialmente em homens mais idosos e com manifestações sistêmicas associadas, como túnel do carpo, sem impacto negativo nos

desfechos de curto prazo após o procedimento (DOBNER *et al.*, 2023). Esses achados reforçam a relevância do rastreamento dirigido em grupos clínicos específicos.

Estudos que avaliaram medidas quantitativas mostraram forte correlação entre parâmetros como SUVmax, SUVmean, % ID e CAA com o grau de Perugini, todos altamente reprodutíveis em teste-reteste, sugerindo utilidade complementar da quantificação automatizada no refinamento diagnóstico e no acompanhamento evolutivo (LEGALLOIS *et al.*, 2025). Em portadores assintomáticos de mutações TTR, o acometimento cardíaco subclínico foi identificado majoritariamente pelo strain reduzido, com baixa sensibilidade do PYP isolado, reforçando que a cintilografia pode não detectar fases muito iniciais em determinados contextos genéticos (SILVA *et al.*, 2024). Por fim, a revisão narrativa reforçou alto valor preditivo positivo de Perugini ≥ 2 na ausência de gamopatia, utilidade prognóstica do índice C/CL e principais causas de falsos positivos e negativos, consolidando a cintilografia como ferramenta diagnóstica de primeira linha nos algoritmos internacionais (MUT & BERETTA, 2022).

De forma convergente, todos os estudos evidenciam que a cintilografia com PYP/DPD/HMDP é indispensável tanto para detecção precoce quanto para confirmação diagnóstica de ATTR-CA, devendo ser solicitada em indivíduos com fenótipo clínico compatível, em populações de risco e em carregadores assintomáticos de variantes TTR, e sempre interpretada em integração com avaliação hematológica e achados clínico-imaginalógicos (HOLCMAN *et al.*, 2024; WU & YU, 2021; LEGALLOIS *et al.*, 2025).

Os resultados desta revisão demonstram de forma consistente que a cintilografia cardíaca com PYP/DPD/HMDP consolidou-se como ferramenta diagnóstica indispensável para a

amiloidose cardíaca por transtirretina (ATTR-CA), integrando-se de maneira definitiva aos algoritmos internacionais. Sua elevada sensibilidade e especificidade, observadas tanto em estudos isolados quanto em metanálises, evidenciam desempenho superior à maior parte das modalidades estruturais convencionais, especialmente nas fases iniciais da doença. Esse aspecto é particularmente relevante em carreadores assintomáticos de variantes TTR, nos quais a cintilografia é capaz de identificar captação miocárdica característica antes do surgimento de alterações ecocardiográficas, quedas de *strain* ou manifestações clínicas, ampliando substancialmente a janela para intervenção precoce (WU & YU, 2021; ZHAO *et al.*, 2021).

A interpretação criteriosa permanece, entretanto, elemento crítico. A presença de captação Perugini ≥ 2 , embora altamente sugestiva de ATTR, não é suficiente para diagnóstico definitivo quando coexistem alterações compatíveis com gamopatia monoclonal. Essa limitação foi claramente demonstrada em grandes coortes, nas quais parte dos pacientes com Perugini 2 apresentava amiloidose AL em biópsia. Esse achado reforça que a cintilografia deve ser entendida como exame complementar dentro de um modelo diagnóstico integrado, e não como ferramenta isolada. Assim, a associação obrigatória com a dosagem de cadeias leves livres e imunofixação é fundamental para reduzir falsos positivos, especialmente em indivíduos idosos, nos quais a prevalência de discrasias de células plasmáticas é elevada (WU & YU, 2021; ZHAO *et al.*, 2021; MUT & BERETTA, 2022).

O desempenho dos diferentes traçadores também merece destaque. Embora todos apresentem elevada acurácia, evidências apontam desempenho superior do ^{99m}Tc -HMDP, possivelmente relacionado à maior afinidade molecular pela amiloide TTR. A incorporação de índices quantitativos, como SUVmax, SUVme-

an, %ID e CAA, mostrou excelente reprodutibilidade e forte correlação com o escore visual, sugerindo que a quantificação pode ter papel crescente no refinamento diagnóstico e no monitoramento da progressão (ZHAO *et al.*, 2021; LEGALLOIS *et al.*, 2025).

Em populações específicas, como idosos com estenose aórtica grave, a cintilografia revelou prevalência significativa de ATTR-CA previamente não reconhecida, sugerindo que o depósito amiloide pode coexistir e contribuir para o remodelamento miocárdico e para o fenótipo clínico. No entanto, a ausência de impacto negativo em desfechos perioperatórios e de curto prazo após TAVI indica que o reconhecimento da doença não deve ser interpretado como contraindicação ao procedimento, mas como elemento relevante para estratificação e acompanhamento (DOBNER *et al.*, 2023).

A síntese final dos achados evidencia que a decisão de solicitar cintilografia deve ser guiada pela probabilidade pré-teste, incorporando fatores como idade avançada, espessamento ventricular inexplicado, elevação persistente de troponinas e padrões eletrocardiográficos discrepantes. Em carreadores de mutações TTR, o exame deve ser indicado mesmo na ausência de sintomas, dada sua capacidade de detectar infiltração precoce. Já na interpretação, a integração com dados clínicos, laboratoriais e estruturais permanece mandatória, especialmente diante de captações intermediárias ou padrões atípicos (HOLCMAN *et al.*, 2024; WU & YU, 2021; ZHAO *et al.*, 2021; MUT & BERETTA, 2022).

Assim, em seu conjunto, a literatura demonstra que a cintilografia com PYP/DPD/HMDP ocupa posição central e indiscutível no diagnóstico moderno da ATTR cardíaca, sendo capaz de reduzir atrasos diagnósticos, orientar intervenções precoces, diferenciar etiologias e minimizar necessidade de biópsia endomiocárdica. Esses avanços reforçam sua importância

crescente no manejo clínico, especialmente frente à disponibilidade de terapias modificadoras da doença, cujo benefício é maximizado quando iniciadas precocemente.

CONCLUSÃO

Evidencia-se, de forma ampla; que a cintilografia com radiofármacos ósseos (99mTc-PYP, 99mTc-DPD e 99mTc-HMDP) é crucial no diagnóstico moderno da amiloidose cardíaca por transtirretina (ATTR-CA). Isto por conta de sua elevada sensibilidade e especificidade, obtendo resultados superiores se comparada aos métodos estruturais tradicionais, sendo capaz de identificar, mesmo em portadores assintomáticos de variantes da TTR e em populações de risco, o acometimento miocárdico até em fases subclínicas. Isto reforça que, no atual cenário terapêutico em expansão, a detecção precoce é de extrema importância, com início, de forma oportuna, das terapias modificadoras, impactando diretamente no prognóstico e qualidade de vida.

Os resultados também evidenciam que a interpretação da cintilografia exige abordagem integrada. Embora escores Perugini ≥ 2 apresentem forte associação com ATTR-CA, sua especificidade depende da exclusão rigorosa de gamopatias monoclonais, visto que, em casos de amiloidose AL, podem ocorrer captações intermediárias. Assim, dentro de um algoritmo diagnóstico estruturado, o exame deve ser compreendido como ferramenta valiosa, sempre acompanhado de análise hematológica obrigatória. Como complemento promissor, há a incorporação de parâmetros quantitativos, como SUV, % ID e índices automatizados, a fim de agregar à precisão reprodutível e potencial utilidade no acompanhamento evolutivo.

Quando avaliado para grupos específicos, como idosos com estenose aórtica grave, em

quem a cintilografia revelou prevalência significativa de ATTR-CA previamente não reconhecida, nota-se relevância acerca de sua aplicabilidade. Isto porque, nesses contextos, o exame contribui para estratificação clínica sem alterar desfechos imediatos, caracterizando-se como ferramenta de identificação etiológica e não como impedimento terapêutico.

Assim, confirma-se que a cintilografia com PYP/DPD/HMDP deve ser considerada como primeira linha em casos suspeitos para cardiomiopatia infiltrativa, especialmente diante de espessamento ventricular inexplicado, discrepância eletrocardiográfica-ecocardiográfica, elevação persistente de biomarcadores ou história familiar de ATTR. Além disso, é fundamental no rastreamento dirigido e na redução da necessidade de biópsia, por acelerar significativamente o diagnóstico definitivo, expandindo o acesso a intervenções precoces.

Ao correlacionar esta gama de evidências, é reforçado que o uso adequado, criterioso e contextualizado da cintilografia é um potencial transformador do cuidado clínico do paciente com amiloidose cardíaca, pois reduz atrasos diagnósticos, aprimora a estratificação de risco e fortalece a integração entre métodos de imagem, biomarcadores e genética. Com o surgimento de tratamentos modernos, a precisão diagnóstica proporcionada por essa modalidade tornou-se ainda mais essencial, consolidando seu papel como pilar do manejo contemporâneo da ATTR-CA.

A solicitação da cintilografia deve ser guiada por sinais clínicos e estruturais que elevam a probabilidade pré-teste, como espessamento ventricular inexplicado, discrepância eletrocardiográfica-ecocardiográfica, baixa voltagem no ECG, síndrome do túnel do carpo, neuropatia não esclarecida, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e elevação persistente de biomarcadores sem causa definida. Embora

altamente acurado, o método também apresenta limitações, especialmente diante de captações duvidosas, fraturas, calcificações extensas ou protocolos de aquisição inadequados. Nessas situações, a integração obrigatória com imunofixação, dosagem de cadeias leves, métodos estruturais e, quando indicado, avaliação genética, torna-se fundamental para evitar falsos diagnósticos e garantir interpretação precisa.

Observa-se, portanto, que o avanço crescente no uso de parâmetros quantitativos, como SUV e porcentagem de dose incorporada, aumentam a reprodutibilidade e podem auxiliar no monitoramento evolutivo da doença. A incorporação de ferramentas automatizadas e de inteligência artificial promete aprimorar ainda mais a precisão diagnóstica, reforçando o papel da cintilografia como instrumento central não apenas na detecção da ATTR-CA, mas também no acompanhamento longitudinal e na estratificação individualizada. Dessa forma, o método consolida sua importância atual e projeta-se como peça fundamental no futuro do manejo das cardiomiopatias infiltrativas.

À luz desta revisão, notamos a necessidade de novos estudos prospectivos e multicêntricos para avaliar se a detecção precoce da ATTR-CA por cintilografia impacta significativamente em desfechos clínicos (mortalidade, progressão funcional e qualidade de vida). Futuramente, investigações devem esclarecer o papel dos parâmetros quantitativos (SUV, % de dose incorporada e índices automatizados) no monitoramento da evolução do quadro e na resposta às terapias modificadoras da doença.

Além disso, são necessários estudos para a avaliação da custo-efetividade e do benefício clínico do rastreamento direcionado em populações de risco (idosos com estenose aórtica grave e pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada). Por fim, ferramentas automatizadas e inteligência artificial devem ser incorporadas na interpretação da cintilografia a fim de exploração de sua acurácia, reprodutibilidade e impacto clínico, para consolidar estratégias diagnósticas mais precisas e personalizadas no manejo da amiloidose cardíaca.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALKHAWAM, H. *et al.* Cardiac amyloidosis: pathogenesis, clinical context, diagnosis and management options. *Acta Cardiologica*, v. 72, p. 380, 2017. doi: 10.1080/00015385.2017.1335034.
- DOBNER, S. *et al.* Cardiomiopatia amiloide por transtirretina em pacientes idosos com estenose aórtica submetidos a implante transcater de válvula aórtica. *Journal of the American Heart Association*, v. 12, e030271, 2023. doi: 10.1161/JAHA.123.030271.
- GERTZ, M.A. *et al.* Diagnosis, prognosis, and therapy of transthyretin amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 66, p. 2451, 2015. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.075.
- HOLCMAN, K. *et al.* Rastreamento pré-sintomático por cintilografia e análise genética em amiloidose cardíaca por transtirretina. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, v. 51, 2024. doi: 10.1007/s00259-024-06966-6.
- LEGALLOIS, D. *et al.* Reprodutibilidade teste-reteste da quantificação da captação miocárdica de ^{99m}Tc-HMDP por SPECT-CT em casos suspeitos de amiloidose cardíaca por transtirretina. *Journal of Nuclear Cardiology*, 2025. doi: 10.1016/j.nuclcard.2025.102273.
- MUT, F. & BERETTA, M. Contribuição da cintilografia com traçadores de tecnécio-fosfato para o diagnóstico de amiloidose cardíaca. *Revista Uruguaia de Cardiologia*, v. 37, 2022. doi: 10.29277/cardio.37.1.6.
- RAUF, M.U. *et al.* Tc-99m labelled bone scintigraphy in suspected cardiac amyloidosis. *European Heart Journal*, v. 44, p. 2187, 2023. doi: 10.1093/eurheartj/ehad139.
- SILVA, T.O. *et al.* Avaliação cintilográfica e ecocardiográfica em portadores de variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas do gene TTR sem envolvimento cardíaco manifesto. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 123, e20240107, 2024. doi: 10.36660/abc.20240107.
- TREGLIA, G. *et al.* Diagnostic accuracy of bone scintigraphy in the assessment of cardiac transthyretin-related amyloidosis: a bivariate meta-analysis. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, v. 45, p. 1945, 2018. doi: 10.1007/s00259-018-4013-4.
- WECHALEKAR, A.D. *et al.* Systemic amyloidosis. *The Lancet*, v. 387, p. 2641, 2016. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01274-X.
- WU, Z. & YU, C. Desempenho diagnóstico da ressonância magnética cardíaca, da cintilografia miocárdica (SPECT) e da tomografia por emissão de pósitrons (PET) na detecção de amiloidose cardíaca: uma metanálise. *BMC Cardiovascular Disorders*, v. 21, 2021. doi: 10.1186/s12872-021-02292-z.
- ZHAO, H. *et al.* Desempenho do marcador ósseo para diagnóstico e diferenciação da amiloidose cardíaca por transtirretina: revisão sistemática e metanálise. *Diagnostic and Interventional Radiology*, v. 27, p. 803, 2021. doi: 10.5152/di.2021.20662.