

## CAPÍTULO 62

### ARTIGO DE REVISÃO

# AMILOIDOSE CARDÍACA: RED FLAGS CLÍNICAS E ESTRATÉGIAS CONTEMPORÂNEAS PARA O DIAGNÓSTICO PRECOCE

#### Autor Principal

Claudina Mendes Horevicht

#### Coautores

Airton Akira Yamase

Bruno Santos Amorim

Dilson da Silva Pereira

Karina Midori Nazima

Maria Cristina Moraes Neves

Thiago Rabello Santos

Gabriel Mendes Horevicht Laporte

Mascarenhas

**Resumo** A amiloidose cardíaca consolidou-se, nos últimos anos, como uma das causas mais relevantes de cardiomiopatia infiltrativa na prática cardiovascular contemporânea. O avanço dos métodos diagnósticos e a maior compreensão de seus fenótipos clínicos mostraram que a doença é menos rara do que se supunha e, sobretudo, mais frequentemente subdiagnosticada do que efetivamente incomum. Parte expressiva dos pacientes historicamente enquadrados como portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, hipertrofia ventricular associada à hipertensão arterial sistêmica ou cardiomiopatia hipertrófica, na verdade, apresenta infiltração amiloide não reconhecida em tempo oportuno.

Seu impacto clínico ultrapassa o acúmulo passivo de proteínas insolúveis no miocárdio. A deposição progressiva no interstício compromete a complacência ventricular, a função diastólica, a mecânica atrial, o sistema de condução e, em estágios mais avançados, a própria performance sistólica global. O atraso diagnóstico costuma decorrer menos da ausência de sinais e mais da leitura fragmentada de manifestações que atravessam diferentes especialidades, como síndrome do túnel do carpo, neuropatia periférica, hipotensão ortostática, fibrilação atrial, bloqueios de condução, estenose aórtica degenerativa e espessamento ventricular sem explicação proporcional.

As formas de maior interesse cardiológico são a amiloidose por cadeias leves imunoglobulínicas e a amiloidose por transtirretina, tanto hereditária quanto do tipo wild-type. A integração entre ecocardiografia com strain, ressonância nuclear magnética cardíaca, cintilografia óssea e rastreo laboratorial para discrasia plasmocitária reorganizou a jornada diagnóstica e reduziu, em parte dos pacientes, a dependência de métodos invasivos. Hoje, reconhecer precocemente a doença interfere diretamente no prognóstico, na escolha terapêutica e na qualidade do cuidado.

**Palavras-chave:** Amiloidose cardíaca; Transtirretina; Cadeias leves; Cardiomiopatia infiltrativa; Diagnóstico precoce.

## 1. INTRODUÇÃO

A amiloidose cardíaca é uma cardiomiopatia infiltrativa caracterizada pela deposição extracelular de proteínas mal conformadas no miocárdio, com repercussão estrutural, funcional e elétrica progressiva. Durante muito tempo, foi tratada como condição rara, restrita a centros especializados e reconhecida apenas em fases tardias. Essa percepção mudou de forma substancial. A maior disponibilidade de métodos de imagem, o aprimoramento da tipagem etiológica e o aumento da suspeição clínica mostraram que a doença está presente em cenários muito mais amplos da prática cardiológica, especialmente entre pacientes com insuficiência cardíaca, espessamento ventricular e arritmias sem causa claramente explicada.

Essa mudança de perspectiva tem implicações relevantes. A amiloidose passou a integrar o diagnóstico diferencial de síndromes extremamente prevalentes, e isso exige do cardiologista uma leitura menos automática do ventrículo espessado, da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e das arritmias em idosos. O problema central, na maioria dos casos, não é a ausência de pistas clínicas, mas a tendência de absorvê-las cedo demais em rótulos mais comuns, como cardiopatia hipertensiva, envelhecimento cardiovascular ou cardiomiopatia hipertrófica.

Além disso, o reconhecimento precoce ganhou relevância terapêutica. Na amiloidose AL, o atraso pode significar rápida perda de janela diagnóstica e terapêutica, especialmente quando o coração já está acometido. Na ATTR, o surgimento de terapias modificadoras de doença elevou o valor clínico de identificar o fenótipo infiltrativo antes da progressão funcional avançada. Assim, a amiloidose cardíaca deixou de ser apenas um diagnóstico sofisticado para se tornar uma hipótese que efetivamente muda desfecho.

## 2. BASES FISIOPATOLÓGICAS DA INFILTRAÇÃO AMILOIDE

A base biológica da amiloidose está na deposição tecidual de proteínas com conformação anormal, organizadas em fibrilas insolúveis que se acumulam no interstício. No coração, esse processo reduz a complacência ventricular, aumenta a rigidez miocárdica, eleva as pressões de enchimento e favorece um fenótipo de disfunção diastólica progressiva. Em estágios mais avançados, o acometimento torna-se mais difuso, com repercussão sobre função atrial, sistema de condução, valvas e, eventualmente, ventrículos direito e esquerdo de forma global.

Na amiloidose AL, além do depósito intersticial, existe evidência de toxicidade direta das cadeias leves sobre cardiomiócitos, o que ajuda a explicar a agressividade clínica dessa forma. Na ATTR, a progressão costuma ser mais arrastada, mas não menos relevante, especialmente quando o diagnóstico demora anos e o paciente já chega com fenótipo estrutural consolidado. A fisiopatologia, portanto, não se resume a um coração mais espesso. Trata-se de um miocárdio que perdeu elasticidade, eficiência de enchimento, estabilidade elétrica e tolerância hemodinâmica.

Esse modelo explica por que a fração de ejeção pode permanecer aparentemente preservada por longo período, mesmo em pacientes clinicamente sintomáticos. O ventrículo ainda ejeta, mas ejeta mal abastecido, pouco complacente e progressivamente dependente de mecanismos compensatórios frágeis. É justamente essa dissociação entre aparência funcional parcial e comprometimento biológico importante que contribui para o atraso diagnóstico.

### **3. SUBTIPOS DE MAIOR RELEVÂNCIA CLÍNICA**

Entre os diferentes tipos de amiloidose sistêmica, dois concentram maior interesse na prática cardiológica: a amiloidose por cadeias leves imunoglobulínicas e a amiloidose por transtirretina. A amiloidose AL decorre de clone plasmocitário produtor de cadeias leves anormais, com potencial de acometimento sistêmico amplo e curso frequentemente agressivo quando o coração é envolvido. Trata-se da forma em que o tempo de reconhecimento pesa mais intensamente sobre o prognóstico.

A amiloidose por transtirretina pode ocorrer sob a forma hereditária, associada a variantes patogênicas da proteína, ou como forma wild-type, sem mutação identificável, mais típica do envelhecimento. Ambas podem produzir cardiomiopatia infiltrativa importante, embora a ATTR hereditária frequentemente dialogue com manifestações neurológicas, enquanto a ATTR wild-type se associa com frequência a síndrome do túnel do carpo, estenose aórtica degenerativa, bloqueios de condução e fenótipo cardíaco predominante.

Essa distinção não é apenas acadêmica. Ela reorganiza o tratamento, o aconselhamento familiar, a velocidade esperada de progressão e a urgência diagnóstica. Em termos práticos, a primeira tarefa diante do coração infiltrado não é apenas confirmar amiloidose. É identificar qual amiloidose está em jogo.

### **4. RED FLAGS CLÍNICAS: O DIAGNÓSTICO COMEÇA ANTES DO EXAME SOFISTICADO**

A construção diagnóstica da amiloidose cardíaca costuma começar pelas red flags. Entre as principais pistas cardíacas estão o espessamento ventricular sem explicação proporcional pela carga pressórica, a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, a hipotensão ou a intolerância incomum a fármacos cardiovasculares, a fibrilação atrial em contexto de grande remodelamento atrial, a dissociação entre espessamento miocárdico e baixa voltagem eletrocardiográfica e a ocorrência de bloqueios ou necessidade de marca-passo sem justificativa estrutural convincente.

As red flags extracardíacas também têm enorme valor. Síndrome do túnel do carpo bilateral, neuropatia periférica, hipotensão ortostática, disfunção autonômica, estenose lombar, ruptura espontânea de tendão do bíceps, proteinúria, macroglossia e púrpura periorbitária ajudam a deslocar o raciocínio de um coração estranho para uma doença sistêmica infiltrativa. O problema é que essas pistas costumam surgir de forma dispersa, ao longo do tempo e em diferentes

especialidades. O diagnóstico precoce depende justamente da capacidade de reuni-las na mesma narrativa clínica.

Na cardiologia, poucos cenários mostram tão bem o valor da integração clínica quanto a amiloidose. Na maioria das vezes, o paciente já contou a história. O desafio é perceber que todas as peças pertencem ao mesmo enredo.

## **5. APRESENTAÇÃO CLÍNICA NO CONSULTÓRIO**

A amiloidose cardíaca raramente entra no consultório com apresentação exuberante e inequívoca. O mais comum é que se manifeste por dispnéia progressiva, piora da tolerância ao esforço, edema periférico, palpitações, síncope ou pré-síncope, pressão arterial cada vez mais baixa e necessidade crescente de diuréticos. Em muitos casos, o paciente já chega com diagnóstico prévio de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, cardiopatia hipertensiva, fibrilação atrial do envelhecimento ou cardiomiopatia hipertrófica, rótulos que, isoladamente, até parecem plausíveis, mas perdem força quando o conjunto clínico é reavaliado com mais atenção.

Esse padrão de apresentação ajuda a explicar por que o diagnóstico atrasa. O caso parece comum demais para despertar suspeita. Mas é justamente aí que a amiloidose se esconde: no hipertenso cuja hipertensão não explica a espessura, no idoso com estenose aórtica e túnel do carpo, no paciente com fibrilação atrial e grande intolerância às medicações habituais. O coração infiltrado costuma se anunciar de maneira sutil, muito antes de se tornar óbvio.

## **6. ELETROCARDIOGRAMA E ECOCARDIOGRAMA: O PRIMEIRO CONFRONTO ENTRE ELETRICIDADE E ESTRUTURA**

O eletrocardiograma raramente fecha o diagnóstico, mas frequentemente acende a luz certa. Baixa voltagem, padrão de pseudoinfarto, fibrilação atrial, distúrbios de condução e alterações inespecíficas de repolarização podem estar presentes. Seu maior valor, porém, talvez esteja na dissociação entre um coração estruturalmente espessado e um traçado que não acompanha a massa aparente como se esperaria em hipertrofia verdadeira.

O ecocardiograma, por sua vez, costuma ser o exame que torna a hipótese infiltrativa concreta. Espessamento difuso das paredes, aumento atrial importante, disfunção diastólica, derrame pericárdico discreto, espessamento valvar e strain longitudinal com preservação apical relativa compõem um fenótipo altamente sugestivo. Nenhum desses achados, isoladamente, é patognomônico. O valor está na coerência do conjunto. Em termos práticos, é o momento em que o cardiologista deixa de chamar o caso de hipertensão ou cardiomiopatia hipertrófica por inércia e começa a pensar em infiltração.

## **7. RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA E CINTILOGRAFIA ÓSSEA: O DIAGNÓSTICO SE TORNA MAIS ESPECÍFICO**

A ressonância magnética cardíaca acrescenta caracterização tecidual e ajuda a reforçar o fenótipo infiltrativo por meio de realce tardio difuso, dificuldade de nulagem miocárdica, aumento do T1 nativo e expansão do volume extracelular. Ela não define sozinha o subtipo, mas qualifica com muito mais robustez a suspeita de infiltração miocárdica.

A cintilografia óssea teve papel transformador no diagnóstico da ATTR cardíaca ao permitir, em pacientes com fenótipo compatível e rastreamento monoclonal negativo, confirmação diagnóstica não invasiva com alto valor prático. Esse avanço encurtou o caminho entre a suspeita e a definição etiológica em muitos pacientes. Ainda assim, sua força depende de uma etapa que nunca pode ser omitida: a exclusão adequada de amiloidose AL.

## **8. RASTREIO HEMATOLÓGICO: A ETAPA QUE IMPEDE O MAIOR ERRO PRÁTICO**

Nenhum algoritmo sério de amiloidose cardíaca pode pular o rastreamento hematológico. Cadeias leves livres séricas, imunofixação sérica e urinária são exames mandatórios porque impedem o erro mais grave desse campo: assumir ATTR quando o paciente, na verdade, tem AL. A presença de captação compatível em cintilografia sem exclusão laboratorial de componente monoclonal não encerra o diagnóstico. Ela apenas muda o tipo de dúvida.

Esse cuidado tem peso prognóstico real. A AL não pode esperar o mesmo tempo que a ATTR frequentemente suporta. Perder a AL em nome de um diagnóstico precipitado de ATTR significa errar justamente onde o relógio corre mais rápido. Em termos práticos, o rastreamento hematológico não é detalhe técnico. É trava de segurança diagnóstica.

## **9. BIÓPSIA: QUANDO O DEPÓSITO PRECISA SER PROVADO E TIPADO**

Apesar da grande evolução dos métodos não invasivos, a biópsia mantém papel relevante em cenários selecionados. Ela é particularmente importante quando a via não invasiva não resolve o caso, quando o rastreamento monoclonal veio alterado, quando a cintilografia é inconclusiva ou quando há dúvida real sobre o subtipo do depósito. A coloração pelo vermelho Congo continua sendo a base morfológica da demonstração do amiloide, mas a tipagem correta do material depositado permanece a etapa realmente decisiva.

Isso importa porque demonstrar depósito amiloide sem definir adequadamente a proteína envolvida pode ser tão perigoso quanto não biopsiar. Em um campo em que tratamento e prognóstico mudam radicalmente conforme o subtipo, ver não basta. É preciso nomear corretamente o que se vê.

## 10. ESTRATÉGIAS CONTEMPORÂNEAS PARA O DIAGNÓSTICO PRECOCE

O diagnóstico precoce da amiloidose cardíaca depende menos de um exame isolado e mais de um raciocínio clínico bem organizado. A melhor estratégia começa pela suspeita diante do fenótipo infiltrativo, incorpora red flags extracardíacas, valoriza a leitura integrada do eletrocardiograma e do ecocardiograma, solicita rastreio hematológico logo no início e, a partir daí, direciona a sequência diagnóstica com ressonância, cintilografia ou biópsia, conforme a necessidade.

Esse modelo contemporâneo é superior justamente porque rompe com a antiga postura passiva de esperar que a doença se anuncie tarde demais. O novo paradigma é suspeitar antes, organizar melhor os passos e confirmar o subtipo com maior racionalidade. Em amiloidose, não se ganha tempo apenas com tecnologia. Ganha-se tempo com suspeição clínica mais inteligente.

## 11. IMPACTO PROGNÓSTICO DO RECONHECIMENTO OPORTUNO

O valor do diagnóstico precoce é especialmente evidente quando se observa o impacto prognóstico do acometimento cardíaco. Na AL, a presença de comprometimento miocárdico modifica intensamente o risco e exige rapidez na articulação com a hematologia. Na ATTR, o reconhecimento em fases menos avançadas permite intervir antes de perda funcional mais importante e maior carga infiltrativa estabelecida. Em ambos os casos, o atraso custa caro, seja por progressão orgânica rápida, seja por anos de evolução silenciosa não reconhecida.

Em outras palavras, diagnosticar cedo na amiloidose não é apenas satisfazer a elegância do raciocínio clínico. É interferir, de fato, no curso da doença.

## 12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A amiloidose cardíaca ocupa hoje posição estratégica na cardiologia moderna porque reúne subdiagnóstico histórico, fenótipo clínico reconhecível e impacto terapêutico real quando identificada em tempo útil. O cardiologista que aprende a suspeitar diante de ventrículo espessado sem explicação suficiente, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada pouco convincente, hipotensão desproporcional, fibrilação atrial associada a grande remodelamento e red flags sistêmicas passa a enxergar uma doença que antes permanecia dissolvida em diagnósticos genéricos.

No fim, a amiloidose cardíaca deixa uma lição clínica valiosa: o diagnóstico precoce raramente nasce do acaso. Ele aparece quando o médico resiste à tentação de aceitar cedo demais uma explicação simples para um coração que claramente está tentando contar uma história mais complexa.

Palavras-chave: Amiloidose cardíaca; Transtirretina; Cadeias leves; Cardiomiopatia infiltrativa; Diagnóstico precoce.

## REFERÊNCIAS

1. KITTLESON, Michelle M. et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 81, n. 11, p. 1076-1126, 2023.
2. KITTLESON, Michelle M. et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, v. 142, n. 1, p. e7-e22, 2020.
3. KOTTAM, Arvind T. et al. State-of-the-Art Imaging of Infiltrative Cardiomyopathies. *JACC: Heart Failure*, v. 11, n. 12, p. 1041-1057, 2023.
4. RUBERG, Frederick L.; GROGAN, Martha. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management. *Trends in Cardiovascular Medicine*, v. 34, n. 2, p. 89-99, 2024.