

Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada e Amiloidose Cardíaca: Implicações para o Tratamento

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Cardiac Amyloidosis: Implications for Treatment

Luiz Claudio Danzmann,^{1,2} João Ricardo Cambruzzi Zimmer,¹ Anna Paula Tscheika^{2,3}

Universidade Luterana do Brasil (ULBRA),¹ Canoas, RS – Brasil

Hospital São Lucas da PUC-RS,² Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital Universitário de Canoas,³ RS – Brasil

Resumo

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é uma síndrome de múltiplas etiologias e com manifestação fenotípica variada. A amiloidose é uma doença sistêmica que frequentemente afeta o miocárdio e pode representar uma etiologia específica à ICFEP. O tratamento do binômio ICFEP associada à amiloidose não está baseado em evidências específicas e o risco de hipotensão como efeito adverso ao manejo farmacológico sempre é uma preocupação. Nesse contexto, a presente revisão aborda algumas estratégias para o controle da congestão circulatória, das arritmias, distúrbios da condução cardíaca, valvopatias e do tratamento do tipo específico da amiloidose baseado nas evidências disponíveis e nas mais recentes recomendações e diretrizes para o enfrentamento da amiloidose cardíaca.

Introdução

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é uma síndrome que tem sua prevalência potencialmente subestimada e compreende mais da metade da população com insuficiência cardíaca (IC), quando aferida a partir das unidades básicas em saúde.¹ A ICFEP é induzida por múltiplas morbidades coexistentes, principalmente de origem não cardíaca, levando à inflamação sistêmica, ao aumento do estresse oxidativo, disfunção endotelial e apresentando sinalização bioquímica que determina hipertrofia e diminuição da elasticidade do miócito cardíaco. Soma-se a isso, algum grau de fibrose intersticial. O resultado funcional é elevação das pressões de enchimento ventricular, sobretudo no esforço, culminando em sintomas e sinais de IC.² Algumas doenças sistêmicas podem alterar especificamente a matriz extracelular cardíaca, como no caso da amiloidose cardíaca (AC). Essa cardiomiopatia infiltrativa impacta mais fortemente no enrijecimento do miocárdio pela deposição de tecido de

proteínas fibrilares insolúveis em diversos tecidos, inclusive o miocárdio, nas valvas e no tecido de condução cardíaca. As proteínas amiloidogênicas que podem afetar o coração são: as de cadeia pesada de imunoglobulina; de cadeia leve (AL); as relativas à transtirretina (ATTR); à amiloide A, e à apolipoproteína A1. Na prática, os modelos fisiopatológicos a partir do tipo AL e ATTR representam mais de 90% dos casos AC.³

A clínica de IC surge da resposta inadequada cardíaca às necessidades de aumento do débito cardíaco, seja vinculada ao volume sistólico deprimido por uma relação pressão-volume inadequada do ventrículo esquerdo, seja pela resposta cronotrópica comprometida pela frequência sinusal ou por bloqueios da condução atrioventricular. As complicações arritmicas, principalmente relativas à fibrilação atrial e ao potencial comprometimento tromboembólico dessa condição, mas também às arritmias ventriculares, cursam nos estágios mais avançados da doença, quando a disfunção sistólica já está instalada. Paralelamente às alterações miocárdicas, a hipotensão postural e síncope podem ocorrer por disautonomia relacionada à infiltração amiloide neuronal, enquanto a estenose valvar aórtica secundária à amiloidose pode comprometer de forma insidiosa um quadro de ICFEP ou representar uma síndrome clínica de estenose aórtica grave.^{4,5}

As bases do tratamento para ICFEP associada à amiloidose cardíaca

As recomendações para o tratamento da ICFEP em pacientes com AC não são embasadas em dados provenientes de ensaios clínicos randomizados (ECR), mas de estudos observacionais com poucos participantes e envolvendo os fármacos mais tradicionais, como betabloqueadores, digitálicos, diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA). As medicações mais recentemente apresentadas como opção para o manejo da ICFEP, como os inibidores da neprilina/receptores da angiotensina II e os inibidores da sódio-glicose transportador-2 não foram ainda estudadas no binômio ICFEP e AC. As complicações arritmicas, tanto em termos de fibrilação atrial, quanto de bloqueios atrioventriculares também devem ser enfrentadas, pois sob o ponto de vista patológico, o paciente que se apresenta com CA, mesmo ainda sem perda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), cursa com dificuldade de manter o débito cardíaco ou de incrementá-lo durante o exercício e as estratégias de tratamento convencional de IC que impactam na redução da frequência cardíaca, da

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Terapêutica; Amiloidose.

Correspondência: Luiz Claudio Danzmann •

Avenida Ipiranga 6690/402. CEP: 96610 000, Jardim Botânico, Porto Alegre, RS – Brasil.

E-mail: luiz.danzmann@gmail.com

Artigo recebido em 11/10/2021, revisado em 18/10/2021, aceito em 18/10/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210033>

Artigo de Revisão

pré e pós carga e podem gerar hipoperfusão sintomática.⁶ O tratamento próprio da amiloidose deve ser encaminhado de acordo com o diagnóstico dos dois importantes grupos fenotípicos: amiloidose AL ou ATTR (Figura 1).

Diuréticos

O tratamento diurético em qualquer fenótipo da IC está baseado em princípios de plausibilidade clínica, mas não em ECRs controlados por placebo por razões óbvias. Uma evidência disponível para o manejo de pacientes com ICfEp, ainda que não tenha sido desenhada para pacientes exclusivamente com CA, provém do estudo Hong Kong.⁷ Este ensaio testou o tratamento com diuréticos (de alça ou tiazídicos) isolados ou associados a iECA ou BRA nos desfechos de qualidade de vida, capacidade funcional e índices de função cardíaca numa população de 150 participantes com IC classe II a IV da New York Heart Association (NYHA) e FEVE > 45%. O estudo não foi controlado por placebo. Avaliaram os desfechos de sintomas de IC e no escore de qualidade de vida de Minnesota (-46%, $p < 0,01$) na comparação entre 0 e 52 semanas de seguimento. A associação com o ramipril ou irbesartana não acrescentaram benefício clínico adicional.

O efeito do diurético também pode ser verificado quando se guia o seu uso por grau de congestão circulatória com dispositivos invasivos de pressão pulmonar. O estudo CHAMPION,⁸ utilizando dispositivo de detecção de pressão

implantado na artéria pulmonar testou eficácia do uso deste como guia para o uso de diuréticos. A população não era especificamente de pacientes com ICfEp e CA, mas 23% dos participantes apresentavam FEVE $\geq 40\%$. Os pacientes com tratamento diurético guiados pelo dispositivo tiveram taxas de internação hospitalar por IC 28% menores (RR: 0,72, intervalo de confiança 95%: 0,60 a 0,85, $p = 0,0002$), demonstrando não somente a utilidade potencial desse tipo de dispositivo, mas o benefício clínico de uma descongestão efetiva.

A Atualização das Diretrizes Brasileiras de Insuficiência Cardíaca 2021⁹ ratifica a terapia diurética como classe de recomendação I e nível de evidência B para os pacientes com ICfEp com evidências de congestão clínica, mas a utilização desses fármacos deve ser realizadas com cuidado devido à possibilidade de hipotensão,¹⁰ principalmente em pacientes que apresentam disfunção neurológica por polineuropatia, nos quais a dose do diurético deve ser bem ajustada para evitar síncope.

Antagonistas dos receptores mineralocorticoides

Essa classe de fármacos é uma das mais investigadas nas populações com ICfEp. O estudo TOPCAT¹¹ alocou uma população de 3.445 pacientes com IC e FEVE $\geq 45\%$ randomizados para espironolactona versus placebo.¹¹ Não foi alcançada a redução no desfecho principal primário composto por mortalidade cardiovascular total, morte súbita ou hospitalização por IC, mas o desfecho secundário isolado

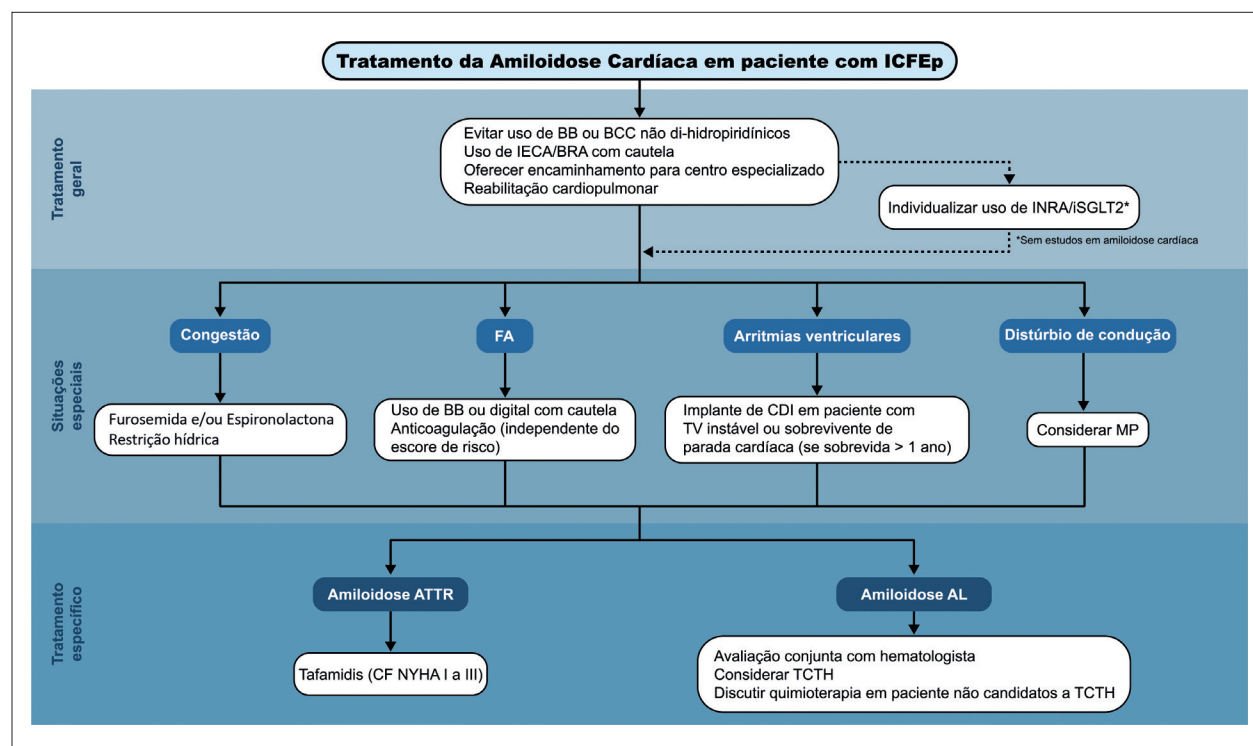


Figura 1 – Tratamento da amiloidose cardíaca em paciente com ICfEp. AL: amiloidose de cadeia leve; ATTR: amiloidose por transtirretina; BB: betabloqueadores; BCC: bloqueadores dos canais de cálcio; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina II; CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; CF NYHA: classe funcional da New York Heart Association; FA: fibrilação atrial; ICfEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; iECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; INRA: inibidores da neprililina/receptores da angiotensina II; iSGLT2: inibidores da sódio-glicose transportador-2; MP: marcapasso; TCTH: transplante de células-tronco hematopoéticas; TV: taquicardia ventricular

de hospitalização por IC foi reduzido em 14%. Entretanto, a espironolactona parece ter um efeito mais consistente nos mais congestionados, pois uma análise *post hoc*, testando a população com peptídeos natriuréticos elevados, verificou uma redução de 35% no desfecho primário composto. Nos pacientes com AC não há estudos específicos e, mesmo que essa classe tenha alcançado um nível de recomendação classe IIa pelas atuais Diretrizes Brasileiras de IC,¹² deve ser utilizada com parcimônia, devido ao potencial efeito hipotensivo por hipovolemia relativa nesse grupo. Em recente posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia, os antagonistas dos receptores mineralocorticoides são recomendados para pacientes congestionados com ICfEp e AC, ainda que com monitorização de eventual manifestação hipotensiva.¹³

Bloqueadores dos receptores da angiotensina II

O estudo CHARM-Preserved Trial alocou participantes com IC e classe funcional II e III e FEVE > 40%, testando candesartana versus placebo. O resultado demonstrou uma redução no número de hospitalizações por IC, sendo que a recomendação da Diretriz Brasileira de IC¹² dos BRA para casos de ICfEp é de classe de recomendação IIb e com nível de evidência B, no entanto, sem considerar casos de amiloidose. Em relação aos iECA, a rigor, não há estudo tipo ECR que tenha demonstrado benefício de placebo em pacientes com ICfEp e as diretrizes não contemplam recomendações sobre essa classe de medicamento para esse grupo de pacientes.¹⁴ Em recente documento de posicionamento da European Society of Cardiology¹⁵ sobre AC, recomenda-se evitar os BRAs e iECA devido ao potencial hipotensivo nos casos de IC em geral. No entanto, essa recomendação deve ser vista com cautela, já que muitos pacientes com ICfEp e amiloidose podem se apresentar hipertensos.

Sacubitril-valsartana

A melhor evidência sobre a utilidade deste fármaco em ICfEp provém do estudo PARAGON-HF Trial¹⁶ que incluiu 4.796 participantes com FEVE $\geq$ 45%, peptídeos natriuréticos elevados e classe funcional II a IV da NYHA. Os resultados demonstraram que não houve benefício em termos de mortalidade cardiovascular e ou hospitalização por IC. No entanto, numa análise pré-especificada, foi observada a redução desse desfecho combinado nos participantes do sexo feminino e naqueles de ambos os sexos que apresentavam FEVE < 57%. Esses resultados sugerem que o sacubitril-valsartana poderia ser uma alternativa para populações com ICfEp de difícil controle dos sintomas e com FEVE abaixo de 57%. O uso desse fármaco não foi testado no contexto da AC e muito cuidado deve ser tomado no potencial de redução da pré e pós carga ao ventrículo esquerdo e eventual efeito hipotensivo. Atualmente esse medicamento está recomendado somente para pacientes com IC com FEVE levemente reduzida na Atualização das Diretrizes Brasileiras de IC 2021.⁹

Inibidores do cotransportador sódio-glicose

O ECR SOLOIST-WHF Trial recrutou uma população de pacientes com diabetes tipo 2 e com internação recente por IC e testou a sotagliflozina versus placebo, verificando uma redução significativa do desfecho de morte cardiovascular e

hospitalização por piora da IC tanto em pacientes com FEVE reduzida, quanto em preservada (RR = 0,67, intervalo de confiança 95%, 0,52 a 0,85, $p < 0,001$). O ECR controlado por placebo EMPEROR Preserved¹⁷ alocou 5.988 participantes com sinais e sintomas de IC, com padrão de insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida e ICfEp (FEVE > 40%) e elevado nível sérico de peptídeos natriuréticos. O resultado do estudo demonstrou redução de 25% do risco relativo para o desfecho combinado primário de morte cardiovascular e internação por IC, sendo o primeiro estudo a demonstrar redução do desfecho primário em populações com IC com FEVE > 40%. Essa classe de fármacos representa um potencial recurso terapêutico na ICfEp associada à AC, pois não promove hipovolemia, bradicardia ou hipotensão exacerbada, no entanto deve ser monitorizado o status volêmico e a pressão arterial dos pacientes durante seu uso.

Beta-bloqueadores adrenérgicos e bloqueadores dos canais de cálcio

Para pacientes com ICfEp os betabloqueadores são recomendados somente para tratamento da angina pectoris nos pacientes com ICfEp associados ao fenótipo isquêmico ou para o controle da frequência cardíaca em caso de fibrilação atrial.¹² No cenário da AC, os beta-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio não dihidropiridínicos não são bem tolerados geralmente, devido à influência negativa no cronotropismo. Adicionalmente, os bloqueadores dos canais de cálcio não dihidropiridínicos devem ser evitados em pacientes com AC-AL, pois ligam-se às fibrilas amilóides, o que pode resultar em bloqueios cardíacos avançados.¹⁸

Digoxina

Em pacientes com fibrilação atrial e elevada resposta ventricular digoxina sempre é lembrada como alternativa terapêutica. Porém, um estudo *in vitro* demonstrou que as fibrilas amiloides isoladas ligam-se à digoxina com um grau importante de afinidade.¹⁹ Essa interação pode desempenhar algum papel na sensibilidade à digoxina observada em alguns pacientes com AC e tal ligação seletiva da digoxina às fibrilas amiloides pode aumentar a gravidade dos distúrbios no miocárdio, anteriormente atribuídos aos depósitos fibrilares amilóides. Em geral, portanto, recomenda-se muita cautela com a administração de digoxina em pacientes com AC.

Fibrilação atrial e prevenção de fenômenos embólicos

O manejo da fibrilação atrial por controle da frequência cardíaca deve ser realizado com a monitorização de eventual bradicardia excessiva pelos agentes comumente utilizados, devido às razões já acima mencionadas. A radioablação dessa arritmia parece ser factível e pode ser uma alternativa interessante, quando realizada precocemente na AC.^{20,21}

A anticoagulação está indicada na AC com fibrilação atrial independente do escore de risco para tromboembolismo, visto que a infiltração amiloide atrial diminui de forma importante a contratilidade atrial e aumenta a possibilidade de surgimento de trombos, especialmente na AC-AL.¹³ A anticoagulação em indivíduos com ritmo sinusal não está bem estabelecida, mas pode ser considerada em casos específicos de diminuição da

Artigo de Revisão

contratilidade ou deformação cardíaca, principalmente em casos de AC-AL.

Arritmias ventriculares

A taquicardia não sustentada é a arritmia ventricular mais frequentemente detectada por monitorização eletrocardiográfica nos casos de AC-AL²² e, nesse contexto, um cardiodesfibrilador implantado pode ser uma opção, mesmo sem disfunção ventricular sistólica. No entanto, o implante deste dispositivo para prevenção primária *per se* pode ser inócuo, já que grande parte dos eventos são de atividade elétrica sem pulso.²³ Sendo assim, a melhor evidência segue em torno da detecção precoce, quando se consegue identificar arritmias potencialmente tratadas por dispositivos.²⁴

Bloqueios da condução cardíaca

Os bloqueios, sobretudo atrioventriculares são frequentes na amiloidose. O implante de estimulação artificial é efetivo e segue as recomendações contemporâneas para a doença.²⁵

Tratamento específico da amiloidose

O tratamento deve seguir o diagnóstico do fenótipo da AC. Uma vez diagnosticada a AC-AL isso torna urgente o acionamento da equipe de hematologia para o início do tratamento com agentes antineoplásicos e/ou transplante autólogo de células tronco.¹³

Tratamento da AC-ATTR

A AC secundária à transtirretina tem os seguintes tratamentos potenciais: a- estabilizadores de tetrâmero TTR; b- inibidores da síntese hepática de TTR; c- a degradação e reabsorção de fibrilas amilóides depositadas e d- transplante hepático.¹³

Tafamidis é um estabilizador dos tetrâmeros e o único medicamento que foi testado em ECR multicêntrico, o estudo ATTR-ACT.²⁶ Os pacientes não foram selecionados pela fração de ejeção, mas por classe funcional entre I e III da NYHA e BNP elevado. Os grupos que utilizaram tafamidis 80 e 20 mg foram analisados conjuntamente e os resultados indicaram uma redução estatisticamente significativa do risco relativo de 30% para a mortalidade por todas as causas (RR = 0,70

[intervalo de confiança 95%: 0,51 a 0,96]) e redução de 32% para hospitalizações cardiovasculares (RR = 0,68 [intervalo de confiança 95%: 0,56 a 0,81]). Subsequentemente, uma análise aberta tardia do mesmo estudo demonstrou que a amostra que utilizou 80 mg de tafamidis, teve diminuição adicional do risco relativo no desfecho de mortalidade em 30% (RR = 0,70, intervalo de confiança 95%: 0,5 a 0,97, p = 0,037).²⁷

Considerações finais

A associação da ICfEp e AC está baseada na plausibilidade do tratamento da congestão circulatória, do ritmo cardíaco e das morbidades associadas, mas sobretudo, tratando a amiloidose propriamente dita. Fármacos potencialmente hipotensores devem ser utilizados com muito cuidado e agentes bradicardizantes devem ser evitados.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Danzmann LC. Obtenção de dados: Danzmann LC, Tscheka AP, Zimmer JRC. Análise e interpretação dos dados: Danzmann LC, Tscheka AP, Zimmer JRC. Redação do manuscrito: Danzmann LC, Tscheka AP. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Danzmann LC. Supervisão / como investigador principal: Danzmann LC.

Aprovação Ética e consentimento informado

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

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

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

Referências

1. Jorge AL, Rosa ML, Martins WA, Correia DM, Fernandes LC, Costa JA, et al. The Prevalence of Stages of Heart Failure in Primary Care: A Population-Based Study. *J Card Fail.* 2016;22(2):153-7. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.10.017.
2. Paulus WJ, Tschöpe C. A Novel Paradigm for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):263-71. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092 1.
3. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(12):1323-41. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.053.
4. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-Type Transthyretin Amyloidosis as a Cause of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J.* 2015;36(38):2585-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehv338.
5. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC Heart Fail.* 2019;7(8):709-16. doi: 10.1016/j.jchf.2019.04.010.
6. Castaño A, Drachman BM, Judge D, Maurer MS. Natural History and Therapy of TTR-Cardiac Amyloidosis: Emerging Disease-Modifying Therapies from Organ Transplantation to Stabilizer and Silencer Drugs. *Heart Fail Rev.* 2015;20(2):163-78. doi: 10.1007/s10741-014-9462-7.

7. Yip GW, Wang M, Wang T, Chan S, Fung JW, Yeung L, et al. The Hong Kong Diastolic Heart Failure Study: A Randomised Controlled Trial of Diuretics, Irbesartan and Ramipril on Quality of Life, Exercise Capacity, Left Ventricular Global and Regional Function in Heart Failure with a Normal Ejection Fraction. *Heart*. 2008;94(5):573-80. doi: 10.1136/hrt.2007.117978.
8. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, et al. Wireless Pulmonary Artery Haemodynamic Monitoring in Chronic Heart Failure: A Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2011;377(9766):658-66. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60101-3.
9. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
10. Gertz MA, Dispenzieri A, Sher T. Pathophysiology and Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(2):91-102. doi: 10.1038/nrcardio.2014.165.
11. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-92. doi: 10.1056/NEJMoa1313731.
12. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
13. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia EB, Rohde LEP, 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.
14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
15. García-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis. A Position Statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(4):512-26. doi: 10.1002/ehfj.2140.
16. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20. doi: 10.1056/NEJMoa1908655.
17. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
18. Pollak A, Falk RH. Left Ventricular Systolic Dysfunction Precipitated by Verapamil in Cardiac Amyloidosis. *Chest*. 1993;104(2):618-20. doi: 10.1378/chest.104.2.618.
19. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin Sensitivity in Amyloid Cardiomyopathy. *Circulation*. 1981;63(6):1285-8. doi: 10.1161/01.cir.63.6.1285.
20. Mints YY, Doros C, Berk JL, Connors LH, Ruberg FL. Features of Atrial Fibrillation in Wild-type Transthyretin Cardiac Amyloidosis: A Systematic Review and Clinical Experience. *ESC Heart Fail*. 2018;5(5):772-9. doi: 10.1002/ehf2.12308.
21. Donnellan E, Wazni O, Kanj M, Elshazly MB, Hussein A, Baranowski B, et al. Atrial Fibrillation Ablation in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Europace*. 2020;22(2):259-64. doi: 10.1093/europace/euz314.
22. Palladini G, Malamani G, Cò F, Pistorio A, Recusani F, Anesi E, et al. Holter Monitoring in AL Amyloidosis: Prognostic Implications. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001;24(8):1228-33. doi: 10.1046/j.1460-9592.2001.01228.x.
23. Sayed RH, Rogers D, Khan F, Wechalekar AD, Lachmann HJ, Fontana M, et al. A Study of Implanted Cardiac Rhythm Recorders in Advanced Cardiac AL Amyloidosis. *Eur Heart J*. 2015;36(18):1098-105. doi: 10.1093/eurheartj/ehu506.
24. Giancaterino S, Urey MA, Darden D, Hsu JC. Management of Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(4):351-61. doi: 10.1016/j.jacep.2020.01.004.
25. Topilsky Y, Pereira NL, Shah DK, Boilson B, Schirger JA, Kushwaha SS, et al. Left Ventricular Assist Device Therapy in Patients with Restrictive and Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2011;4(3):266-75. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959288.
26. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007-16. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.
27. Damy T, García-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, et al. Efficacy and Safety of Tafamidis Doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and Long-Term Extension Study. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(2):277-85. doi: 10.1002/ehfj.2027.



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