

Arritmias Ventriculares na Amiloidose Cardíaca: É Possível Prevenir a Morte Súbita?

Ventricular Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis: It is Possible to Prevent Sudden Death?

Carlos A. Dumont¹  e María Inés Sosa Liprandi² 

Em nome do Conselho de Miocardiopatias da Sociedade Interamericana de Cardiologia

Heart Failure Unit, Hospital Privado de Rosario,¹ Rosario - Argentina

Cardiovascular Research and Heart Failure Unit,² Sanatorio Güemes, Buenos Aires - Argentina

Resumo

A amiloidose cardíaca (AC) é uma cardiomiopatia infiltrativa que ocorre secundária à deposição de proteína mal dobrada no miocárdio. Os dois subtipos mais comuns são amiloidose de cadeia leve de imunoglobulina e amiloidose por transtirretina. A AC frequentemente resulta em insuficiência cardíaca congestiva e arritmias, a partir de uma ruptura no substrato cardíaco com subsequente remodelamento eletromecânico. A progressão da doença é geralmente demonstrada pelo desenvolvimento da progressiva falência da bomba cardíaca, que pode ser observada com uma alta carga arritmica, geralmente pressagiando um mau prognóstico. Arritmias são comuns e muitas terapias farmacológicas comumente utilizadas podem ser mal toleradas e levar à descompensação clínica nessa população, adicionando complexidade ao co-manejo dessas condições. São necessários estudos para avaliar os riscos e benefícios da ablação por cateter para taquicardia ventricular, sem dados atuais mostrando um benefício em relação à mortalidade. O papel da terapia com cardioversor-desfibrilador implantável é controverso, com benefícios observados predominantemente nas fases iniciais do processo da doença. Evidências de alta qualidade e recomendações de diretrizes são limitadas no que diz respeito ao tratamento de arritmias. Os profissionais de saúde muitas vezes contam apenas com a experiência clínica e o consenso de especialistas para auxiliar na tomada de decisão. Esta revisão resume os dados históricos e contemporâneos e descreve estratégias baseadas em evidências para o manejo de arritmias ventriculares e suas sequelas em pacientes com AC.

Introdução

A amiloidose é uma doença sistêmica caracterizada pelo depósito extracelular de proteína fibrilar insolúvel patológica,

conhecida como amiloide, em vários órgãos (principalmente coração e rins).¹ A principal causa de morbimortalidade nesses pacientes é o desenvolvimento de cardiomiopatia restritiva com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) progressiva.² Aproximadamente 95% dos casos de amiloidose cardíaca (AC) são por transtirretina anormalmente dobrada (ATTR) ou de cadeia leve de imunoglobulina (AL).³ O grupo ATTR é caracterizado pelo dobramento anormal da transtirretina, uma proteína produzida principalmente no fígado. Foram descritas cardiomiopatia ATTR de tipo selvagem (wtATTR-CM) e cardiomiopatia ATTR hereditária (hATTR-CM). A prevalência de wtATTR-CM é estimada entre 5,5% e 16,0% das pessoas com idade > 80 anos. Tendências recentes revelaram um aumento significativo no número de novos diagnósticos de ATTR-CM nos últimos 10 anos, sugerindo que as estimativas da carga da doença subestimam a verdadeira prevalência da cardiomiopatia amiloide.³ A amiloidose AL é uma doença proliferativa clonal de células plasmáticas caracterizada pela produção de fibrilas de proteína anormais na medula óssea. A prevalência estimada de amiloidose AL nos Estados Unidos varia de 15,5 a 40,5 casos por milhão.¹⁻³

A AC deve ser suspeitada particularmente em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada apresentando sinais de alerta ou “red flags”, como (1) hipertrofia ventricular esquerda e direita inexplicada simétrica ou assimétrica, com disfunção diastólica concomitante e redução do *strain* longitudinal global (SLG) do ventrículo esquerdo (VE) com padrão de “apical sparing” na ecocardiografia, (2) discrepância entre a espessura da parede do VE e a voltagem do QRS, com a presença de padrão de pseudo-infarto na eletrocardiografia, especialmente se associada a níveis elevados de N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP).⁴

Embora o novo tratamento tenha melhorado amplamente a sobrevida na AC AL e ATTR, os eventos cardiovasculares são responsáveis por mais de dois terços dos casos fatais em ambos os grupos.⁵ Além disso, a morte súbita cardíaca (MSC) é responsável por até 50% de todas as mortes cardíacas.⁶ A dissociação eletromecânica é considerada a causa mais comum da MSC nos pacientes com AC; no entanto, as arritmias ventriculares (AV) e anormalidades de condução também são comuns.⁷ Até o momento, pouco se sabe sobre os fatores de risco para taquiarritmias ventriculares como causa da MSC em pacientes com amiloidose e envolvimento cardíaco. Portanto, a identificação de pacientes com AC que podem ser elegíveis para cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) é desafiador.

Palavras-chave

Amiloidose; Taquicardia Ventricular; Morte Súbita Cardíaca; Desfibriladores Implantáveis.

Correspondência: Carlos A. Dumont •

Hospital Privado de Rosario

Pte. Roca 2440.CP 2000, Rosario, Santa Fé – Argentina

Email: carlosdumont8@gmail.com

Artigo recebido em 12/10/2021, revisado em 01/11/2021, aceito em 01/11/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210035>

Embora ambas as formas de subtipos amiloides tenham uma predileção para o desenvolvimento de cardiomiopatia amiloide, a carga elétrica subjacente e o substrato arritmogênico variam entre os dois, com implicações clínicas distintas.⁸ A interrupção resultante do sistema de condução cardíaca em pacientes com AC predispõe a arritmias, as mais identificadas sendo a fibrilação atrial (45% a 65%) e, menos frequentemente, atrasos na condução atrioventricular (3,5%) e taquiarritmias ventriculares (taquicardia ventricular 9,9% e fibrilação ventricular 0,7%, respectivamente).^{9,10} A wATTR parece apresentar o maior risco de fibrilação atrial e medicamentos cardiovasculares comumente usadas, como betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e digoxina, podem ser mal tolerados e levar à descompensação clínica na AC, adicionando mais complexidade ao co-manejo dessas condições. A literatura atualmente afirma que pacientes com AC AL têm maior propensão a desenvolver AV.¹¹ A sobrevida historicamente relatada, inferior a 12 meses em pacientes com AL cardíaca representa uma contraindicação para CDI. No entanto, recentemente, a evolução das opções de tratamento melhorou a sobrevida geral, abrindo novas perspectivas em termos de proteção cardíaca e exigindo maior compreensão do perfil arritmico e prevenção da MSC em pacientes com AL.

Epidemiologia das arritmias ventriculares

A prevalência de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) na amiloidose AL varia de 5% a 27% com monitoramento de rotina¹¹⁻¹³ e 100% durante o período de transplante de células-tronco.¹⁴ A prevalência de taquicardia ventricular (TV) na população com ATTR é relatada com menos frequência, mas pequenos estudos sugerem uma prevalência de aproximadamente 17%.¹⁵ Além disso, considerando que a amiloidose AL tem maior probabilidade de causar ICC de estágio final quando comparada à ATTR, há uma preponderância maior para o desenvolvimento de AV. O significado clínico da AV é variado, com alguns estudos sugerindo um papel prognóstico¹¹⁻¹⁴ e outros estudos relatando não haver tal correlação.¹⁶

Fisiopatologia das arritmias ventriculares

Existem diversos mecanismos que constituem a patogênese fundamental da AV na AC. Em primeiro lugar, a deposição de fibrilas amiloides com resultante resposta inflamatória e estresse oxidativo leva à separação dos miócitos, resultando em remodelamento e fibrose do VE, que progressivamente desenvolve potencial arritmogênico.^{1,2,4} Em segundo lugar, a deposição de fibrilas amiloides no sistema de condução pode potencializar arritmias.¹⁷ Em terceiro lugar, a isquemia miocárdica micro e macrovascular devido à deposição amiloide pode ser demonstrada por disfunção miocárdica regional, conforme avaliada por ressonância magnética cardíaca (RMC).¹⁸ Entretanto, a causa e os mecanismos da AV na AC são mal compreendidos e provavelmente multifatoriais.

Prognóstico

O acometimento cardíaco é o determinante do prognóstico na amiloidose. O risco de morte em pacientes

com amiloidose AL pode ser estratificado usando os modelos revisados de estadiamento de Mayo, incluindo biomarcadores cardíacos: troponina T cardíaca (TnTc $\geq 0,025$ ng/mL), NT-proBNP (≥ 1.800 pg/mL) e diferença de cadeia leve livre de imunoglobulina sérica ≥ 18 mg/dL.¹⁹ Semelhante à amiloidose AL, um sistema de estadiamento que inclui marcadores de aumento do estresse miocárdico, como NT-proBNP e TnTc de alta sensibilidade, foi proposto para amiloidose ATTR. Pacientes com TnTc $> 0,05$ ng/mL e NT-proBNP > 3.000 pg/mL tiveram o pior prognóstico, com sobrevida mediana de apenas 20 meses.²⁰ Além dos biomarcadores cardíacos elevados, a disfunção renal também foi identificada como um fator de risco significativo para pior prognóstico. No sistema de prognóstico recentemente proposto para estadiamento da amiloidose ATTR, os pacientes com taxa de filtração glomerular estimada diminuída < 45 mL/min/1,73 m² e NT-proBNP > 3.000 pg/mL tiveram sobrevida significativamente pior em comparação com aqueles que não obtiveram esses valores de corte.²¹ Porém, os modelos de estadiamento mencionados apenas predizem a mortalidade geral. Não há correlação significativa entre os níveis de biomarcadores cardíacos e o risco de AV.²²

É fundamental compreender a fisiopatologia da AV na AC para prever o risco de morte. A amiloide nos espaços extracelulares distorce as células do miocárdio e também pode infiltrar o sistema de condução cardíaca e as artérias coronárias. Além da infiltração, as cadeias leves amiloidogênicas na amiloidose AL podem diretamente prejudicar a função dos cardiomiócitos por meio de um aumento no estresse oxidante celular. Parece que a cicatriz miocárdica e a fibrose, típicas de cardiomiopatias isquêmicas crônicas ou não isquêmicas, são menos comuns na AC. É bem sabido que pacientes com cardiopatia estrutural apresentam menor limiar para o desenvolvimento de arritmias e isso pode ser o caso de pacientes com AC, especificamente do subtipo AL.²³ Vários correlatos ecocardiográficos de cardiopatia estrutural são conhecidos por resultar em TV, por exemplo, evidência de aumento do diâmetro sistólico do VE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) comprometida ($< 30\%$), QRS largo (> 125 mseg), idade > 65 anos, histórico anterior de ICC e terapia diurética ativa, quando comparada a pacientes sem TV.^{23,24} Esses achados clínicos e ecocardiográficos específicos são frequentemente vistos em pacientes com AC e, portanto, essas populações de alto risco devem ser monitoradas com frequência.²⁴ Da mesma forma, um estudo de Falk et al. demonstrou que, em pacientes com AC que apresentam AV de alto grau, é mais provável que haja histórico de ICC e ecocardiograma anormal, quando comparados a pacientes sem arritmias.²⁵ Esses achados destacam a relação entre cardiopatia estrutural, insuficiência cardíaca e TV. Portanto, a avaliação estrutural nesses pacientes pode fornecer valor prognóstico e permitir uma terapia médica mais adequada. Em alguns pacientes, a qualificação para implantação primária de CDI é baseada no padrão de disfunção sistólica do VE com FEVE $\leq 35\%$. No entanto, na maioria dos pacientes com AC, o declínio da função sistólica do VE é uma manifestação tardia; portanto, são necessários outros parâmetros ecocardiográficos para avaliar a função do VE (mesmo nos pacientes com FEVE

Artigo de Revisão

preservada). Harmon et al. mostraram que a AV era mais comum em pacientes com SLG bidimensional do VE reduzido ($\geq -15\%$), avaliado por ecocardiografia speckle-tracking.²⁶

A RMC não apenas desempenha um papel importante no diagnóstico da AC; também fornece informações prognósticas importantes. Na amiloidose, a RMC permite a caracterização do tecido miocárdico por meio de sequências de imagem ponderadas em T1 e T2, mapeamento T1 (pré e pós-contraste), realce tardio com gadolínio (RTG) e imagem do volume extracelular. O padrão global subendocárdico ou transmural do RTG e, em um grau menor, o RTG focal irregular são todas características da AC. A extensão do RTG também pode servir como substituto do substrato arritmogênico para a ocorrência de AV.²⁷ A sobrevida de 2 anos em pacientes com AC sem RTG foi de 92%, ao passo que foi significativamente menor naqueles que apresentaram RTG subendocárdico ou transmural (81% e 45%, respectivamente).²⁸ Tanto na AC AL quanto na ATTR, a presença de RTG transmural tem se mostrado um preditor independente de sobrevida pior.²⁸ Porém, a limitação do RTG é a dificuldade de quantificar, o que dificulta também o rastreamento de mudanças na AC, por exemplo, devido ao tratamento. O mapeamento T1 pós-contraste após a administração de gadolínio permite a estimativa do volume extracelular. Os valores de volume extracelular são significativamente elevados na AC e o volume extracelular é um marcador de prognóstico robusto na AC. Além disso, a avaliação do volume extracelular e dos valores nativos de T1 tornam possível rastrear a doença e a resposta à terapia ao longo do tempo. Além disso, o mapeamento de T2 fornece dados sobre os tempos de relaxamento de T2 que representam edema miocárdico e inflamação ativa e estão potencialmente ligados ao potencial arritmogênico. Em um estudo recente,²⁹ a presença de edema miocárdico foi demonstrada na AC, conforme indicado pelo aumento do tempo de relaxamento T2 em pacientes com amiloidose em comparação com indivíduos controle, bem como na amiloidose AL não tratada em comparação com a amiloidose AL e ATTR tratadas. Nesse estudo, o T2 foi um preditor prognóstico na amiloidose AL, o que pode sugerir mecanismos adicionais à infiltração amiloide contribuindo para a mortalidade nessa doença.^{23,30}

Também existem estudos que avaliaram a relação entre os achados do monitoramento cardíaco e a TV na AC. Em um estudo recente de 239 pacientes com AC AL, enquanto a presença de TVNS conferiu pior sobrevida antes do transplante de células-tronco, o monitoramento cardíaco detectou sua presença em apenas 25% dos pacientes, aproximadamente.³¹ Em uma série prospectiva de 20 pacientes com síncope no contexto de AC grave por Sayed et al., foi documentado apenas 1 episódio de TV, com um total de 13 mortes. As demais arritmias detectadas foram arritmias atriais ou bloqueio da condução atrioventricular.¹² A TVNS é um achado comum entre pacientes com AC e seu papel em prever MSC nessa população é debatido, pois parece ter pouco valor discriminativo para identificar aqueles que morrem de AV.^{26,32} Na metanálise de Halawa et al., apesar da alta prevalência de TVNS (em 51% dos

pacientes com AC), apenas 18% dos pacientes receberam terapia apropriada com CDI.³³ No entanto, a TVNS na fase inicial da amiloidose AL pode ser considerada uma indicação para implantação de CDI na prevenção primária (classe IIb).³⁴

Para melhor entender a fisiopatologia subjacente, Orini et al. combinou a avaliação do substrato ventricular eletrofisiológico e estrutural de 21 pacientes com AC (11 AL e 10 ATTR).³⁵ Os autores usaram um sistema eletrocardiográfico especial com 256 eletrodos para mapeamento epicárdico não invasivo dos potenciais ventriculares e RMC. Quando comparados com voluntários saudáveis, os pacientes com AC apresentaram amplitude de sinal epicárdico significativamente menor, condução intraventricular mais lenta e heterogênea e repolarização prolongada e mais espacialmente dispersa. Além disso, o fracionamento do sinal epicárdico e o tempo médio de repolarização aumentaram com o volume extracelular calculado por RMC. Foi encontrada uma forte correlação inversa entre a amplitude do sinal epicárdico e o T1 nativo na RMC. As anormalidades tanto da condução epicárdica quanto da repolarização foram mais notáveis em pacientes com amiloidose AL em comparação com a ATTR. A heterogeneidade da condução-repolarização espacial é considerada um marcador de maior propensão a AV e morte arritmica súbita em pacientes com insuficiência cardíaca e pode contribuir para maior mortalidade na amiloidose AL.³⁶ Esse estudo também sugeriu uma ligação entre o atraso da condução-repolarização e o aumento da deposição extracelular.

O estudo eletrofisiológico invasivo raramente é realizado em pacientes com AC. Reisinger e col. demonstraram um prolongamento do intervalo His-ventricular (HV) > 55 ms na maioria da população examinada (23 de 25 pacientes com amiloidose AL confirmada por biópsia), indicando assim doença do sistema His-Purkinje distal.⁶ O intervalo HV marcadamente prolongado (≥ 80 ms) foi o único preditor independente de MSC na análise multivariada. Os autores concluíram que o prolongamento do intervalo HV não indica apenas o risco de bloqueio atrioventricular total devido à infiltração do sistema de condução com fibrilas amiloides e bradiarritmia como causa potencial de morte; também pode indicar infiltração miocárdica grave e servir como um marcador da propensão para AV letal ou dissociação eletromecânica aguda. É interessante que, nesse estudo, a TV monomórfica foi induzida em apenas 4 pacientes durante a estimulação ventricular programada e, à semelhança de outras cardiomiopatias não isquêmicas, a não indutibilidade da TV mostrou pouco valor prognóstico.

A infiltração amiloide é mais grave na ATTR quando comparada à amiloidose AL, o que acaba resultando em maior massa do VE e taxas mais altas de ICC.² Apesar dessas diferenças fenotípicas, a amiloidose AL confere pior prognóstico com altas taxas de MSC (aproximadamente 33% dos pacientes) nos primeiros 3 meses de diagnóstico.¹² Isso pode ser secundário à maior condução e repolarização heterogênea espacial, que é um marcador de arritmogênese e pior prognóstico geral, conforme demonstrado por Orini et al.³⁵

Manejo

O manejo de AV na AC requer uma abordagem diferente das diretrizes de padrão para AV no contexto da insuficiência cardíaca ou cardiomiopatias convencionais. O tratamento de TV pode ser subdividido em medicamentos antiarrítmicos cardíacos, terapia baseada em procedimentos e modalidades cirúrgicas. Os pacientes que apresentam TV frequentemente são submetidos a extensas investigações, incluindo RMC para avaliar RTG miocárdico ou cicatrizes, pois fornece informações prognósticas e pode identificar um local de origem da TV que pode então ser efetivamente tratado pela ablação por cateter.³⁷ Essa propedeútica pode ser benéfica em pacientes com AC que apresentam AV. As farmacoterapias convencionais usadas no tratamento de TV incluem agentes antiarrítmicos orais e betabloqueadores. Os betabloqueadores, embora amplamente utilizados na supressão de TV com atividade antagonista beta-adrenérgica, podem ser prejudiciais com a perda resultante do débito cardíaco em pacientes com AC.⁹ A amiodarona, outra terapia frequentemente usada e eficaz para TV, pode resultar em complicações no tratamento de pacientes com AC, a saber, bloqueio cardíaco completo quando comparada a pacientes sem AC, conforme mostrado em um estudo (43,8% versus 30,0%, $P < 0,0001$).³⁸ Esses achados indicam resultados gerais piores com a terapia farmacológica convencional para TV, quando usada em pacientes com AC.

A quimioterapia para amiloidose AL é baseada principalmente em regimes usados para o tratamento de mieloma e não especificamente aprovados para acometimento cardíaco AL. A maioria dessas drogas tem potencial cardiotoxico estabelecido, com risco aumentado de insuficiência cardíaca e eventos arrítmicos. Um estudo de Le Bras et al. demonstrou que a dexametasona como agente indutor para o tratamento de pacientes com AC AL pode potencializar a retenção de líquidos e promover arritmias, resultando em um substrato ventricular arritmogênico.³⁹ Da mesma forma, a quimioterapia em altas doses, especificamente ciclofosfamida e bortezomibe, na amiloidose AL pode ser de natureza cardiotoxica e resultar em TV devido à disfunção miocárdica.^{40,41}

Embora o papel da ablação por cateter para o tratamento de arritmias atriais esteja evoluindo, com a literatura atual mostrando benefícios potenciais em termos de taxa de recorrência e sobrevida global, faltam dados sobre seu uso na AV.^{42,43} Além de relatos de casos de ablação por radiofrequência para TV bem-sucedida, não há estudos em grande escala que avaliem o papel da ablação para TV ou para fibrilação ventricular na AC.^{44,45} A ablação por cateter para TV demonstrou ter alguma utilidade em pacientes com outras cardiomiopatias infiltrativas, como sarcoidose cardíaca e assim pode ser uma opção viável para pacientes com AC.⁴⁶ São necessários mais estudos em grande escala para avaliar o risco e os benefícios da ablação por cateter para TV na AC, não havendo dados atuais que mostrem um benefício em relação à mortalidade.

O desenvolvimento de insuficiência cardíaca refratária é geralmente visto com TV incessante e pressagia um mau prognóstico. O mapeamento epicárdico e a ablação por cateter também são opções para o manejo da TV incessante.⁴⁷ A terapia cirúrgica definitiva para o tratamento da insuficiência

cardíaca de estágio final, que pode ser observada com AV recorrente, é o transplante cardíaco ortotópico, uma opção num cenário de falha do tratamento médico.⁴⁸ O transplante cardíaco é uma terapia eficaz para AC em estágio final com boas taxas de sobrevida no acompanhamento.⁴⁹

O advento de terapias modificadoras de doenças para a ATTR tem revolucionado os protocolos de manejo. Tafamidis, um estabilizador da transtirretina, evita a dissociação geral do tetrâmero e a amiloidogênese; portanto, demonstrou reduzir a mortalidade por todas as causas e hospitalizações cardiovasculares.⁵⁰ De modo semelhante, diflusinal é uma droga não esteroide que também estabiliza o tetrâmero de transtirretina e demonstrou estabilizar a massa do VE, indicando uma cessação na progressão da amiloidogênese cardíaca.⁵¹ Ao prevenir efetivamente a amiloidogênese, essas terapias podem resultar na redução da incidência de MSC com o potencial de mitigar AV na população com ATTR.

Terapia baseada em dispositivo

Ainda é uma questão em debate a existência de uma população selecionada de pacientes com AC em risco de MSC arritmica (versus MSC devido à dissociação eletromecânica) que se beneficiariam de implante de CDI.⁵² Atualmente, não há consenso sobre o benefício absoluto que os CDIs podem conferir aos pacientes com AC. Embora seu potencial para eliminar AV fatal seja apoiado por casos selecionados e anedóticos, a eficácia geral dos CDIs e sua segurança permanecem pouco claras.⁵² A maioria das decisões tomadas em relação ao implante de CDI são amplamente centradas no paciente e baseadas na *expertise* local.

Estudos mostraram que até metade dos pacientes com AC morrem repentinamente; porém, o implante de CDI para prevenção primária e secundária na AC não foi fortemente apoiado por diretrizes de especialistas. Os motivos para isso incluem os seguintes: 1) a causa mais comum de morte súbita foi historicamente considerada secundária à dissociação eletromecânica, resultando em atividade elétrica sem pulso em vez de AV letal; 2) a sugestão de que a AC apresenta um limiar de desfibrilação mais alto que pode ser refratário à terapia de CDI; e 3) prognóstico e expectativa de vida historicamente desfavoráveis nessa população.^{12,16}

As Diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2015 para o manejo de AV e a prevenção de MSC afirmam que “não há dados suficientes para fornecer recomendações” para o uso de CDIs para a prevenção primária da MSC em pacientes com AC.⁵³ A Sociedade Europeia de Cardiologia considera classe IIa, nível de evidência C para implantação de CDI na prevenção secundária, recomendando consideração para aqueles com AC AL ou hATTR e “arritmia ventricular causando instabilidade hemodinâmica, com expectativa de sobrevida > 1 ano e bom estado funcional”. A diretriz da American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society de 2017 para o manejo de pacientes com AV e a prevenção de MSC recomenda a tomada de decisão individualizada para a implantação de CDI para prevenção primária e secundária em AC, pois os dados permanecem muito limitados para permitir recomendações formais.⁵⁴ De acordo com o consenso da Heart Rhythm Society de 2019, um CDI profilático pode ser considerado em pacientes com TVNS no

Artigo de Revisão

curso de AL e expectativa de sobrevida de mais de 1 ano.³⁵ No entanto, é apenas uma recomendação de classe IIb. Tanto as diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia e quanto as da American Heart Association são consistentes em contraindicar o implante de CDI para prevenção primária ou secundária em pacientes com insuficiência cardíaca e expectativa de sobrevida significativa < 1 ano, incluindo aqueles com insuficiência cardíaca classe funcional IV da New York Heart Association refratários ao tratamento medicamentoso que também não são candidatos à terapia de ressincronização cardíaca, transplante cardíaco ou dispositivos de assistência VE.

Análises retrospectivas (Tabela 1) dos desfechos em pacientes com AC implantados com CDI para prevenção primária e secundária mostraram que quase um quarto dos pacientes recebeu terapia adequada de CDI e a incidência de intervenções inadequadas de CDI foi baixa (7%). Porém, apenas um quarto dos pacientes que receberam terapia apropriada de CDI sobreviveu durante o acompanhamento e, em quase dois terços dos pacientes, o CDI provavelmente não teve efeito sobre a sobrevivência. Kristen et al.⁵⁵ verificaram que apenas 11% de 19 pacientes com AC AL implantados com CDI para prevenção primária receberam terapias de CDI adequadas para taquiarritmias ventriculares sustentadas. Lin et al.³² da Mayo Clinic verificaram que 28% de 53 pacientes receberam choques de CDI apropriados em 1 ano. Pacientes com AC AL compreendem a maioria daqueles que receberam choques apropriados (12 de 15 pacientes) e aqueles que receberam choques com mais frequência receberam o CDI para prevenção secundária. A terapia com CDI não foi associada à melhora em relação à mortalidade durante o acompanhamento. Varr et al.²² da Universidade de Stanford verificaram que 26% de 19 pacientes receberam choques apropriados durante o acompanhamento. Nesse estudo, nem um único paciente que recebeu um CDI para prevenção primária recebeu terapia adequada e bem-sucedida de CDI. Existem várias limitações para esses estudos. Em primeiro lugar,

todos os estudos incluídos nesta revisão foram retrospectivos com diversos tamanhos de amostra. Em segundo lugar, os relatos incluíram pacientes com uma variedade de etiologias de AC, incluindo AL e ATTR, embora cada um tenha apresentação clínica, história natural, prognóstico e tratamento diferentes. Em relação ao prognóstico, Harmon et al. indicaram em análise multivariada que a amiloidose AL foi um preditor independente de alta mortalidade em pacientes com AC.²⁶ Em terceiro lugar, a maioria dos CDIs foi implantada para prevenção primária em pacientes que tinham FEVE < 35%. A qualificação foi baseada principalmente em critérios adotados arbitrariamente, que incluíam a presença de diferentes tipos de AV (como TVNS ou batimentos ventriculares prematuros frequentes) e/ou síncope não postural. Embora a detecção de TVNS e relatos de síncope devam suscitar preocupações clínicas imediatas, o valor preditivo para prevenção primária de MSC é controverso. A síncope inexplicada é um sintoma comum e inespecífico na população com AC e pode resultar de outras causas além de distúrbios de condução ou AV, como hipotensão ortostática, disfunção autonômica ou uso de diuréticos ou vasodilatadores.¹⁶

Há uma consciência crescente de que o principal fator de mortalidade nesses pacientes é a dissociação eletromecânica, ao contrário da TV.^{56,57} A dissociação eletromecânica é provavelmente uma manifestação de deterioração progressiva da insuficiência cardíaca não passível de terapia com CDI.⁵⁵ A AC é frequentemente diagnosticada tardiamente em vários estágios da amiloidose e a mortalidade geral é maior em estágios avançados da doença. Vale ressaltar que os pacientes com maior comprometimento cardíaco, manifestado como maior concentração de NT-proBNP e menor FEVE, podem apresentar maior risco de morte por dissociação eletromecânica.²² Portanto, o implante de CDI pode ser mais benéfico em pacientes com envolvimento cardíaco, mas com nível mais baixo de NT-proBNP e FEVE preservada.³²

Tabela 1 – Estudos que relataram tratamento com cardioversor-desfibrilador implantável e sobrevida em pacientes com amiloidose cardíaca

Estudo e ano de publicação	Pacientes com AC, com CDI (n)	Amiloidose AL	CDI na prevenção primária (n/%)	Crterios para implante de CDI na prevenção primária	Terapia apropriada com CDI (n/%)	Sobrevida geral (n/%)
Kristen et al. (2008) [55]	19	19/19 (100%)	19 (100%)	Síncope e/ou BVP frequentes	2 (11%)	1/2(50%)
Lin et al. (2013) [32]	53	33/53 (62%)	41 (77%)	FEVE ≤ 35%, síncope ou TVNS	15 (28%)	21/53(40%)
Varr et al. (2014) [22]	19	15/19 (79%)	15 (79%)	Não especificados	5 (26%)	UN
Harmon et al. (2016) [26]	45	12/45 (27%)	38 (84%)	FEVE ≤ 35% ou indicação para estimulação e SLGVE ≥ -15% e/ou TVNS/BVP frequentes com síncope ou TC programado	12 (27%)	27/45 (60%)
Chuzi et al. (2018)	31	14/31 (45%)	25 (80%)	Não especificados	2 (6%)	19/31 (61%)
Rezc et al. (2018)	15	15/15 (100%)	14 (93%)	TVNS e síncope/pré-síncope	4 (27%)	13/15 (87%)
Kim et al. (2019) [62]	23	7/23 (30%)	23 (100%)	FEVE ≤ 35%, TVNS e/ou síncope	6 (26%)	14/23 (61%)
Donellan et al. (2019) [60]	38	0/38 (0%)	35 (92%)	Não especificados	8 (21%)	NC

AL: cadeia leve de imunoglobulina; AC: amiloidose cardíaca; BVP: batimentos ventriculares prematuros; CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NC: não conhecido; SLGVE: strain longitudinal global do ventrículo esquerdo; TC: transplante cardíaco; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada.

Sabe-se que o risco de taquiarritmias ventriculares e MSC varia com o tipo de AC e é significativamente maior em pacientes com amiloidose AL.⁵² Com base no estado atual do conhecimento, não existem diretrizes robustas para a decisão de implantar um CDI para prevenção primária em AC. Quando NSVT e síncope são detectados e documentados, o implante de CDI para prevenção de MSC na AC é provavelmente uma abordagem razoável.⁵⁷ Especificamente, isso seria mais apropriado para pacientes com amiloidose AL, onde o implante de CDI está associado a uma alta taxa de descargas apropriadas para AV. Um algoritmo para implantação de CDI poderia ser proposto para pacientes com amiloidose AL e FEVE > 35% (Figura 1). O CDI deve ser considerado em pacientes com TVNS registrada e nos estágios iniciais da doença com menor comprometimento da função cardíaca, conforme indicado por biomarcadores cardíacos minimamente a moderadamente elevados. Considerando que a NSVT tem sido documentada como um mau preditor de MSC na amiloidose AL, a incidência de síncope, diminuição do SLG do VE na ecocardiografia e a presença de RTG transmural na RMC podem melhorar ainda mais a estratificação. Finalmente, especificamente para amiloidose AL, o implante de CDI para prevenção primária também pode ser razoável para pacientes que estão aguardando transplante cardíaco ou um dispositivo mecânico de assistência do VE, seja como terapia de destino ou ponte para transplante. Isso é razoável apenas

se a sobrevida percebida for significativa (maior que 1 ano), o NT-pro BNP for menor que 8.500 ng/L e a classe funcional da NYHA for menor que IV.⁵⁸

A doença de condução é altamente prevalente na AC e o atraso da condução atrioventricular envolvendo o sistema His-Purkinje parece ser mais comum do que a doença do nó sinusal pura.^{6,59} O prolongamento do intervalo HV com duração de QRS relativamente estreita pode sugerir acometimento frequente e generalizado dos ramos direito e esquerdo em pacientes com AC. Marcapassos permanentes são frequentemente indicados para pacientes com AC e doença de condução significativa, mais frequentemente em wtATTR.³ Donnellan et al.⁶⁰ da Cleveland Clinic verificaram que o uso rotineiro da terapia de ressincronização cardíaca foi associado a melhorias na gravidade da regurgitação mitral (67% dos pacientes), classe funcional da New York Heart Association (67% dos pacientes) e FEVE (78% dos pacientes) em pacientes com AC ATTR e indicação de marcapasso permanente.

Direções futuras

Novas terapias médicas para AC AL e ATTR estão levando ao aumento da sobrevida. Esses paradigmas de manejo visam reduzir a carga arritmogênica geral nesse grupo populacional.^{61,62} Considerando que os pacientes com AC vivem mais, são necessários estudos futuros sobre o manejo

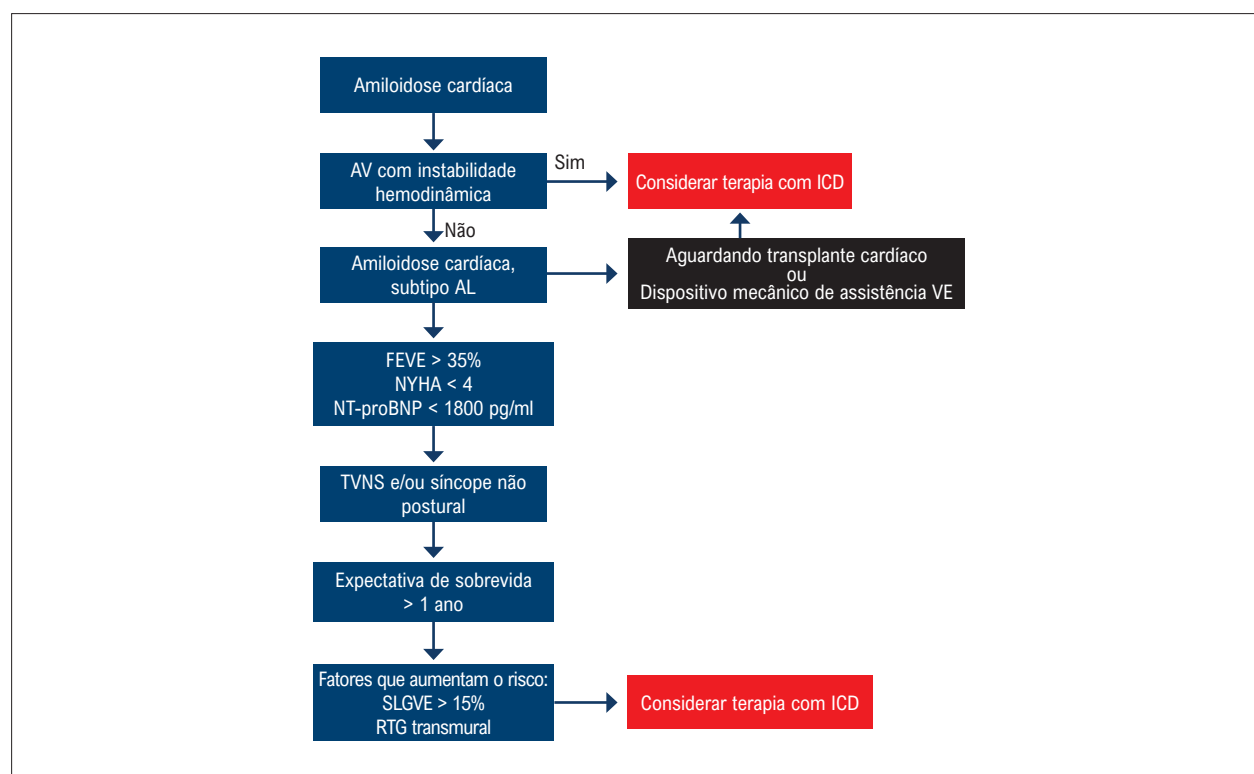


Figura 1 – Algoritmo proposto para qualificação de pacientes com amiloidose cardíaca para implantação de cardioversor-desfibrilador implantável. AL: cadeia leve de imunoglobulina; AV: arritmia ventricular; CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NT-proBNP: N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo B; NYHA: New York Heart Association; RTG: realce tardio com gadolínio na ressonância magnética cardíaca; SLGVE: strain longitudinal global do ventrículo esquerdo avaliado por ecocardiografia speckle-tracking; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; VE: ventrículo esquerdo.

Artigo de Revisão

arritmico nessa população. As perguntas que ainda precisam de resposta incluem as seguintes: 1) Quais fatores clínicos predizem AV letal nessa população? 2) Qual é a seleção apropriada de paciente? E, mais importante, há um benefício, em relação à mortalidade, para o implante de CDI?

Conclusão

A AC apresenta um alto risco de MSC. Porém, a implantação de CDI para prevenção primária de MSC permanece controversa e não está claro se CDI melhora a sobrevida na AC. Há poucos dados disponíveis em relação à estratificação de risco de MSC arritmica e a abordagem usual nesses pacientes é a prevenção secundária ou extrapolação de fatores de risco devido a outras cardiomiopatias, por exemplo, disfunção sistólica do VE ou TVNS, com ou sem síncope. No entanto, a sua mortalidade geral continua elevada, principalmente em pacientes em estágios avançados da doença; assim, têm maior risco de morte por dissociação eletromecânica. Portanto, o desafio é identificar pacientes de risco ainda em estágio inicial da doença quando o risco de AV predomina, além de identificar quem pode se beneficiar da terapia com CDI, principalmente no subtipo AL. A identificação rigorosa dos pacientes com maior probabilidade de morrer de arritmias e menos probabilidade de morrer de outras causas é necessária para garantir melhores resultados e uso prudente dos recursos. A incorporação de métodos que identificam pacientes com riscos particularmente elevados de morte por causas concorrentes, que provavelmente não se beneficiarão de terapia com CDI, será uma parte importante desse processo. São necessários mais estudos prospectivos para compreender a fisiopatologia das arritmias cardíacas em

pacientes com AC, incluindo estudo eletrofisiológico com mapeamento endocárdico e RMC moderna, para indicar preditores de MSC arritmica e, finalmente, definir o papel de CDI neste grupo de pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados; Análise estatística; Obtenção de financiamento; Redação do manuscrito; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Dumont CA, Sosa Liprandi MI.

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.

Aprovação Ética e consentimento informado

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

Referências

1. Falk RH. Diagnosis and Management of the Cardiac Amyloidoses. *Circulation*. 2005;112(13):2047-60. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489187.
2. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid Diseases of the Heart: Assessment, Diagnosis, and Referral. *Heart*. 2011;97(1):75-84. doi: 10.1136/hrt.2009.190405.
3. Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac Amyloidosis. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(Suppl 2):30-5. doi: 10.7861/clinmedicine.18-2-s30.
4. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2019;140(1):16-26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038169.
5. Escher F, Senoner M, Doerler J, Zaruba MM, Messner M, Mussner-Seeber C, et al. When and How do Patients with Cardiac Amyloidosis Die? *Clin Res Cardiol*. 2020;109(1):78-88. doi: 10.1007/s00392-019-01490-2.
6. Reisinger J, Dubrey SW, Lavalley M, Skinner M, Falk RH. Electrophysiologic Abnormalities in AL (Primary) Amyloidosis with Cardiac Involvement. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(4):1046-51. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00267-2.
7. D'Errico S, Mazzanti A, Baldari B, Maiese A, Frati P, Fineschi V. Sudden Death in Lambda Light Chain AL Cardiac Amyloidosis: A Review of Literature and Update for Clinicians and Pathologists. *Int J Clin Exp Pathol*. 2020;13(7):1474-82.
8. Cappelli F, Vignini E, Martone R, Perlini S, Mussinelli R, Sabena A, et al. Baseline ECG Features and Arrhythmic Profile in Transthyretin Versus Light Chain Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2020;13(3):e006619. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006619.
9. Rochlani YM, Nishi SN, Hakeem A, Bhatti S. Burden of Arrhythmias in Patients Hospitalized with Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2015;132(Suppl 3):A20097.
10. Sanchis K, Cariou E, Colombat M, Ribes D, Huart A, Cintas P, et al. Atrial Fibrillation and Subtype of Atrial Fibrillation in Cardiac Amyloidosis: Clinical and Echocardiographic Features, Impact on Mortality. *Amyloid*. 2019;26(3):128-38. doi: 10.1080/13506129.2019.1620724.
11. 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.
12. 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.
13. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, Kyle RA, Tajik AJ, Grogan M. Electrocardiographic Findings in Primary Systemic Amyloidosis and Biopsy-Proven Cardiac Involvement. *Am J Cardiol*. 2005;95(4):535-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.10.028.

14. Goldsmith YB, Liu J, Chou J, Hoffman J, Comenzo RL, Steingart RM. Frequencies and Types of Arrhythmias in Patients with Systemic Light-Chain Amyloidosis with Cardiac Involvement Undergoing Stem Cell Transplantation on Telemetry monitoring. *Am J Cardiol*. 2009;104(7):990-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.05.040.
15. Hörnsten R, Wiklund U, Olofsson BO, Jensen SM, Suhr OB. Liver Transplantation Does not Prevent the Development of Life-Threatening Arrhythmia in Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Portuguese-Type (ATTR Val30Met) Patients. *Transplantation*. 2004;78(1):112-6. doi: 10.1097/01.tp.0000133517.20972.27.
16. Dubrey SW, Cha K, Anderson J, Chamathi B, Reisinger J, Skinner M, Falk RH. The Clinical Features of Immunoglobulin Light-Chain (AL) Amyloidosis with Heart Involvement. *QJM*. 1998;91(2):141-57. doi: 10.1093/qjmed/91.2.141.
17. Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The Conduction System in Cardiac Amyloidosis. Clinical and Pathologic Features of 23 Patients. *Am J Med*. 1977;62(5):677-86. doi: 10.1016/0002-9343(77)90870-1.
18. Li R, Yang ZG, Wen LY, Liu X, Xu HY, Zhang Q, et al. Regional Myocardial Microvascular Dysfunction in Cardiac Amyloid Light-Chain Amyloidosis: Assessment with 3T Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18:16. doi: 10.1186/s12968-016-0240-7.
19. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised Prognostic Staging System for Light Chain Amyloidosis Incorporating Cardiac Biomarkers and Serum Free Light Chain Measurements. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):989-95. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5724.
20. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(10):1014-20. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.033.
21. Gillmore JD, Dmyt T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A New Staging System for Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Eur Heart J*. 2018;39(30):2799-806. doi: 10.1093/eurheartj/ehx589.
22. Varr BC, Zarafshar S, Coakley T, Liedtke M, Lafayette RA, Arai S, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillator Placement in Patients with Cardiac Amyloidosis. *Heart Rhythm*. 2014;11(1):158-62. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.10.026.
23. Ashraf I, Peck MM, Maram R, Mohamed A, Crespo DO, Kaur G, et al. Association of Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis and Cardiac Sarcoidosis. *Cureus*. 2020;12(8):e9842. doi: 10.7759/cureus.9842.
24. Pagourelis ED, Mirea O, Duchenne J, Van Cleemput J, Delforge M, Bogaert J, et al. Echo Parameters for Differential Diagnosis in Cardiac Amyloidosis: A Head-to-Head Comparison of Deformation and Nondeformation Parameters. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3):e005588. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005588.
25. Falk RH, Rubinow A, Cohen AS. Cardiac Arrhythmias in Systemic Amyloidosis: Correlation with Echocardiographic Abnormalities. *J Am Coll Cardiol*. 1984;3(1):107-13. doi: 10.1016/s0735-1097(84)80436-2.
26. Hamon D, Algalarrondo V, Gandjbakhch E, Extramiana F, Marijon E, Elbaz N, et al. Outcome and Incidence of Appropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Patients with Cardiac Amyloidosis. *Int J Cardiol*. 2016;222:562-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.254.
27. Fluechter S, Kuschyk J, Wolpert C, Doesch C, Veltmann C, Haghi D, et al. Extent of Late Gadolinium Enhancement Detected by Cardiovascular Magnetic Resonance Correlates with the Inducibility of Ventricular Tachyarrhythmia in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12(1):30. doi: 10.1186/1532-429X-12-30.
28. Fontana M, Pica S, Reant P, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Banypersad SM, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2015;132(16):1570-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016567.
29. Kotecha T, Martinez-Naharro A, Treibel TA, Francis R, Nordin S, Abdel-Gadir A, et al. Myocardial Edema and Prognosis in Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(25):2919-31. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.536.
30. John RM. Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2018;9(3):3051-7. doi: 10.19102/icrm.2018.090301.
31. Sidana S, Tandon N, Brady PA, Grogan M, Gertz MA, Dispenzieri A, et al. Prognostic Significance of Holter Monitor Findings in Patients with Light Chain Amyloidosis. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(3):455-64. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.08.039.
32. Lin G, Dispenzieri A, Kyle R, Grogan M, Brady PA. Implantable Cardioverter Defibrillators in Patients with Cardiac Amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(7):793-8. doi: 10.1111/jce.12123.
33. Halawa A, Woldu HG, Kacey KG, Alpert MA. Effect of ICD Implantation on Cardiovascular Outcomes in Patients with Cardiac Amyloidosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(7):1749-58. doi: 10.1111/jce.14541.
34. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, et al. 2019 HRS Expert Consensus Statement on Evaluation, Risk Stratification, and Management of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16(11):301-72. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
35. Orini M, Graham AJ, Martinez-Naharro A, Andrews CM, de Marvao A, Statton B, Cook SA, O'Regan DP, Hawkins PN, Rudy Y, Fontana M, Lambiase PD. Noninvasive Mapping of the Electrophysiological Substrate in Cardiac Amyloidosis and Its Relationship to Structural Abnormalities. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(18):e012097. doi: 10.1161/JAHA.119.012097.
36. Ramírez J, Orini M, Mincholé A, Monasterio V, Cygankiewicz I, Luna AB, et al. T-Wave Morphology Restitution Predicts Sudden Cardiac Death in Patients with Chronic Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):e005310. doi: 10.1161/JAHA.116.005310.
37. Tilz RR, Lenarczyk R, Scherr D, Haugaa KH, Iliodromitis K, Püerfelner H, et al. Management of Ventricular Tachycardia in the Ablation Era: Results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace*. 2018;20(1):209-13. doi: 10.1093/europace/eux332.
38. Alkindi S, Almasoud A, Younes A, Elamm C, Benatti R, Oliveira G, et al. Increased Risk of Heart Block in Patients with Cardiac Amyloidosis on Amiodarone. *J Card Fail*. 2015;21(8):125. doi: https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.06.359.
39. Le Bras F, Molinier-Frenkel V, Guellich A, Dupuis J, Belhadj K, Guendouz S, et al. Sequential Cyclophosphamide-Bortezomib-Dexamethasone Unmasks the Harmful Cardiac Effect of Dexamethasone in Primary Light-Chain Cardiac Amyloidosis. *Eur J Cancer*. 2017;76:183-7. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.004.
40. Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC, Rapoport JM. Cyclophosphamide Cardiotoxicity: An Analysis of Dosing as a Risk Factor. *Blood*. 1986;68(5):1114-8.
41. Xiao Y, Yin J, Wei J, Shang Z. Incidence and Risk of Cardiotoxicity Associated with Bortezomib in the Treatment of Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014;9(1):e87671. doi: 10.1371/journal.pone.0087671.
42. Tan NY, Mohsin Y, Hodge DO, Lacy MQ, Packer DL, Dispenzieri A, et al. Catheter Ablation for Atrial Arrhythmias in Patients with Cardiac Amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(10):1167-73. doi: 10.1111/jce.13046.
43. 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.
44. Chung FP, Lin YJ, Kuo L, Chen SA. Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia/Fibrillation in a Patient with Right Ventricular Amyloidosis with Initial Manifestations Mimicking Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *Korean Circ J*. 2017;47(2):282-5. doi: 10.4070/kcj.2016.0328.
45. Mlcochova H, Saliba WJ, Burkhardt DJ, Rodriguez RE, Cummings JE, Lakkireddy D, et al. Catheter Ablation of Ventricular Fibrillation Storm in Patients with Infiltrative Amyloidosis of the Heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(4):426-30. doi: 10.1111/j.1540-8167.2005.00321.x.

Artigo de Revisão

46. Muser D, Santangeli P, Pathak RK, Castro SA, Liang JJ, Magnani S, et al. Long-Term Outcomes of Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients with Cardiac Sarcoidosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(8):e004333. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004333.
47. Shumway SJ, Johnson EM, Svendsen CA, Kriett JM, Ring WS. Surgical Management of Ventricular Tachycardia. *Ann Thorac Surg*. 1997;63(6):1589-91. doi: 10.1016/s0003-4975(97)00358-5.
48. Estep JD, Bhimaraj A, Cordero-Reyes AM, Bruckner B, Loebe M, Torre-Amione G. Heart Transplantation and End-Stage Cardiac Amyloidosis: A Review and Approach to Evaluation and Management. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2012;8(3):8-16. doi: 10.14797/mdcj-8-3-8.
49. Donnelly J, Soltesz E, Tong MZ, Hall SA, Kale P, Estep JD, et al. Heart Transplantation in Cardiac Amyloidosis: A Ten Year Experience. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(4):389. doi: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.01.989>.
50. 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.
51. Castaño A, Helmke S, Alvarez J, Delisle S, Maurer MS. Diflunisal for ATTR Cardiac Amyloidosis. *Congest Heart Fail*. 2012;18(6):315-9. doi: 10.1111/j.1751-7133.2012.00303.x.
52. Khanna S, Lo P, Cho K, Subbiah R. Ventricular Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis: A Review of Current Literature. *Clin Med Insights Cardiol*. 2020;14:1179546820963055. doi: 10.1177/1179546820963055.
53. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2015;17(11):1601-87. doi: 10.1093/europace/euv319.
54. Al-Khatib SM, Stevenson WC, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2018;138(13):210-e71. doi: 10.1161/CIR.0000000000000548.
55. Kristen AV, Dengler TJ, Hegenbart U, Schonland SO, Goldschmidt H, Sack FU, et al. Prophylactic Implantation of Cardioverter-Defibrillator in Patients with Severe Cardiac Amyloidosis and High Risk for Sudden Cardiac Death. *Heart Rhythm*. 2008;5(2):235-40. doi: 10.1016/j.hrthm.2007.10.016.
56. Cheung CC, Roston TM, Andrade JG, Bennett MT, Davis MK. Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis: Challenges in Risk Stratification and Treatment. *Can J Cardiol*. 2020;36(3):416-23. doi: 10.1016/j.cjca.2019.11.039.
57. Bart NK, Thomas L, Korczyk D, Atherton JJ, Stewart GJ, Fatkin D. Amyloid Cardiomyopathy. *Heart Lung Circ*. 2020;29(4):575-83. doi: 10.1016/j.hlc.2019.11.019.
58. John RM, Stern DL. Use of Implantable Electronic Devices in Patients with Cardiac Amyloidosis. *Can J Cardiol*. 2020;36(3):408-15. doi: 10.1016/j.cjca.2019.12.002.
59. Boldrini M, Salinaro F, Mussinelli R, Raimondi A, Alogna A, Musca F, et al. Prevalence and Prognostic Value of Conduction Disturbances at the Time of Diagnosis of Cardiac AL Amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013;18(4):327-35. doi: 10.1111/anec.12032.
60. Donnellan E, Wazni OM, Saliba WJ, Baranowski B, Hanna M, Martyn M, et al. Cardiac Devices in Patients with Transthyretin Amyloidosis: Impact on Functional Class, Left Ventricular Function, Mitral Regurgitation, and Mortality. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(11):2427-32. doi: 10.1111/jce.14180.
61. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(1):7-22. doi: 10.1161/CIR.0000000000000792.
62. Kim EJ, Holmes B, Huang S, Lugo R, Al Aboud A, Richardson T, et al. Does an Implantable Defibrillator Alter Outcomes in Patients with Cardiac Amyloidosis? *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(9):837. doi: 10.1016/S0735-1097(19)31444-5.



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