

O PRESENTE E O FUTURO

REVISÃO DO ESTADO DA ARTE DO JACC

Cardiomiopatia induzida por arritmia



Revisão do Estado da Arte do JACC

Jose F. Huizar, MD,^{a,b} Kenneth A. Ellenbogen, MD,^a Alex Y. Tan, MD,^{a,b} Karoly Kaszala, MD, PHD^{a,b}

RESUMO

Arritmias coexistem em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e disfunção ventricular esquerda (VE). Taquicardias, fibrilação atrial e contrações ventriculares prematuras são conhecidas como desencadeadoras de cardiomiopatia dilatada reversível, chamada de cardiomiopatia induzida por arritmia (CMIA). Ainda não está claro por que alguns pacientes são mais propensos a desenvolver CMIA mesmo com cargas de arritmia semelhantes. O desafio é determinar se as arritmias são totalmente, parcialmente ou não responsáveis por uma disfunção VE observada. Deve-se suspeitar de CMIA em pacientes com frequência cardíaca média > 100 batimentos/min, fibrilação atrial e/ou carga de contrações ventriculares prematuras ≥ 10%. A reversão da cardiomiopatia por eliminação da arritmia confirma a CMIA. A escolha terapêutica depende da arritmia culpada, das comorbidades do paciente e de preferências. Após a recuperação da função VE, os pacientes precisam de seguimento contínuo se houver um substrato miocárdico anormal. O diagnóstico e o tratamento apropriados da CMIA tendem a melhorar a qualidade de vida e os desfechos clínicos e reduzir a hospitalização e os gastos com assistência médica. (J Am Coll Cardiol 2019;73:2328-44) Publicado pela Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation.

Há muito tempo que as arritmias são consideradas parte da apresentação clínica de insuficiência cardíaca (IC) e cardiomiopatia (CM). Porém, taquiarritmias ventriculares ou supraventriculares isoladas podem resultar em ou desencadear uma CM não isquêmica reversível. Mais recentemente, a fibrilação atrial (FA), apesar do controle adequado da frequência e das contrações ventriculares prematuras (CVPs), foi reconhecida como uma etiologia única da cardiomiopatia dilatada não isquêmica (1-3). Desde o reconhecimento de outras arritmias além da taquicardia como causa de CM, um termo mais abrangente da cardiomiopatia induzida por arritmia (CMIA) emergiu para incluir a cardiomiopatia induzida por taquicardia (CMIT), FA-CM e CVP-CM (Ilustração Central). No entanto, esse termo não inclui a CM recentemente reconhecida devido a anormalidades de condução/dessincronia, como a estimulação crônica do ventrículo direito (VD), o bloqueio de ramo esquerdo e a pré-excitação (1,4).

Embora a CMIT tenha sido descrita pela primeira vez em um paciente com FA no início do século XX, a CVP-CM só foi reconhecida nove décadas depois, em 1998 (5-7). Um ceticismo significativo permaneceu na causa-relação entre arritmias e cardiomiopatias até modelos animais experimentais desenvolvidos em 1962 e 2011 (8,9), respectivamente, provarem que essas arritmias sustentadas poderiam resultar em disfunção ventricular esquerda (VE) em corações estruturalmente normais. Esta revisão apresenta uma atualização do atual entendimento sobre a CMIA.

CM INDUZIDA POR TAQUICARDIA

DEFINIÇÃO E PREVALÊNCIA. A CMIT se refere à presença de uma disfunção VE reversível somente devido ao aumento das frequências ventriculares, independentemente da origem da taquicardia. O risco de desenvolver a CMIT depende não apenas do tipo, como



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aVirginia Commonwealth University/Pauley Heart Center, Richmond, Virginia, EUA; e ^bHunter Holmes McGuire Veterans Affairs Medical Center, Richmond, Virginia, EUA. Dr. Huizar recebeu financiamento do National Institutes of Health como um investigador principal (1R01HL139874-01 e 5R34HL138110-02). Dr. Ellenbogen atuou como consultor no Data Safety Monitoring Board e como palestrante da Medtronic e da Boston Scientific; realizou palestras e recebeu honorários de palestras da Biotronik; e serviu como consultor e recebeu honorários de palestras da Abbott e da Biosense Webster. Os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Manuscrito recebido em 1º de novembro de 2018; manuscrito revisado recebido em 13 de fevereiro de 2019; aceito em 18 de fevereiro de 2019.

DESTAQUES

- Taquicardias, FA e CVPs são conhecidas como desencadeadores de CM dilatada reversível.
- A CMIA deve ser entendida como altamente suspeita em pacientes sem uma etiologia óbvia.
- Monitores de ECG ambulatoriais são essenciais para triar e diagnosticar corretamente a CMIA.
- A reversão da CM pela eliminação da arritmia não só confirma o diagnóstico, como pode melhorar significativamente os desfechos.

também da duração e da frequência de taquicardia. A prevalência global e a incidência da CMIT não são claras e, provavelmente, são subestimadas.

Um estudo relatou CMIT em 2,7% dos pacientes encaminhados para ablação por radiofrequência (ARF); no entanto, também incluiu pacientes encaminhados para ablação com CVP (10). A CMIT foi relatada em 10% dos pacientes com taquicardia atrial (TA) (11) e tão alta quanto 37% dos pacientes com TA incessante. Além disso, a taquicardia reciprocante juncional permanente parece ter maior associação com a CMIT (20% a 50%), uma vez que frequentemente se apresenta como uma taquicardia supraventricular (TSV) incessante (12). Apesar de a FA ser a arritmia mais prevalente, não há dados claros sobre a prevalência de CMIT nessa população. Somente um estudo relatou CMIT em 4% dos pacientes encaminhados para isolamento de veias pulmonares (13); no entanto, esses dados são confundidos por vieses de seleção e de encaminhamento. As crianças também são propensas a CMIT, mais frequentemente como resultado de TA (59%), taquicardia reciprocante juncional permanente (23%) e taquicardia ventricular (7%) (12).

CAUSAS. A CMIT pode se manifestar no contexto de uma taquicardia incessante ou paroxística e deve ser entendida como suspeita se nenhuma outra causa de disfunção VE for identificada. Um frequente desafio é identificar uma CMIT sobreposta quando a taquicardia piora uma CM conhecida. Foi relatado que a CMIT se apresenta semanas, meses ou anos após o início da taquicardia (14).

As arritmias supraventriculares são a etiologia mais comum, a saber, FA e flutter atrial com rápida resposta ventricular. Embora sejam raras, outras arritmias também podem ser responsáveis, como TA paroxística incessante ou muito frequente, taquicardia reciprocante atrioventricular (AV) persistente e taquicardia por reentrada no nó AV, taquicardia sinusal sustentada, taquicardias ventriculares frequentes (idiopáticas, de ramo e fasciculares) e ta-

quicardia mediada por marca-passo (11,14). Em geral, suspeita-se que frequências mais rápidas de taquicardia e arritmias ventriculares causem CMIT mais grave, embora não existam estudos que corroborem essa hipótese (1).

FISIOPATOLOGIA E MECANISMO. Modelos animais têm sido fundamentais para o entendimento da fisiopatologia e do mecanismo da CMIT. Assim como humanos, animais expostos a taquicardia persistente usando estimulação atrial ou ventricular rápida e contínua desenvolvem sintomas de IC, disfunção sistólica e dilatação VE, diminuição do dP/dtmax e fluxo sanguíneo miocárdico do VE, além de aumento do estresse da parede VE e da pressão e do volume diastólicos finais (9,15,16). A dilatação tende a ser biventricular, com afinamento leve ou sem associação de hipertrofia ou alteração na massa cardíaca (9,15). A progressão dessas alterações fisiológicas inclui uma diminuição da pressão arterial sistêmica e um aumento da pressão do VE e da artéria pulmonar, estabilizando-se em 1 semana, enquanto o débito cardíaco, a fração de ejeção e os volumes continuam a se deteriorar nas 4 semanas seguintes com o desenvolvimento de IC sintomática dentro de 2 a 3 semanas (9).

A CMIT é caracterizada por alterações miocárdicas estruturais e funcionais (Tabela 1, Ilustração Central). Semelhante aos estudos em humanos, os modelos de CMIT também demonstraram que o remodelamento elétrico e a homeostase anormal de Ca eram entendidos como responsáveis pelo comprometimento do acoplamento excitação-contracção e da disfunção diastólica (9,16-18). Somente o ciclo total de Ca, a inibição do canal de Ca e a atividade basal da ATPase demonstraram correlação estatística com a diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) (17).

A interrupção da estimulação de taquicardia resulta na normalização da pressão atrial direita e arterial, com recuperação significativa da FEVE e do débito cardíaco em 48 horas, além de normalização completa após 1 a 2 semanas (9). No entanto, uma semana após a resolução da taquicardia, a massa VE aumenta em 26%, o VE permanece dilatado e os miócitos continuam a apresentar disfunção contrátil (15). Além disso, somente o ciclo de Ca (soma da absorção e da liberação de Ca), a absorção de Ca e a atividade de CK normalizaram significativamente (17) 4 semanas após a interrupção da estimulação de taquicardia. De modo importante, algumas alterações, como a fibrose, parecem persistir apesar da eliminação da taquicardia e da normalização da função VE (16,19).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA, DIAGNÓSTICO E CARACTERÍSTICAS DE IMAGEM. Estudos clínicos encontraram um tempo variável desde o início dos sintomas

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

- ARF = ablação por radiofrequência
- CM = cardiomiopatia
- CMIA = cardiomiopatia induzida por arritmia
- CMIT = cardiomiopatia induzida por taquicardia
- CVP = contracção ventricular prematura
- MAAs = medicamentos antiarrítmicos
- TA = taquicardia atrial

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Cardiomiopatas induzidas por arritmias: Possíveis desencadeadores, mediadores, efeito e recuperação

	Taquicardia	CVPs frequentes	Fibrilação atrial
Desencadeadores	RR aumentada	<ul style="list-style-type: none"> Dessincronia VE Dissociação AV Irregularidade da RR Taquicardia intermitente Desregulação simpática Potenciação pós-extrassistólica 	<ul style="list-style-type: none"> Irregularidade da RR Desregulação simpática Perda de contração atrial
Mediadores	<ul style="list-style-type: none"> Sobrecarga de Ca²⁺ Manejo ruim de Ca²⁺ 	<ul style="list-style-type: none"> Sobrecarga de Ca²⁺ Manejo ruim de Ca²⁺ ??? 	<ul style="list-style-type: none"> Manejo ruim de Ca²⁺ ???
Efeito	<ul style="list-style-type: none"> Fibrose Remodelamento de miócito e elétrico Disfunção contrátil Ativação neuro-hormonal 	<ul style="list-style-type: none"> Remodelamento de miócito e elétrico Disfunção contrátil ? Fibrose 	<ul style="list-style-type: none"> Disfunção contrátil ???
Supressão de arritmia			
Recuperação	<ul style="list-style-type: none"> FEVE normalizada Dilatação ventricular Disfunção diastólica Hipertrofia reativa Fibrose persistente 	<ul style="list-style-type: none"> FEVE e dimensões normalizadas 	<ul style="list-style-type: none"> FEVE normalizada ???

Coração normal

Cardiomiopatia não isquêmica

Melhoria ou reversão de cardiomiopatia

Huizar, J.F. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(18):2328-44.

AV = atrioventricular; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; RR = razão de risco.

de arritmia até o desenvolvimento da CMIT, variando de 3 a 120 dias, com uma FEVE global de 32% (14). Independentemente da taquiarritmia, os sintomas da IC vão se manifestar mais precocemente a frequências mais altas de taquicardia (1,9,16), como pacientes com *flutter* atrial persistente ou taquicardia com condução AV 2:1 com frequências > 150 batimentos/min. Um estudo clínico recente encontrou uma disfunção ventricular esquerda mais grave (FEVE 29,3 ± 6,6%) em CMIT em comparação a CM dilatada e inflamatória (32,1 ± 10,2% e 41,9 ± 12,9% respectivamente; p < 0,001) (18).

Os principais sintomas relatados incluem palpitações (29%), IC de classe III a IV (47%) e síncope/pré-síncope (12%), enquanto os demais podem não apresentar sintomas (10). A morte súbita cardíaca é incomum, mas foi relatada em até 8 a 12%, apesar do tratamento e da resolução da cardiomiopatia (14,20).

Deve-se suspeitar de CMIT em pacientes com disfunção VE e taquicardia paroxística prévia, persistente ou frequente, sem etiologia óbvia (Tabela 2). Se houver presença de taquicardia, deve-se considerar uma CMIT apesar de CM secundária subjacente (isquêmica, infiltrativa ou tóxica/relacionada a medicamento). Portanto, é fundamental ter um monitor de ECG ambulatorial por pelo menos um período de 2 semanas para confirmar ou excluir a CMIT.

Um ecocardiograma ou uma ressonância magnética cardíaca podem auxiliar a excluir outras etiologias. A CMIT é caracterizada por uma CM dilatada (maior dimensão e área diastólica final do VE) com disfunção sistólica biventricular moderada a grave e espessura normal da parede septal e posterior do VE (falta de hipertrofia). A insuficiência mitral pode estar presente devido à dilatação VE e à dilatação do anel mitral com a falta de coaptação dos folhetos (16).

Marcadores neuro-hormonais, como peptídeo natriurético cerebral (PNC) e pró-PNC, são comumente elevados, dependendo do grau de insuficiência cardíaca e CM (14,21). Além disso, uma queda súbita do pró-PNC dentro de uma semana após a eliminação da taquicardia é favorável à CMIT (21). Porém, o diagnóstico final de CMIT só pode ser confirmado após a recuperação ou melhoria da função sistólica VE em 1 a 6 meses após a eliminação da taquiarritmia.

TRATAMENTO. Uma característica importante da CMIT é a sua reversibilidade assim que a taquicardia é eliminada. Assim, o tratamento basal consiste na supressão da taquicardia com base na arritmia culpada (Tabela 3) com antiarrítmicos (MAAs) e/ou ARF. No entanto, o tratamento inicial da CMIT deve incluir a iniciação e otimização da terapia medicamentosa para insuficiência cardíaca e disfunção sistólica VE (betabloqueadores, inibidores de enzima de conversora de angiotensina ou bloqueadores dos receptores de angiotensina, agentes diuréticos e bloqueadores da aldosterona) para otimizar o remodelamento reverso.

A eliminação da taquiarritmia não apenas resolve a função VE em 4 a 12 semanas, como também melhora os sintomas da insuficiência cardíaca em pelo menos uma classe funcional da New York Heart Association na maioria dos pacientes (9,14,16). A análise multivariada demonstrou que a idade, a frequência de taquicardia e FEVE e DDFVE basais foram preditores de recuperação em uma população pediátrica (12). Infelizmente, a recuperação da CMIT nem sempre é completa. Anormalidades histopatológicas, disfunção diastólica e dilatação ventricular com resposta hipertrófica podem persistir mesmo com a normalização da FEVE (15,16,18,19).

Na presença de CMIT sobreposta, é improvável a reversibilidade completa da função VE após o tratamento de taquiarritmia. O tratamento, porém, não deve ser desencorajado, pois pode ter benefícios pequenos, mas relevantes.

RECORRÊNCIA DE TAQUICARDIA NO HISTÓRICO PRÉVIO DE CMIT. Estudos documentaram que a recorrência dos sintomas de CMIT e IC na arritmia é mais rápida e com pelo menos a mesma gravidade em comparação à apresentação inicial (14,20). Especula-se que, provavelmente, a persistência de anormalidades histopatológicas subjacentes à apresentação inicial seja responsável por uma apresentação mais rápida e grave se houver recorrência da arritmia (16,19). No entanto, a disfunção VE se recupera para níveis prévios ou normais com a eliminação da taquicardia nova ou recorrente. Assim, deve ser considerada a realização de um tratamento permanente, como a terapia de ablação, especialmente em arritmias com alto índice de sucesso ou cura, como flutter atrial, taquicardia de reentrada nodal AV, taquicardia recíproca AV e TA.

TABELA 1 Resumo das anormalidades encontradas em CMIT e CVP-CM baseada em modelos humanos e animais

Recurso (Ref. nº)	CMIT	CVP-CM
Remodelação tecidual (8,9,16,18,19,59)		
Fluxo sanguíneo miocárdico	Diminuiu	??
Fibrose	Leve	Ausente ou leve/↑ colágeno tipo I
Matriz extracelular e membrana basal dos miócitos	Desorganização	??
Desalinhamento do miócito	Presente	??
Inflamação	Dominado por macrófagos ↑↑ MHC-classe II; ↑ MMP-9 ↑ Macrófagos CD68	Ausente
Remodelação do miócito (8,16,18,64)		
Perda de miócitos	Presente	??
Apoptose	Aumentou	Não mudou
Túbulos T	Depleção	Depleção
Sarcômero	Perda e mudança no sarcômero	??
Mitocôndria	Tamanho, arquitetura e função anormais ↑ Quantidade no disco intercalado ↑ MPC1	Fosforilação oxidativa normal
ATP e Na-K ATPase	Reduziu	??
Receptores adrenérgicos-β	↓ Quantidade de receptores- ↓ Densidade da proteína estimulante G e atividade de adenilato ciclase ↑ Densidade da proteína inibitória G	??
Estresse oxidativo	Aumentou	??
Metabolismo da glicose	Comprometido	??
Remodelação elétrica (8,16,17,24,59,63,64)		
Duração do potencial de ação	Prolongada	Prolongada (heterogeneidade)
PREV	Aumentou	Aumentou
Correntes iônicas	↓ ICa	↓ ICa e Cav1.2 ↓ Ito e Kv4.3 ↓ IKr
Liberação Ca ²⁺ transitória/RS	Diminuiu	Diminuiu
Absorção de Ca ²⁺ RS (SERCA2a)	Diminuiu	Diminuiu
CaMKII-alfa	Aumentou	Aumentou
Armazenamento de Ca ²⁺ RS	Diminuiu	Não mudou
Vazamento de Ca ²⁺ RS	Diminuiu	Não mudou
Trocador Na ⁺ /Ca ²⁺ (NCX) extrusão de Cai	Aumentou	Não claro (dados contraditórios)
Remodelação da díade	??	↓ JPH-2 e BIN-1
?? = desconhecido; ↑ = aumentou; ↓ = diminuiu; BIN-1 = uma proteína chave envolvida na segmentação Cav1.2 para os túbulos T; CaMKII-alfa = proteínase II dependente de Ca ²⁺ /calmodulina; Cav1.2 = subunidade formadora de poros de Ca ²⁺ tipo L; CMIT = cardiomiopatia induzida por taquicardia; CVP-CM = cardiomiopatia induzida por contração ventricular prematura; ICa = corrente de Ca ²⁺ tipo L; IKR = corrente de atraso rápido de potássio; Ito = saída transitória de potássio; JPH-2 = junctopina-2 (uma proteína scaffold díade); MHC-classe II = complexo de histocompatibilidade principal classe II; MMP-9 = metaloproteinase antimatriz; MPC1 = portador de piruvato mitocondrial; PREV = período refratário efetivo ventricular; RS = retículo sarcoplasmático; SERCA2a = retículo sarcoplasmático/endoplasmático Ca ²⁺ ATPase-2a.		

CM INDUZIDA POR FA

A FA é frequentemente considerada uma causa primária da CMIT. Evidências limitadas sugerem que a frequência ventricular durante a FA não prediz a reversibilidade da CM (22). Isso trouxe à tona a questão de se a duração e/ou irregularidade da FA prediz a disfunção VE em vez da frequência ventricular. Mais recentemente, os ensaios clínicos sobre ablação de FA na IC questionaram as recomendações atuais de que o controle de frequência isolado é apropriado em pacientes com FA paroxística/persistente e com CM/IC associada (3,23).

TABELA 2 Causas reversíveis e irreversíveis da cardiomiopatia	
Reversível	Irreversível
Isquemia transitória/pós-parada cardiorrespiratória	Infartos do miocárdio extensos/múltiplos
Doença valvular cardíaca subaguda	Cardiomiopatia hipertrófica
Hipertensão não controlada	Sarcoidose cardíaca
BRE - cardiomiopatia	Doença valvular cardíaca em estágio terminal
Cardiomiopatia induzida por estimulação	Infecioso (p. ex., doença de Chagas)
Abuso de drogas e álcool	
Endócrino (hipotireoidismo grave)	
Cardiomiopatia induzida por CVP	
Cardiomiopatia induzida por estresse	
Cardiomiopatia periparto	
Inflamatório/infecioso (p. ex., miocardite, sepse)	
BRE = bloqueio de ramo esquerdo; CVP = contração ventricular prematura.	

Isso se deve à melhora significativa da função VE e dos sintomas de IC após a ablação da FA quando comparada à terapia medicamentosa, corroborando a premissa de que a FA sozinha pode levar a CM, mesmo com um controle adequado da frequência.

A FA-CM é definida como disfunção sistólica VE em pacientes com FA paroxística ou persistente, mesmo com o controle adequado da frequência. Portanto, um monitor de Holter ambulatorial é fundamental para descartar controle de frequência ruim e CMIT. Apesar de a FA ser a arritmia mais prevalente que há, a prevalência e os fatores que predispõem ou previnem FA-CM são desconhecidos. Um frequente desafio clínico é reconhecer se a FA é causada por IC e cardiomiopatia ou vice-versa.

O mecanismo da FA-CM é desconhecido (Ilustração Central). Acredita-se que a FA-CM seja desencadeada em parte devido a: 1) irregularidade da frequência cardíaca com manejo ruim de cálcio (24); e 2) perda da contração/esvaziamento atrial associados à ativação simpática, contribuindo para o enchimento ventricular limitado e para o aumento das pressões de enchimento, regurgitação mitral funcional e disfunção diastólica (2,25). Infelizmente, não existem modelos animais de FA-CM para entender melhor a causalidade, os fatores de risco e/ou os mecanismos envolvidos em sua patogênese.

TABELA 3 Opções de tratamento de CMIT com base em taquiarritmia	
Arritmia	Tratamento
Taquicardia sinusal/tireotoxicose	BB + tratamento da doença de base
Fibrilação atrial com RVR	Ritmo (IVP ± MAA) vs. controle de frequência vs. AVJ
Flutter atrial com RVR	Ablação por radiofrequência
Taquicardia atrial	Ablação por radiofrequência vs. MAA
Taquicardia reciprocante AV/taquicardia por reentrada no nó AV	Ablação por radiofrequência
Estimulação auricular/ventricular rápida (taquicardia mediada por marca-passo)	Reprogramar marca-passo
Taquicardia ventricular sustentada	Ablação por radiofrequência ± MAA
AV = atrioventricular; AVJ = ablação no nó atrioventricular; BB = betabloqueadores; CMIT = cardiomiopatia induzida por taquicardia; IVP = isolamento das veias pulmonares; MAA = medicamentos antiarrítmicos; RVR = resposta ventricular rápida.	

A FA-CM é um diagnóstico de exclusão e deve ser primariamente entendida como suspeita em pacientes com CM não isquêmica e FA persistente que não melhoram após terapia médica apropriada e controle de frequência. Devido à sobreposição com a CMIT e a falta de modelos animais, não está claro como o curso temporal e as características clínicas, laboratoriais ou de imagem diferem entre FA e CMIT. Um diagnóstico final de FA-CM só pode ser corroborado se a função sistólica VE melhorar ou for normalizada após a eliminação da FA.

A restauração do ritmo sinusal deve ser levada em consideração se houver suspeita de FA-CM. Foi relatado que a ablação de FA atinge ritmo sinusal de 50 a 88% em pacientes com FA paroxística e persistente com IC e CM (2,3,23,26). Embora a taxa de complicação da ablação de FA seja baixa (2 a 3%), é frequente a necessidade de uma segunda ablação. De modo contrário, os MAA têm uma taxa de sucesso geral de 30 a 50% para manter o ritmo sinusal com frequente descontinuidade devido a efeitos colaterais (2,26). Outras evidências sugerem que a ablação de FA pode ser superior a MAA em FA-CM (2). Os ensaios clínicos de marco da FA com MAA não conseguiram demonstrar os benefícios dos resultados, incluindo hospitalizações por IC em pacientes com e sem IC ou CM (2,27,28). Isso vai contra os estudos clínicos randomizados comparando a ablação de FA como uma estratégia de controle de ritmo versus controle de taxa, que relataram um aumento absoluto de 8 a 18% na FEVE em 60 a 70% dos pacientes com FA e CM randomizados para ablação (2,13,23,29). O único estudo que comparou as estratégias de controle do ritmo (ablação vs. amiodarona) em pacientes com FA e CM demonstrou que a ablação é superior ao melhorar a liberdade de FA (70% vs. 34%), qualidade de vida, hospitalizações de IC (31% vs. 57%) e mortalidade (8% vs. 18%) após 2 anos de seguimento (26). Por fim, o estudo CAMERA-MRI (Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction/Ablação por cateter versus controle da frequência médica na fibrilação atrial e disfunção sistólica) corrobora o uso da ressonância magnética cardíaca com realce tardio pelo gadolínio como uma ferramenta de triagem para prever a reversibilidade da CM antes da ablação. A ausência de cicatriz ventricular ou carga cicatricial < 10% previu a reversibilidade da FA-CM (Figura 1) (23).

CARDIOMIOPATIA POR CVP

Devido às suas características únicas e à falta de taquicardia, agora a CVP-CM é reconhecida como uma entidade clínica distinta pela mais recente Declaração Científica da AHA de 2016 sobre cardiomiopatias dilatadas (1). A CVP-CM é definida como o desenvolvi-

mento de disfunção VE causada unicamente por CVPs frequentes. Além disso, a CVP-CM sobreposta pode ser definida como uma piora de pelo menos 10% da FEVE devido a CVP frequente em uma CM previamente conhecida. Embora as CVPs frequentes sejam comumente referidas como carga de CVP > 5%, uma carga de CVP \geq 10% geralmente é considerada alta e relevante o suficiente para desencadear a CVP-CM.

EPIDEMIOLOGIA DE CVPS E CVP-CM. A incidência de CVPs em um ECG de 10 s de 12 derivações é estimada entre 1 e 4% dos pacientes sem cardiopatia (30,31). No entanto, a prevalência de CVPs é significativamente maior durante os registros ambulatoriais de ECG (40 e 75% dos participantes em monitorização ambulatorial Holter de 24 a 48 h) (31). Isso pode ser explicado por uma variabilidade significativa da frequência da CVP com o tempo (32,33).

A prevalência de CVPs também depende da idade, com < 1% em crianças menores de 11 anos e perto de 70% em indivíduos com 75 anos ou mais (30,31). As CVPs estão associadas mais frequentemente a pós-infarto do miocárdio, coronariopatia e CM e IC dilatadas (30,34). Além disso, quase metade dos pacientes com IC classes II e III apresentaram CVPs frequentes (> 1.000 CVPs/dia) (34).

Estudos clínicos encontraram alta carga de CVP associada à disfunção ventricular esquerda e aumento do risco de IC sistólica [razão de risco (RR): 1,48 a 1,8] e mortalidade (RR: 1,31) (35-41) mesmo após ajuste para idade e outras anormalidades no ECG (30). Surpreendentemente, foi relatado um risco seis vezes maior (RR: 6,5) de IC sistólica em indivíduos com < 65 anos com CVPs sem outros fatores de risco cardiovasculares (42) e um maior risco de mortalidade para aqueles com frequência cardíaca > 100 batimentos/min (30). Por fim, foi relatado um aumento significativo do risco de AVC incidente [RR: 1,71; intervalo de confiança de 95% (IC): 1,14 a 2,59] em uma análise secundária do estudo ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities/Risco de aterosclerose em comunidades*), o que os pesquisadores atribuem ao possível remodelamento atrioventricular (43).

A prevalência de CVP-CM foi relatada em 7% entre pacientes com carga frequente de CVP > 10% (44). No entanto, a CVP-CM é provavelmente subestimada (31). Estudos clínicos relataram o diagnóstico de CVP-CM em 9 a 30% dos pacientes encaminhados para ARF de CVP (35,38,45-47). Da mesma forma, uma análise secundária do CHF-STAT (*Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure/Estudo de sobrevivência da terapia antiarrítmica na insuficiência cardíaca congestiva*) (48) (> 10 CVPs/h e FEVE < 40%) demonstrou uma taxa estimada de CVP-CM de 40% em todos os pacientes com CM e de até 66% em CM não isquêmica (49). Esses

dados corroboram as CVPs frequentes como um fator de risco relevante e modificável para IC sistólica e aumento da mortalidade.

EFEITOS AGUDOS DE CVPS E POTENCIAIS DESENCADEADORES DE CVP-CM. As CVPs têm efeitos intrínsecos agudos que são inatos à sua origem ectópica e prematura, incluindo irregularidade da frequência cardíaca e potencialização pós-extrassistólica, dessincronia VE, dessincronia AV e aumento da frequência cardíaca (Tabela 4) (41,50-54). Além disso, não está claro se e como esses desencadeadores, ao alterarem a hemodinâmica e o sistema nervoso autônomo, contribuem para o desenvolvimento da CVP-CM (55,56).

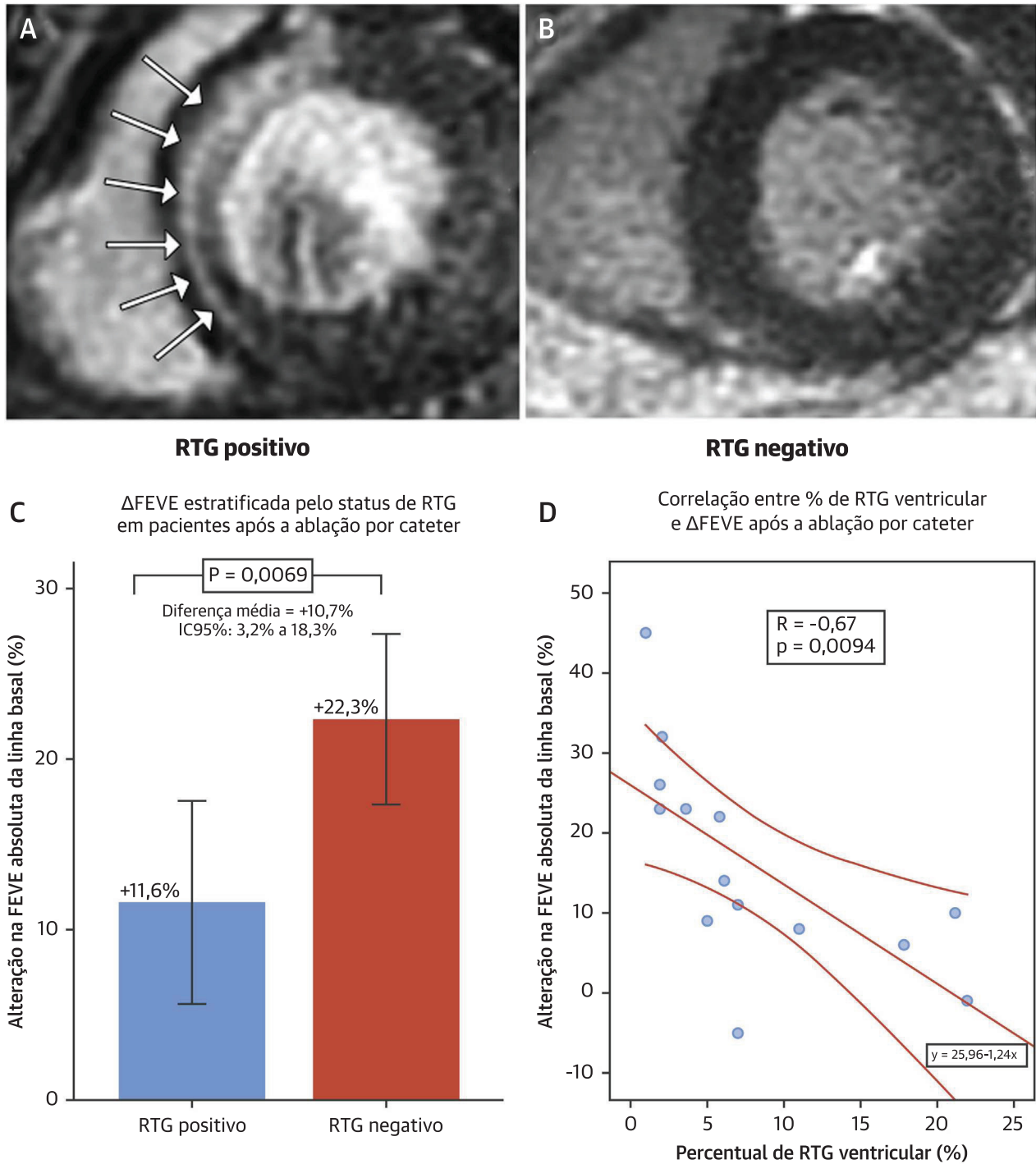
A potenciação pós-extrassistólica, juntamente com a irregularidade da frequência cardíaca, a dessincronia VE, a dissociação AV e a alteração no sistema nervoso autônomo são possíveis fatores desencadeadores da CVP-CM. No entanto, as diferenças no remodelamento celular e elétrico entre CVP e CMIT (Tabela 1) reforçam o argumento de que é improvável que a taquicardia seja o único desencadeador da CVP-CM.

O papel da potenciação pós-extrassistólica e da irregularidade da frequência cardíaca pode ser abordado pela avaliação dos efeitos crônicos dos CAPs frequentes, que não apresentam dessincronia VE. Embora Pacchia et al. (57) tenham demonstrado que a CM poderia ser induzida por bigeminismo atrial, isso não foi observado clinicamente e em outros modelos animais (58-60). Esses achados sugerem que a irregularidade da frequência cardíaca e a potenciação pós-extrassistólica desempenham um papel limitado, se houver, na fisiopatologia da CVP-CM.

Por fim, o grupo de Gerstenfeld demonstrou em um modelo com suínos com CVP de bigeminação que a disfunção VE é mais pronunciada em CVPs do epicárdio do VE, uma vez que elas demonstram um maior grau de dessincronia em comparação à parede livre do VD endocárdico (59). Isso também é consistente com estudos clínicos em que CVPs epicárdicos e QRS > 150 ms foram preditores de CVP-CM (61,62).

MECANISMOS POTENCIAIS DE CVP-CM. Diferentemente da CMIT, o mecanismo celular da CVP-CM não foi extensivamente estudado. Ainda assim, está claro que existem diferenças distintas nas características histopatológicas e celulares em comparação a outros modelos de IC, incluindo CMIT (Ilustração Central, Tabela 1) (8,9,15,16,18,19,59,63,64).

As principais causas de disfunção contrátil na CVP-CM parecem ser distúrbios do próprio mecanismo de liberação de cálcio induzido pelo cálcio, com alterações da função de díade (canal de Ca tipo L e receptor de rianodina) propostas como um mecanismo potencial. Semelhante a outras cardiomiopatias, esse modelo de

FIGURA 1 Imagem de ressonância magnética cardíaca com melhoramento pelo gadolínio tardio para identificar o FA-CM

Exemplos representativos de pacientes com fibrilação atrial (FA) com realce tardio pelo gadolínio (RTG) em um paciente sem (A) e com (B) cardiomiopatia por FA (CM). (Topo) A presença (A, setas) e ausência (B) da cicatriz em ressonância magnética cardíaca com o RTG em um paciente sem e com FA-CM respectivamente. (C) Alteração na fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) da linha de base estratificada pela presença ou ausência de cicatriz e (D) correlação entre a % de cicatriz (RTG) e alteração na FEVE desde a linha de base após ablação por cateter para FA. Reimpresso com permissão de Prabhu et al. (23).

TABELA 4 Efeitos agudos e potenciais desencadeadores da CVP-CM	
Efeitos intrínsecos da CVP/desencadeadores	
Potenciação pós-extrassistólica	Aumento da contratilidade que segue uma extrassístole atrial ou ventricular, associada à sobrecarga de Ca ²⁺ (54). Tem uma relação inversa com o intervalo de acoplamento da CVP (prematuridade): intervalos mais curtos de acoplamento da CVP (CVPs precoces) têm uma maior potenciação intracelular de Ca ²⁺ e pós-extrassistólica (54). Aumento do consumo de O ₂ com pouca alteração no débito cardíaco apesar da redução de PDFVE (média de 13 mmHg) e aumento do fluxo coronário (54).
Dessincronia VE	Contração não coordenada dos segmentos do VE. Causa ruptura e progressão do movimento da parede do VE dissinérgico, resultando em disfunção VE (41,85,100). Diretamente proporcional ao intervalo de acoplamento da CVP: intervalos maiores de acoplamento da CVP (CVPs tardios) demonstram uma dessincronia maior do VE (52).
Taquicardia	A frequência cardíaca média no ECG ambulatorial Holters em CVP-CM é frequentemente normal, provavelmente devido a pausas compensatórias. Estudos clínicos e animais não encontraram diferença na frequência cardíaca média entre a CVP-CM e outras etiologias (41,50,65).
Dessincronia AV	Ocorre quando há contração atrial contra uma válvula AV fechada durante a CVP, demonstrada como uma onda-a proeminente no traçado da PCCP. O aumento da CVP-PCCP (definido como uma onda-a proeminente > 15 mmHg) foi associado a uma FEVE menor (52 ± 9% vs. 62 ± 10%; p < 0,01) e um intervalo menor de acoplamento (432 ± 41 ms vs. 522 ± 54 ms; p < 0,0001) em comparação a aqueles sem aumento de CVP-PCCP, apesar de ter carga semelhante de CVP (53).
Sistema nervoso autônomo	As CVPs sozinhas demonstraram aumentar agudamente a atividade nervosa simpática, não apenas no nível cardíaco, como também periféricamente (56) As CVPs provocam uma resposta neuronal maior do que outros estímulos, como oclusão da aorta ou da veia cava inferior (55) As CVPs com prematuridade variável apresentaram a maior resposta neuronal (entrada convergente, simpática e parassimpática) em comparação a CVPs precoces e tardias (55)
AV = atrioventricular; CM = cardiomiopatia; CVP = contração ventricular prematura; ECG = eletrocardiograma; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PCCP = pressão de cunha capilar pulmonar; PDFVE = pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; VE = ventricular esquerdo.	

CVP-CM revelou remodelamento eletrofisiológico (Tabela 1). As anormalidades histopatológicas são distintas, sem evidência de aumento da inflamação ou apoptose e mínima ou nenhuma fibrose. Estudos mitocondriais não demonstraram alterações na fosforilação oxidativa (8). Esses achados são corroborados clinicamente pela falta de cicatriz na ressonância magnética cardíaca de pacientes com CVP-CM (38). Esses achados também confirmam uma anormalidade funcional primária como um mecanismo primário dessa CM reversível (8,38,59,63,64). Ainda não está claro se todas as alterações celulares e moleculares são respostas à CM e não à causa da CM.

PREDITORES DA CVP-CM. A avaliação clínica dos efeitos subjacentes de CVPs frequentes apresenta limitações devido à variabilidade das características da CVP (origem, prematuridade, frequência, largura de QRS), à presença de comorbidades confundidoras do paciente e à pequena população da amostra.

A carga de CVP demonstrou ser uma importante preditora de CVP-CM [razão de chances (RC): 1,25 por cada aumento percentual na carga de CVP; IC95%: 1,10 a 1,42] (35,45,62,65-67). Dois estudos principais demonstraram que a carga de CVP > 16% e 24% identifica melhor os pacientes com um diagnóstico de CVP-CM (sensibilidade e especificidade de 79 a 100% e 78 a 87% respectivamente) (35,44). Embora esses e outros estudos sugiram que uma carga de CVP de pelo menos 10% seja necessária para induzir a CVP-CM (35,44,68,69,70), outros estudos questionam esse limiar mínimo de CVP,

pois demonstraram melhora na função do VE com carga de CVP tão baixa quanto 6 a 8% (48,51,66,71-73). A extensão do monitoramento ambulatorial do eletrocardiograma tem implicações importantes, pois o aumento da duração de um Holter de 24 h para um de 7 dias pode dobrar o número de pacientes que atingem o limiar de 10% (33).

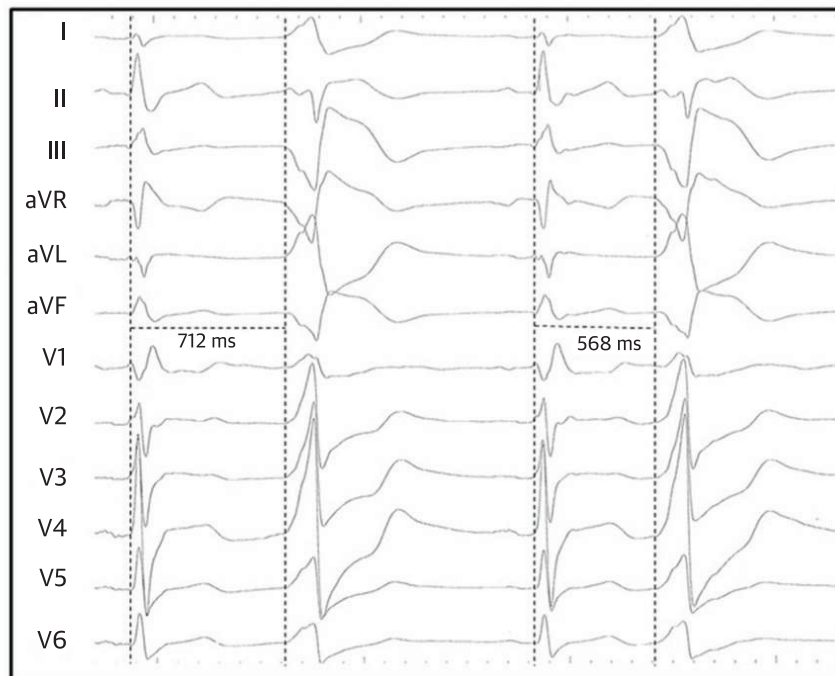
No entanto, alguns pacientes não desenvolvem CM mesmo com alta carga de CVP. Dessa forma, é provável que outras características de pacientes e/ou de CVP desempenhem um papel na fisiopatologia da CVP-CM. Outras características da CVP foram identificadas como preditores independentes de CVP-CM, como sexo masculino (74), ausência de sintomas (RC ajustada: 13,1; IC95%: 4,1 a 37,0) ou duração de palpitações > 30 meses, variabilidade do intervalo de acoplamento da CVP [RC: 1,04; IC95%: 1,03 a 1,07 (39)], duração do QRS de CVP > 150 ms e origem epicárdica (37,44,45,61,62,65,67,74,75) (Figura 2). Outros preditores independentes relatados com menos frequência são o índice de massa corporal > 30 kg/m² (RC: 3,03; IC95%: 1,2 a 7,7) (39), menor variabilidade na distribuição circadiana de CVP (RC: 16,3; IC95%: 1,7 a 155,0) (76) e presença de onda P retrógrada (RC: 2,79; IC95%: 1,08 a 7,19) (67). A dessincronia AV durante as CVPs pode ser um preditor em potencial, mas ainda precisa ser estudada (53,67). Com exceção da carga de CVP, a maioria dos preditores foi relatada de modo variável, refletindo a heterogeneidade das diferentes populações. Embora uma validação adicional seja necessária, foi desenvolvido um índice CVP-CM, incluindo carga de CVP, largura de QRS-CVP e origem epicárdica, na

FIGURA 2 Duração de QRS e variabilidade do intervalo de acoplamento de CVPs como preditores de CVP-CM**A** CVP com função VE normal

Local de origem:
CCE
DPV QRS: 150 ms

B CVP causando cardiomiopatia

Local de origem:
CCE
DPV QRS: 176 ms

C Intervalo de acoplamento variável (caso de disfunção VE)

Casos representativos de pacientes com alta carga semelhante de contração ventricular prematura (CVP) da cúspide coronariana esquerda sem (A) e com (B) CM associada (FEVE 40%). A CVP-CM tem uma duração mais ampla de QRS da CVP (172 ms) quando comparado com a função VE preservada (150 ms). Reimpresso com permissão de Carballeira et al. (75). (C) Caso representativo de CVP-CM com dispersão de IC de 144 ms (ponto de corte de dispersão do IC > 99 ms melhor identificados com e sem CVP-CM). Reimpresso com permissão de Kawamura et al. (39). Abreviaturas conforme a Figura 1.

tentativa de identificar pacientes com alta probabilidade de CVP-CM (62).

Embora intervalos curtos de acoplamento da CVP tenham sido associados à fibrilação ventricular idiopática (77), a maioria dos estudos não encontrou uma relação clara entre o intervalo de acoplamento da CVP e a CM (37). Alguns estudos relataram que CVPs interpoladas ou intervalo de acoplamento < 450 ms podem ser preditores do desenvolvimento de CVP-CM (68,78), já outros relataram que a variabilidade do intervalo de acoplamento (dispersão) da CVP está associada não apenas a um maior risco de CVP-CM, como também à mortalidade cardiovascular (39,79,80). Uma explicação potencial (demonstrada em dados animais) é a grande perturbação neuronal cardíaca demonstrada em CVPs com intervalo de acoplamento variável, além do que é visto em intervalos curtos ou longos de acoplamento (55). Há estudos em animais em andamento atualmente para investigar os efeitos do intervalo de acoplamento da CVP na FEVE.

Locais de CVP que não eram de origem epicárdica não se mostraram preditores de CVP-CM (45,68). Uma das maiores séries descobriu que a CVP-CM tem uma origem de CVP do seio coronariano (epicárdico) em 24%, saída do VD em 21%, via de saída do VE em 28%, anel mitral (endocárdico) em 7%, septo do VD/VE em 5% e ápice do VD/VE em 4% (65).

Por fim, a predisposição genética poderia explicar por que alguns pacientes são propensos a desenvolver CVP-CM e outros não, mesmo com a carga semelhante de CVP. Por exemplo, a variante de sentido incorreto R222Q da subunidade Nav1.5 do canal de sódio, resultando em uma corrente de sódio maior e mais precoce, foi atribuída a uma ectopia dependente de taxa de Purkinje e associada a uma CM reversível após tratamento com amiodarona ou flecainida (81).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA, DIAGNÓSTICO E CARACTERÍSTICAS DE IMAGEM. O curso temporal para o desenvolvimento de CVP-CM não é claro, mas se estima que ocorra em meses a até vários anos (62,67,75). Embora estudos em animais com alta carga persistente de CVP (33 a 50%) desenvolvam CM em até 4 semanas (8,50), os estudos em humanos não são consistentes, em parte devido à falta de clareza do início e da variabilidade das CVPs.

A CVP-CM pode ter uma ampla variedade de apresentações, desde sintomatologia assintomática ou vaga até insuficiência cardíaca ou mesmo síncope. Não está claro por que alguns pacientes têm sintomas relacionados a CVPs e outros não, mas uma relação de intervalo de acoplamento de CVP < 0,5 (relação IA de CVP: intervalo de acoplamento da CVP/intervalo de acoplamento sinusal) foi proposta como um importante marcador de sintomas

TABELA 5 Recursos clínicos e de CPV para identificar CVP-CM

	CM resultando em CVPs	CVPs que causam CM
Características do paciente	Mais velho com doença cardíaca conhecida	Saudável
Comorbidades	DAC, miocardite, displasia do VD	Sem histórico cardíaco prévio
Ecocardiograma	Hipocinesia segmentar, FEVE < 25%	Hipocinesia global, FEVE 37 ± 10%
Ressonância magnética cardíaca (realce tardio pelo gadolínio)	Cicatriz relevante	Ausência ou carga mínima da cicatriz (≤ 9 g)
Frequência de CVP	< 5.000/24 h (< 5%)	≥ 10.000/24 h (≥ 10%)
Padrão de CVP	Multifocal	Monomórfico
Morfologia de QRS	Não específico	VSVD/VSVE/epicárdica
Resposta à supressão de CVP	Nenhuma mudança na função VE	Melhoria da função VE

DAC = doença arterial coronariana; VD = ventricular direito; VSVD = via de saída do ventrículo direito; outras abreviações conforme a Tabela 4.

(82). Um histórico cuidadoso deve ser verificado e testes pertinentes devem ser realizados para descartar outras causas de CM (Tabela 2), embora o exame físico seja frequentemente normal, com exceção de sons cardíacos irregulares e sinais leves de IC.

A CVP-CM é um diagnóstico de exclusão, que deve ser entendido como suspeito em pacientes com CVPs frequentes > 10%, especialmente em CM não isquêmica. Um desafio é identificar quando as CVPs são a etiologia de um CM ou apenas “espectadores inocentes” em pacientes com CM. Mesmo que as CVPs sejam o resultado da CM, essas CVPs, se frequentes, podem contribuir para e agravar ainda mais os sintomas da CM e de IC; isso é chamado de CVP-CM “sobreposta” (73,83). Em casos selecionados, as características ecocardiográficas e de CVP podem ajudar a identificar esses pacientes (Tabela 5) (1).

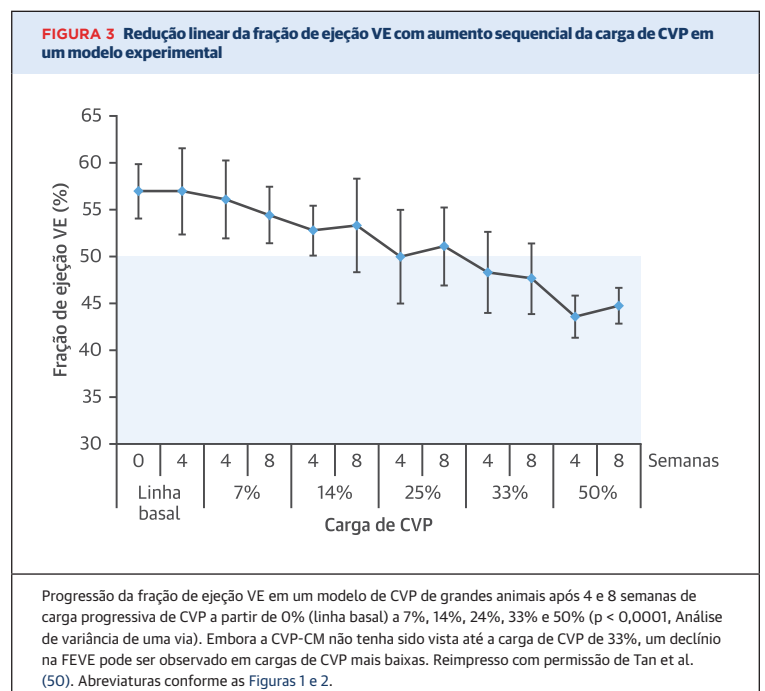


TABELA 6 Resumo dos estudos de CVP-CM

Primeiro autor, ano (Ref. nº)	N	Carga de CVP de linha de base	Frequência de CVP-CM	Estratégia de supressão	CM	Supressão bem-sucedida	Fração de ejeção VE			Notas/Desfechos/Preditores (P)
							Supressão pré-CVP	Supressão pós-CVP	Seguimento (meses)	
Singh et al., 1995 (48,49)	336	> 10 CVP/h	40%	Amiodarona vs. placebo (RC) ¹	I + NI	72% (Amiodarona) 12% (placebo)	A: 24,9 ± 8% P: 25,7 ± 8%	A: 33,7 ± 11% P: 29,2 ± 11%	45	*15% pcts no placebo tiveram melhora da FEVE (delta EF ≥ 10%) apesar da supressão da CVP < 80%
Duffee et al., 1998 (6)	5	> 20.000/dia	—	MAAs	NI	35%	27 ± 10%	49 ± 17%	6 ± 3	
Yarlagadda et al., 2005 (71)	8	17.541/dia	—	ARF	NI ¹	87%	39 ± 6%	62 ± 6%	3	Incluída CVP apenas da VSVD
Bogun et al., 2007 (36)	18	37 ± 13%	82%	ARF	NI	80%	34 ± 13%	59 ± 7%	46	
Taieb et al., 2007 (101)	6	17.717/dia	—	ARF	NI	?	42 ± 2,5%	57 ± 3,7%	6	
Sarrazin et al., 2009 (73)	12	22 ± 12%	66%	ARF	I*	100%	38 ± 11%	51 ± 0,1	14 ± 13	*Pcts incluídos com hx remoto de IM referidos para IC e CVP ≥ 5%; NYHA melhorou após ARF
Baman et al., 2010 (35)	57	33 ± 13%	81%	ARF	NI ¹	84%	35 ± 9%	54 ± 10%	48	*Apenas CAD excluído; Carga (P)
Hasdemir et al., 2011 (44)	17	29 ± 9%	—	ARF	NI ¹	75%	38 ± 7%	53 ± 7%	4	*Doença cardíaca ou isquêmica prévia excluída
Mountantonakis et al., 2011 (91)	69	29 ± 13%	—	ARF	NI	78%	35 ± 9%	48 ± 10%*	11 ± 6	A melhora da FEVE se correlacionou com o resultado da ablação e com o declínio na carga de CVP.
Lu et al., 2012 (46)	24	15 ± 6%	58%	ARF	I + NI	?	32 ± 15%	43 ± 14%	8	
Ban et al., 2013 (67)	28	26 ± 10%	75%	ARF	NI	91%	44 ± 5%	55 ± 6%	19 ± 17	Carga (P), ondas P retrógradas (P)
Yokokawa et al., 2013 (47)	87	26 ± 11%	86%	ARF	NI	86%	39 ± 10%	59 ± 4%	5 a 45	32% com recuperação atrasada de FEVE (5 a 45 meses). A origem epicárdica previu recuperação atrasada.
Zhong et al., 2014 (68)	121	25% (ARF) 22% (MAA)	32%	ARF vs. MAA (NR)	I + NI	86% (ARF) 49% (MAA)	42%	55%*	6,3 ± 2,4	*A FE restaurou 47% (ARF) vs. 21% (MAA); IA de CVP < 450 ms (P)
El Kadri et al., 2015 (83)	30	23 ± 8,8%	50%	ARF	NI ¹	60%	34 ± 15%	45 ± 17%	30 ± 28	*Pcts incluídos com cicatriz ou CM anterior; NYHA melhorou após ARF
Penela et al., 2015 (70)	66	21 ± 12%	26%	ARF	I + NI	76%	28 ± 4%	42 ± 12%	12	Incluída apenas FEVE < 35% referida para CDI
Latchamsetty et al., 2015 (45)	245	27 ± 13%	67%	ARF	NI	71%	38%	50%	20 ± 22	Carga (P), sexo masculino (P), origem epicárdica (P)
Sadron Blaye-Felice et al., 2016 (65)	96	26 ± 12%	—	ARF	NI ¹	80%	38 ± 10%	50 ± 13%	24 ± 21	*39% tinham DC (isquêmica, HTN < valvular) com alta suspeita de CVP-CM; Carga (P), origem epicárdica (P) e falta de palpitações (P)
Hamon et al., 2016 (62)	58	23 ± 12%	54%	ARF	I + NI + DCE	91%	38 ± 9%	55 ± 9%	22 ± 15	Carga (P), origem epicárdica (P), duração CVP-QRS (P), DCE (P)
Lee et al., 2018 (66)	54	28% (19-44)	61%	ARF	I + NI	73%	40% (30-46)	52% (45-56)	7 (mediana)	Carga (P), sexo masculino (P)

Todos os estudos foram observacionais, exceto o estudo CHF-STAT (48), que foi um ensaio clínico randomizado. A taxa de CVP-CM se refere à porcentagem de pacientes com melhora da função VE (normalização da FEVE ou aumento absoluto ≥ 10 a 15%) após a supressão da CVP. *Veja a coluna "notas".

ARF = ablação por radiofrequência; DCE = doença cardíaca estrutural (incluindo cardiopatia valvular, cardiomiopatia isquêmica, hipertensiva e dilatada); I = cardiomiopatia isquêmica; NI = cardiomiopatia não isquêmica; NYHA = classe funcional da New York Heart Association; P = preditores de CVP-CM apenas por análise multivariada; pcts = pacientes; outras abreviaturas conforme as Tabelas 3, 4 e 5.

Embora o ECG seja importante, é essencial ter um monitor de ECG ambulatorial prolongado para melhorar o rendimento diagnóstico da alta carga de CVP. Como observado por Loring et al. (33), um mínimo de 6 dias é necessário para detectar a carga máxima de CVP de um indivíduo. Em contraste, um Holter de 24 h identificou apenas 53% dos pacientes com carga de CVP > 10%, o que provavelmente perderia quase metade (47%) dos pacientes com diagnóstico potencial de CVP-CM (33).

A CVP-CM é caracterizada por disfunção sistólica leve a moderada do VE, dilatação do VE, regurgitação mitral leve e aumento do AE, que se resolveu de 2 a 12 semanas após a eliminação de CVPs (8,41,50). A imagem cardíaca é fundamental para identificar a disfunção VE e a suspeita imediata de CVP-CM em pacientes com alta

carga de CVP (≥ 10%) (Tabela 5). A ressonância magnética cardíaca com realce tardio pelo gadolínio tem a vantagem de identificar cicatrizes e quantificar a carga da cicatriz, o que, por sua vez, potencialmente prediz a resposta à supressão da CVP (84). Alguns estudos clínicos e em animais também demonstraram disfunção diastólica após 12 semanas de bigeminia ventricular crônica (50,85). Curiosamente, uma forma subclínica de CVP-CM (FEVE ≥ 50%) foi relatada usando *speckle tracking*, com uma diminuição na deformação radial, circunferencial e longitudinal que pode ser revertida após ARF (86,87). Isso é corroborado por estudos transacionais que demonstram uma diminuição leve e linear da função sistólica VE com 7%, 14% e 25% de carga de CVP (Figura 3) (50).

Mais recentemente, a miocardite foi implicada como um possível desencadeador de CVPs e CM frequentes (88), enquanto a PCR-as elevada foi relatada como um preditor independente de CVPs em um estudo populacional chinês (89). Assim, pode ser clinicamente desafiador determinar um papel causal vs. espectador das CVPs em um processo inflamatório.

TRATAMENTO. Atualmente, uma estratégia de supressão da CVP com ARF ou MAAs é uma intervenção amplamente aceita para tratar uma CM que pode ser causada ou exacerbada por CVPs frequentes (1). Porém, o tratamento de CVPs frequentes ($\geq 10\%$ da carga) sem disfunção VE (FEVE $\geq 50\%$), sintomas ou fibrilação ventricular idiopática é menos claro. Devido à falta de dados e ao risco potencial de desenvolvimento de CVP-CM, esses pacientes necessitam de monitoramento rigoroso a cada 6 a 12 meses ou com menor tempo se os sintomas de IC se desenvolverem. O ecocardiograma deve ser repetido para confirmar a função normal do VE, enquanto um monitor de ECG ambulatorial prolongado deve ser usado para reavaliar a carga de CVP. Embora a resolução espontânea de CVPs frequentes não tenha sido avaliada, os dados do estudo CHF-STAT demonstraram que 12% dos pacientes com placebo tiveram diminuição espontânea e significativa da carga de CVP aos 6 meses (49).

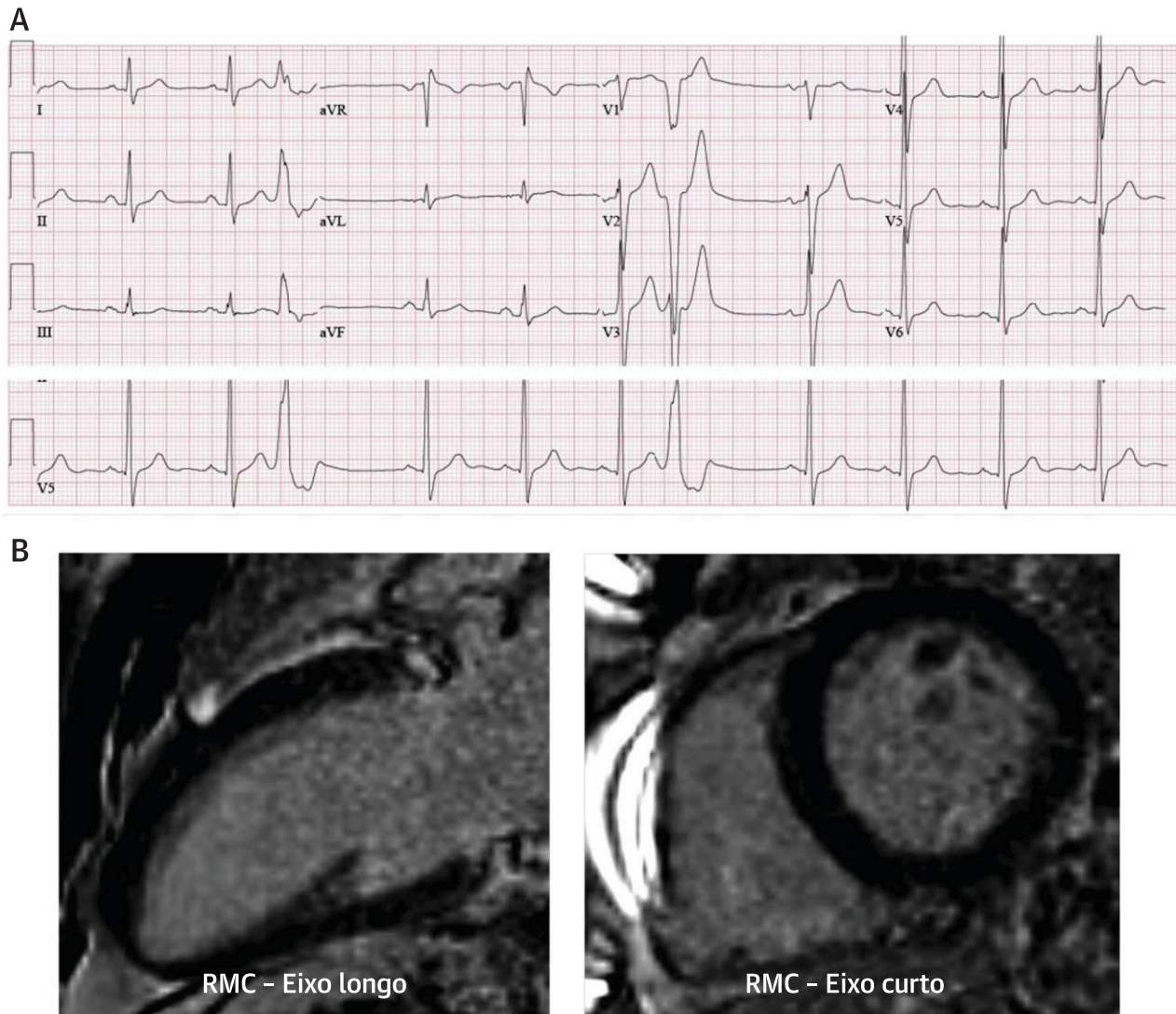
A supressão da CVP é considerada bem-sucedida se a carga for diminuída $> 80\%$ dos CVPs basais, uma vez que ela provavelmente representa um verdadeiro efeito do tratamento, em vez da variabilidade espontânea da CVP (90). No entanto, esse critério foi baseado em dados Holter de 24 h e não está claro se isso está diferente atualmente com monitores ambulatoriais estendidos para 2 a 4 semanas. As terapias atuais, ARF e MAAs, têm uma taxa de sucesso similar de supressão de CVP em longo prazo entre 70 e 80% (45,48,62,68,70,91). A ARF bem-sucedida pode ser limitada em pacientes com CVP originados de músculo papilar, epicárdio ou estruturas críticas próximas, como artérias coronárias e sistema de condução (40,45,68). Assim, a terapia antiarrítmica pode ser necessária em cerca de 5 a 15% dos pacientes após a ARF (68). Estratégias de supressão de CVP (ARF ou MAAs) carregam um baixo risco global. Embora as taxas de complicações de ARF tenham sido relatadas entre 5 e 8%, os antiarrítmicos têm uma taxa de descontinuação próxima a 10% devido aos efeitos colaterais em curto e longo prazo (45,68,84,91,92), além de ter potencialmente diminuído a eficácia ao longo do tempo (93).

Estudos clínicos randomizados de MAAs foram realizados somente antes do reconhecimento da CVP-CM como uma entidade única. Ainda que o estudo CAST (*Cardiac Arrhythmias Suppression Trial*/Ensaio clínico de

supressão de arritmias cardíacas) tenha demonstrado um aumento na mortalidade com agentes de classe IC em pacientes com ectopia frequente após IM, os ensaios clínicos GESICA (*Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina*/Grupo de estudo de sobrevida em insuficiência cardíaca na Argentina), CAMIAT (*Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial*/Ensaio clínico canadense sobre arritmia por infarto do miocárdio com amiodarona) e CHF-STAT demonstraram ao menos uma tendência à diminuição na mortalidade após IM e em CM não isquêmica com o uso de amiodarona (48,94). Nenhum estudo prospectivo randomizado comparou a eficácia e os desfechos entre o tratamento com ARF e com MAA. Um estudo retrospectivo contemporâneo mostrou que a redução da CVP foi maior com ARF do que com antiarrítmicos (redução média: ARF $-15,5 \pm 1,3\%$ vs. MAAs $-4,8 \pm 0,8$; $p < 0,001$) (68). Embora a ARF e os medicamentos antiarrítmicos possam suprimir com sucesso altas cargas de CVP, um único estudo retrospectivo sugere que a ARF pode ser mais eficaz em pacientes com menor carga de CVP (68).

A supressão da CVP em CVP-CM demonstrou melhorar a função VE, a dilatação VE, a regurgitação mitral e os níveis de PNC (1,70). A melhoria média da FEVE após a ARF na maioria dos estudos fica entre 10 e 15% (Tabela 6) (45,65,68,70,91,92), mesmo em CVP-CM sobreposta. Um recente estudo retrospectivo multicêntrico com 245 pacientes com CM não isquêmica e CVPs frequentes (carga média de CVP de $20 \pm 13\%$) demonstrou melhora da função VE em 67% dos pacientes após ARF (45). De modo semelhante, um estudo prospectivo demonstrou uma diminuição significativa nos níveis de PNC, enquanto a profilaxia primária foi evitada em 80% de todos os pacientes com carga de CVP $> 13\%$ devido à melhora significativa da FEVE após ARF bem-sucedida (95). Curiosamente, outro estudo (40) revelou que 81% dos pacientes ($n = 36$) com taxa de filtração glomerular estimada inicial (< 60 mL/min/1,73 m²) apresentaram melhora significativa na função renal (taxa de filtração glomerular estimada de 51 a 57 mL/min/1,73 m²) após a ARF de CVPs.

Ablação bem-sucedida (RC: 15,7; IC95%: 1,4 a 180,0), massa da cicatriz miocárdica < 9 g (RC: 0,9; IC95%: 0,81 a 0,99) e redução da carga média de CVP (RC: 1,09; IC95%: 1,01 a 1,16) demonstraram ser preditores independentes de resposta à ARF (84,91). Isso corrobora a avaliação da carga da cicatriz usando ressonância magnética cardíaca com realce tardio pelo gadolínio para prever respondedores vs. não respondedores à supressão da CVP (Figura 4). No entanto, se for obtida uma redução significativa da carga de CVP ($> 20\%$), a presença de cicatriz miocárdica parece ser menos relevante para prever a resposta (84). De modo contrário, a localização da CVP não parece prever melhora da

FIGURA 4 Cardiomiopatia por CVP representativa

Um homem de 53 anos com 21% de carga de CVP e FEVE de 40% foi submetido a ablação por CVP. A ablação bem-sucedida foi obtida na via de saída do ventrículo direito (VSVD) do seio médio, logo acima da valva pulmonar, com carga de CVP de 1,5% após a ablação por radiofrequência. (A) Eletrocardiograma de 12 derivações de CVP representativa. (B) A ressonância magnética cardíaca basal demonstra ausência de cicatriz com realce tardio pelo gadolínio. A FEVE normalizou a 55% após 3 meses, diagnóstico de CVP-CM. Abreviaturas conforme as Figuras 1 e 2.

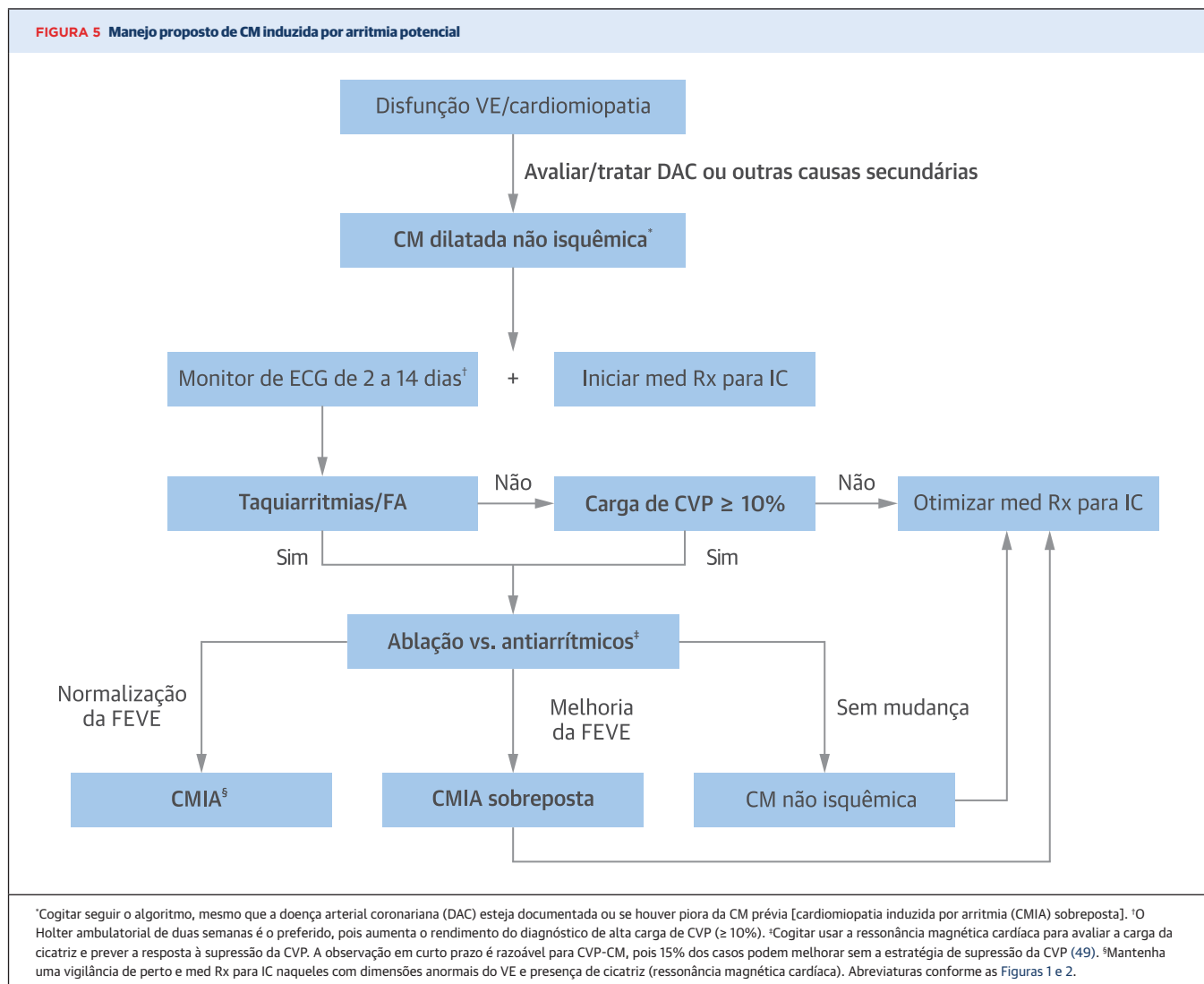
FEVE (92). Recentemente, a potenciação pós-extrassistólica avaliada pela monitorização invasiva da pressão arterial foi descrita como preditora da recuperação da função VE após ablação por radiofrequência (96).

Estudos clínicos demonstraram consistentemente um aumento significativo da função VE após a supressão da CVP com agentes antiarrítmicos, variando de 10 a 13% (48,68). Como o estudo CAST incluiu pacientes com CM isquêmica, as diretrizes desencorajaram o uso de agentes antiarrítmicos de Classe IC não só em pacientes

com CM isquêmica, como também em CM não isquêmica. Mais recentemente, um pequeno estudo retrospectivo (93) demonstrou que flecainida e propafenona (Classe IC) também podem melhorar a função VE (FEVE de $37,4 \pm 2,0\%$ a $49,0 \pm 1,9\%$), mesmo sem uma supressão de CVP de 80% ($36,2 \pm 3,5\%$ a $10,0 \pm 2,4\%$) sem aumento de arritmias ventriculares e/ou morte (93).

Embora os dados publicados atualmente corroborem a melhora da função VE e dos sintomas pela eliminação de CVPs, há dados limitados de que a supressão da

FIGURA 5 Manejo proposto de CM induzida por arritmia potencial



CVP modificará subsequentemente o risco de eventos cardiovasculares, incluindo IC e morte (97,98). Nos últimos anos, ficou claro que ensaios clínicos de efetividade comparativa são necessários para entender a melhor forma de tratar pacientes com CVPs e CM frequentes (95,97). Atualmente, há um estudo piloto multicêntrico em andamento, o PAPS: Pilot (*Prospective Assessment of PVC Suppression in Cardiomyopathy: A pilot study/Avaliação prospectiva da supressão da CVP na cardiomiopatia: um estudo piloto*), com o objetivo de entender melhor a prevalência de CVPs e CM frequentes e provar a viabilidade de uma ensaio clínico randomizado de larga escala (NCT03228823). Estudos focados em entender a prevalência de CVP-CM são fundamentais para fornecer uma perspectiva melhor da magnitude dessa entidade clínica e seu impacto potencial na população com IC.

SIGNIFICÂNCIA CLÍNICA DA CMIA

Taquicardia, FA e CVP são altamente prevalentes em pacientes com CM e IC, e devem ser cogitadas como uma causa potencial de IC e CM (Figura 5). Embora não esteja claro por que alguns pacientes com alta carga de arritmias (frequência cardíaca frequente > 100 batimentos/min e/ou carga de CVP ≥ 10%) não desenvolvem CM, esses pacientes estão correndo riscos e devem ser monitorados a cada 6 a 12 meses ou antes se os sintomas se desenvolverem. Os fatores de risco para o desenvolvimento de CVP-CM incluem sexo masculino, ausência de sintomas e CVPs com duração de QRS > 150 ms, origem epicárdica e/ou intervalo de acoplamento variável. Como qualquer outra CM, a CMIA pode levar a internações por IC e implantação de desfibriladores e dispositivos de ressincronização (51,73,95,99). Assim, a CMIA carrega

um fardo financeiro significativo se não for tratada, o que torna o diagnóstico e o tratamento primordiais para melhorar a morbidade e, potencialmente, diminuir os custos dos cuidados à saúde. Uma melhor compreensão do mecanismo de taquicardia e CVP-CM poderia levar a novas terapias para prevenir e melhorar os resultados, especialmente quando os agentes antiarrítmicos ou ARF não são viáveis ou são malsucedidos.

CONCLUSÕES

A CMIA, uma CM reversível, pode se apresentar de diversas formas, desde sintomas assintomáticos até sintomas graves de IC. Os médicos devem ter um alto índice de suspeita de CMIA sobreposta, mesmo em pacientes com uma etiologia óbvia (Figura 5). A CMIT deve ser fortemente cogitada em pacientes com TVS paroxística ou persistente, principalmente FA/flutter atrial, taquicardia atrial e taquicardia recíproca juncional persistente com frequência cardíaca acima de 100 batimentos/min.

Deve-se suspeitar de FA-CM em pacientes com CM não isquêmica e FA paroxística, persistente ou permanente, mesmo havendo controle adequado da frequência, enquanto a CVP-CM deve ser cogitada em pacientes com carga de CM não isquêmica e CVP \geq 10%. O diagnóstico e o tratamento apropriados da CMIA não apenas reverterão a disfunção VE com sua morbidade, mortalidade e gastos com saúde associados, como, principalmente, melhorarão a qualidade de vida e o prognóstico em longo prazo. Futuros estudos clínicos são necessários para comparar as estratégias de tratamento padrão e identificar a melhor supressão de CVP em longo prazo e a prevenção da recorrência de CVP-CM.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Jose F. Huizar, Virginia Commonwealth University/Pauley Heart Center, Hunter Holmes McGuire VA Medical Center, 1201 Broad Rock Boulevard, Suite 4A-100, Richmond, Virginia 23249, EUA. E-mail: jfhuizar@gmail.com. OU Jose.Huizar2@va.gov. Twitter: @VCUHealth.

REFERÊNCIAS

- Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134:e579-646.
- Trulock KM, Narayan SM, Piccini JP. Rhythm control in heart failure patients with atrial fibrillation: contemporary challenges including the role of ablation. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:710-21.
- Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 2018;378:417-27.
- Fazio G, Mongiovi M, Suter L, Novo G, Novo S, Pipitone S. Segmental dyskinesia in Wolff-Parkinson-White syndrome: a possible cause of dilatative cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008;123:e31-4.
- Gossage AM, Braxton Hicks JA. On auricular fibrillation. *Q J Med* 1913;6:435-40.
- Duffee DF, Shen WK, Smith HC. Suppression of frequent premature ventricular contractions and improvement of left ventricular function in patients with presumed idiopathic dilated cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 1998;73:430-3.
- Chugh SS, Shen WK, Luria DM, Smith HC. First evidence of premature ventricular complex-induced cardiomyopathy: a potentially reversible cause of heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:328-9.
- Huizar JF, Kaszala K, Potfay J, et al. Left ventricular systolic dysfunction induced by ventricular ectopy: a novel model for premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:543-9.
- Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP, Scheinman MM. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:709-15.
- Donghua Z, Jian P, Zhongbo X, et al. Reversal of cardiomyopathy in patients with congestive heart failure secondary to tachycardia. *J Interv Card Electrophysiol* 2013;36:27-32; discussion 32.
- Medi C, Kalman JM, Haqqani H, et al. Tachycardia-mediated cardiomyopathy secondary to focal atrial tachycardia: long-term outcome after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1791-7.
- Moore JP, Patel PA, Shannon KM, et al. Predictors of myocardial recovery in pediatric tachycardia-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2014;11:1163-9.
- Gentlesk PJ, Sauer WH, Gerstenfeld EP, et al. Reversal of left ventricular dysfunction following ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:9-14.
- Watanabe H, Okamura K, Chinushi M, et al. Clinical characteristics, treatment, and outcome of tachycardia induced cardiomyopathy. *Int Heart J* 2008;49:39-47.
- Spinale FG, Holzgrefe HH, Mukherjee R, et al. LV and myocyte structure and function after early recovery from tachycardia-induced cardiomyopathy. *Am J Physiol* 1995;268:H836-47.
- Gupta S, Figueredo VM. Tachycardia mediated cardiomyopathy: pathophysiology, mechanisms, clinical features and management. *Int J Cardiol* 2014;172:40-6.
- O'Brien PJ, Moe GW, Nowack LM, Grima EA, Armstrong PW. Sarcoplasmic reticulum Ca-release channel and ATP-synthesis activities are early myocardial markers of heart failure produced by rapid ventricular pacing in dogs. *Can J Physiol Pharmacol* 1994;72:999-1006.
- Mueller KAL, Heinzmann D, Klingel K, et al. Histopathological and immunological characteristics of tachycardia-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2160-72.
- Ling LH, Kalman JM, Ellims AH, et al. Diffuse ventricular fibrosis is a late outcome of tachycardia-mediated cardiomyopathy after successful ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:697-704.
- Nerheim P, Birger-Botkin S, Piracha L, Olshansky B. Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy and recurrent tachycardia. *Circulation* 2004;110:247-52.
- O'Brien PJ, Ianzuzo CD, Moe GW, Stopps TP, Armstrong PW. Rapid ventricular pacing of dogs to heart failure: biochemical and physiological studies. *Can J Physiol Pharmacol* 1990;68:34-9.
- Redfield MM, Kay GN, Jenkins LS, Mianulli M, Jensen DN, Ellenbogen KA. Tachycardia-related cardiomyopathy: a common cause of ventricular dysfunction in patients with atrial fibrillation referred for atrioventricular ablation. *Mayo Clin Proc* 2000;75:790-5.
- Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, et al. Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: The CAMERA-MRI Study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1949-61.
- Ling LH, Khammy O, Byrne M, et al. Irregular rhythm adversely influences calcium handling in ventricular myocardium: implications for the interaction between heart failure and atrial fibrillation. *Circ Heart Fail* 2012;5:786-93.
- Cha YM, Redfield MM, Shen WK, Gersh BJ. Atrial fibrillation and ventricular dysfunction: a vicious electromechanical cycle. *Circulation* 2004;109:2839-43.
- Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al.

- Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation* 2016;133:1637-44.
27. Al-Khatib SM, Shaw LK, Lee KL, O'Connor C, Califf RM. Is rhythm control superior to rate control in patients with atrial fibrillation and congestive heart failure? *Am J Cardiol* 2004;94:797-800.
28. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667-77.
29. Chen MS, Marrouche NF, Khaykin Y, et al. Pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation in patients with impaired systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1004-9.
30. Engel G, Cho S, Ghayoumi A, et al. Prognostic significance of PVCs and resting heart rate. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2007;12:121-9.
31. Lee GK, Klarich KW, Grogan M, Cha YM. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: a treatable condition. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:229-36.
32. Schmidt G, Ulm K, Barthel P, Goedel-Meinen L, Jahns G, Baedeker W. Spontaneous variability of simple and complex ventricular premature contractions during long time intervals in patients with severe organic heart disease. *Circulation* 1988;78:296-301.
33. Loring Z, Hanna P, Pellegrini CN. Longer ambulatory ECG monitoring increases identification of clinically significant ectopy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2016;39:592-7.
34. Chen T, Koene R, Benditt DG, Lu F. Ventricular ectopy in patients with left ventricular dysfunction: should it be treated? *J Card Fail* 2013;19:40-9.
35. Baman TS, Lange DC, Ilg KJ, et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. *Heart Rhythm* 2010;7:865-9.
36. Bogun F, Crawford T, Reich S, et al. Radiofrequency ablation of frequent, idiopathic premature ventricular complexes: comparison with a control group without intervention. *Heart Rhythm* 2007;4:863-7.
37. Del Carpio Munoz F, Syed FF, Noheria A, et al. Characteristics of premature ventricular complexes as correlates of reduced left ventricular systolic function: study of the burden, duration, coupling interval, morphology and site of origin of PVCs. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:791-8.
38. Hasdemir C, Yuksel A, Camli D, et al. Late gadolinium enhancement CMR in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy caused by idiopathic ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35:465-70.
39. Kawamura M, Badhwar N, Vedantham V, et al. Coupling interval dispersion and body mass index are independent predictors of idiopathic premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:756-62.
40. Maeda S, Chik WW, Liang JJ, et al. Recovery of renal dysfunction after catheter ablation of outflow tract ventricular arrhythmias in patients with ventricular premature depolarization-mediated cardiomyopathy. *J Interv Card Electrophysiol* 2017;48:43-50.
41. Takemoto M, Yoshimura H, Ohba Y, et al. Radiofrequency catheter ablation of premature ventricular complexes from right ventricular outflow tract improves left ventricular dilation and clinical status in patients without structural heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1259-65.
42. Agarwal V, Vittinghoff E, Whitman IR, Dewland TA, Dukes JW, Marcus GM. Relation between ventricular premature complexes and incident heart failure. *Am J Cardiol* 2017;119:1238-42.
43. Agarwal SK, Heiss G, Rautaharju PM, Shahar E, Massing MW, Simpson RJ Jr. Premature ventricular complexes and the risk of incident stroke: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Stroke* 2010;41:588-93.
44. Hasdemir C, Ulucan C, Yavuzgil O, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy in patients with idiopathic ventricular arrhythmias: the incidence, clinical and electrophysiologic characteristics, and the predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:663-8.
45. Latchamsetty R, Yokokawa M, Morady F, et al. Multicenter outcomes for catheter ablation of idiopathic premature ventricular complexes. *J Am Coll Cardiol EP* 2015;1:116-23.
46. Lu F, Benditt DG, Yu J, Graf B. Effects of catheter ablation of "asymptomatic" frequent ventricular premature complexes in patients with reduced (<48%) left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2012;110:852-6.
47. Yokokawa M, Good E, Crawford T, et al. Recovery from left ventricular dysfunction after ablation of frequent premature ventricular complexes. *Heart Rhythm* 2013;10:172-5.
48. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995;333:77-82.
49. Huizar JF, Fisher SG, Kaszala K, et al. Amiodarone is an effective treatment of PVCcardiomyopathy in the veteran population (abstr). *Circulation* 2017;136 Suppl 1:14667.
50. Tan AY, Hu YL, Potfay J, et al. Impact of ventricular ectopic burden in a premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy animal model. *Heart Rhythm* 2016;13:755-61.
51. Sadron Blaye-Felice M, Hamon D, Sacher F, et al. Reversal of left ventricular dysfunction after ablation of premature ventricular contractions related parameters, paradoxes and exceptions to the rule. *Int J Cardiol* 2016;222:31-6.
52. Potfay J, Kaszala K, Tan AY, et al. Abnormal left ventricular mechanics of ventricular ectopic beats: insights into origin and coupling interval in premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8:1194-200.
53. Kuroki K, Tada H, Seo Y, et al. Prediction and mechanism of frequent ventricular premature contractions related to haemodynamic deterioration. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1112-20.
54. Cooper MW. Postextrasystolic potentiation. Do we really know what it means and how to use it? *Circulation* 1993;88:2962-71.
55. Hamon D, Rajendran PS, Chui RW, et al. Premature ventricular contraction coupling interval variability destabilizes cardiac neuronal and electrophysiological control: insights from simultaneous cardioneural mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10. e004937.
56. Smith ML, Hamdan MH, Wasmund SL, Kneip CF, Joglar JA, Page RL. High-frequency ventricular ectopy can increase sympathetic neural activity in humans. *Heart Rhythm* 2010;7:497-503.
57. Pacchia CF, Akoum NW, Wasmund S, Hamdan MH. Atrial bigeminy results in decreased left ventricular function: an insight into the mechanism of PVC-induced cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35:1232-5.
58. Kowgli NG, Jovin D, O'Quinn M, et al. Neither irregularity nor tachycardia are triggers of PVCcardiomyopathy: comparing persistent atrial and ventricular ectopy in an animal model. *Heart Rhythm* 2018;15:S594.
59. Walters TE, Rahmutola D, Szilagyi J, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts the cardiomyopathy associated with premature ventricular contractions. *J Am Coll Cardiol* 2018;72 Pt A: 2870-82.
60. Akyeampong D, Tan AY, Kaszala K, Ellenbogen KA, Huizar JF. Premature atrial contractions are not associated with left ventricular dysfunction (abstr). *Circulation* 2016;134 Suppl 1: 14896.
61. Yokokawa M, Kim HM, Good E, et al. Impact of QRS duration of frequent premature ventricular complexes on the development of cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2012;9:1460-4.
62. Hamon D, Blaye-Felice MS, Bradfield JS, et al. A new combined parameter to predict premature ventricular complexes induced cardiomyopathy: impact and recognition of epicardial origin. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27:709-17.
63. Wang Y, Eltit JM, Kaszala K, et al. Cellular mechanism of premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2014;11:2064-72.
64. Jiang M, Zhang M, Howren M, et al. JPH-2 interacts with Cai-handling proteins and ion channels in dyads: Contribution to premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2016;13:743-52.
65. Sadron Blaye-Felice M, Hamon D, Sacher F, et al. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: Related clinical and electrophysiologic parameters. *Heart Rhythm* 2016;13:103-10.
66. Lee A, Denman R, Haqqani HM. Ventricular ectopy in the context of left ventricular systolic dysfunction: risk factors and outcomes following catheter ablation. *Heart Lung Circ* 2019;28:379-88.
67. Ban JE, Park HC, Park JS, et al. Electrocardiographic and electrophysiological characteristics of premature ventricular complexes associated with left ventricular dysfunction in patients without structural heart disease. *Europace* 2013; 15:735-41.
68. Zhong L, Lee YH, Huang XM, et al. Relative efficacy of catheter ablation vs antiarrhythmic drugs in treating premature ventricular contractions: a single-center retrospective study. *Heart Rhythm* 2014;11:187-93.
69. Penela D, Van Huls Vans Taxis C, Aguinaga L, et al. Neurohormonal, structural, and functional recovery pattern after premature ventricular complex ablation is independent of structural heart disease status in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1195-202.

70. Penela D, Acosta J, Aguinaga L, et al. Ablation of frequent PVC in patients meeting criteria for primary prevention ICD implant: safety of withholding the implant. *Heart Rhythm* 2015;12:2434-42.
71. Yarlaga RK, Iwai S, Stein KM, et al. Reversal of cardiomyopathy in patients with repetitive monomorphic ventricular ectopy originating from the right ventricular outflow tract. *Circulation* 2005;112:1092-7.
72. Shanmugam N, Chua TP, Ward D. 'Frequent' ventricular bigeminy—a reversible cause of dilated cardiomyopathy. How frequent is 'frequent'? *Eur J Heart Fail* 2006;8:869-73.
73. Sarrazin JF, Labounty T, Kuhne M, et al. Impact of radiofrequency ablation of frequent postinfarction premature ventricular complexes on left ventricular ejection fraction. *Heart Rhythm* 2009;6:1543-9.
74. Yokokawa M, Kim HM, Good E, et al. Relation of symptoms and symptom duration to premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2012;9:92-5.
75. Carballeira Pol L, Deyell MW, Frankel DS, et al. Ventricular premature depolarization QRS duration as a new marker of risk for the development of ventricular premature depolarization-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2014;11:299-306.
76. Bas HD, Baser K, Hoyt J, et al. Effect of circadian variability in frequency of premature ventricular complexes on left ventricular function. *Heart Rhythm* 2016;13:98-102.
77. Knecht S, Sacher F, Wright M, et al. Long-term follow-up of idiopathic ventricular fibrillation ablation: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:522-8.
78. Olgun H, Yokokawa M, Baman T, et al. The role of interpolation in PVC-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2011;8:1046-9.
79. Lee CH, Park KH, Nam JH, et al. Increased variability of the coupling interval of premature ventricular contractions as a predictor of cardiac mortality in patients with left ventricular dysfunction. *Circ J* 2015;79:2360-6.
80. Bradfield JS, Homsí M, Shivkumar K, Miller JM. Coupling interval variability differentiates ventricular ectopic complexes arising in the aortic sinus of Valsalva and great cardiac vein from other sources: mechanistic and arrhythmic risk implications. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2151-8.
81. Mann SA, Castro ML, Ohanian M, et al. R222Q SCN5A mutation is associated with reversible ventricular ectopy and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1566-73.
82. Hwang JK, Park SJ, On YK, Kim JS, Park KM. Clinical characteristics and features of frequent idiopathic ventricular premature complexes in the Korean population. *Korean Circ J* 2015;45:391-7.
83. El Kadri M, Yokokawa M, Labounty T, et al. Effect of ablation of frequent premature ventricular complexes on left ventricular function in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2015;12:706-13.
84. Penela D, Martínez M, Fernández-Armenta J, et al. Influence of myocardial scar on the response to frequent premature ventricular complex ablation. *Heart* 2018 Sep 21 [E-pub ahead of print].
85. Topaloglu S, Aras D, Cagli K, et al. Evaluation of left ventricular diastolic functions in patients with frequent premature ventricular contractions from right ventricular outflow tract. *Heart Vessels* 2007;22:328-34.
86. Wijnmaalen AP, Delgado V, Schalij MJ, et al. Beneficial effects of catheter ablation on left ventricular and right ventricular function in patients with frequent premature ventricular contractions and preserved ejection fraction. *Heart* 2010;96:1275-80.
87. Yao J, Xu J, Yong YH, Cao KJ, Chen SL, Xu D. Evaluation of global and regional left ventricular systolic function in patients with frequent isolated premature ventricular complexes from the right ventricular outflow tract. *Chin Med J (Engl)* 2012;125:214-20.
88. Tung R, Bauer B, Schelbert H, et al. Incidence of abnormal positron emission tomography in patients with unexplained cardiomyopathy and ventricular arrhythmias: the potential role of occult inflammation in arrhythmogenesis. *Heart Rhythm* 2015;12:2488-98.
89. Chen Y, Wu S, Li W, et al. Higher high-sensitivity c reactive protein is associated with future premature ventricular contraction: a community based prospective cohort study. *Scientific Reports* 2018;8:1-7.
90. Anastasiou-Nana MI, Menlove RL, Nanas JN, Anderson JL. Changes in spontaneous variability of ventricular ectopic activity as a function of time in patients with chronic arrhythmias. *Circulation* 1988;78:286-95.
91. Mountantonakis SE, Frankel DS, Gerstenfeld EP, et al. Reversal of outflow tract ventricular premature depolarization-induced cardiomyopathy with ablation: effect of residual arrhythmia burden and preexisting cardiomyopathy on outcome. *Heart Rhythm* 2011;8:1608-14.
92. Zang M, Zhang T, Mao J, Zhou S, He B. Beneficial effects of catheter ablation of frequent premature ventricular complexes on left ventricular function. *Heart* 2014;100:787-93.
93. Hyman MC, Mustin D, Supple G, et al. Class IC antiarrhythmic drugs for suspected premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2018;15:159-63.
94. Naccarelli GV, Wolbrette DL, Patel HM, Luck JC. Amiodarone: clinical trials. *Curr Opin Cardiol* 2000;15:64-72.
95. Penela D, Acosta J, Aguinaga L, et al. Ablation of frequent PVC in patients meeting criteria for primary prevention ICD implant: safety of withholding the implant. *Heart Rhythm* 2015;12:2434-42.
96. Krishnan B, Sankar A, Anand I, et al. Postextrasystolic potentiation as a predictor of recovery of left ventricular dysfunction after radiofrequency catheter ablation. *J Am Coll Cardiol EP* 2017;3:1283-91.
97. Dukes JW, Dewland TA, Vittinghoff E, et al. Ventricular ectopy as a predictor of heart failure and death. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:101-9.
98. Noda T, Shimizu W, Taguchi A, et al. Malignant entity of idiopathic ventricular fibrillation and polymorphic ventricular tachycardia initiated by premature extrasystoles originating from the right ventricular outflow tract. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1288-94.
99. Meinertz T, Hofmann T, Kasper W, et al. Significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984;53:902-7.
100. Kirk JA, Kass DA. Electromechanical dyssynchrony and resynchronization of the failing heart. *Circ Res* 2013;113:765-76.
101. Taieb JM, Maury P, Shah D, et al. Reversal of dilated cardiomyopathy by the elimination of frequent left or right premature ventricular contractions. *J Interv Card Electrophysiol* 2007;20:9-13.

PALAVRAS-CHAVE arritmia, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca, disfunção ventricular esquerda, contrações ventriculares prematuras, taquicardia supraventricular