

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
RESIDÊNCIA MÉDICA EM CARDIOLOGIA

SUSAN CAROLINE AZEVEDO AREDES

**DISPLASIA ARRITMOGÊNICA DO VENTRÍCULO
DIREITO: RELATO DE CASO E REVISÃO DE
LITERATURA**

VITÓRIA - ES
2018

DISPLASIA ARRITMOGÊNICA DO VENTRÍCULO DIREITO: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada ao programa de Residência Cardiologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para conclusão do programa de Residência.
Orientador: Dr. Carlos Marconi Pazolini

VITÓRIA – ES
2018

SUSAN CAROLINE AZEVEDO AREDES

DISPLASIA ARRITMOGÊNICA DO VENTRÍCULO DIREITO: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada ao programa de Residência Médica em Cardiologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para conclusão do programa de residência.

Aprovada em 25 de abril de 2018

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Marconi Pazolini - UFES
Orientador

Prof. Dr. Rafael Aon Moysés – UFES

Prof. Dr. Fernando Torres Gomes - UFES

Resumo

O presente estudo trata-se de um caso clínico relatando um paciente que apresentou quadro de Taquicardia Ventricular como manifestação inicial da Displasia Arritmogênica do Ventriculo Direito.

A Displasia Arritmogênica do Ventriculo Direito (DAVD) é uma doença hereditária do músculo cardíaco que afeta predominantemente o ventrículo direito de caráter progressivo.

A DAVD é uma das principais causas de parada cardíaca por arritmica em jovens e atletas. A perda do miocárdio ventricular direito e a sua substituição pelo tecido fibrogorduroso é a característica patológica da doença.

A doença é causada por um defeito genético nas proteínas que codificam os desmossomas cardíacos, que são importantes para a adesão celular. Com isso, ocorre deposição de tecido fibrogorduroso entre os miócitos saudáveis.

Não existe tratamento específico para a doença, atualmente os beta bloqueadores e antiarrítmicos são utilizados para pacientes com a doença e que apresentam arritmias cardíacas. O implante do Cardiodesfibrilador (CDI) é importante para a profilaxia de morte súbita.

Palavras chaves: Displasia Arritmogênica do Ventrículo Direito, Taquicardia Ventricular, Morte Súbita Cardíaca.

Abstract

The present study is a case report of a patient who presented with Ventricular Tachycardia as an initial manifestation of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC).

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) is an inherited disease of the heart muscle that predominantly affects the right ventricle of progressive character.

ARVC is one of the main causes of arrhythmic cardiac arrest in young and athletes. The loss of the right ventricular myocardium and its replacement by the fibro-fatty tissue is the pathological characteristic of the disease.

The disease is caused by a genetic defect in the proteins that code for cardiac desmosomes, which are important for cell adhesion. With this, fibrous tissue deposition occurs between healthy myocytes.

There is no specific treatment for the disease, currently the beta blockers and antiarrhythmics are used for patients with the disease and who present with cardiac arrhythmias. Implantable Cardioverter-defibrillator (ICD) is important for the prophylaxis of sudden death.

Keywords: Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy, Ventricular Tachycardia, Sudden Cardiac Death.

LISTA DE ABREVIATURAS

AVE	Acidente Vascular Encefálico
BEM	Biópsia Endomiocárdica
BRE	Bloqueio de Ramo Esquerdo
CAVE	Cardiomiopatia Arritmogênica do Ventrículo Esquerdo
CDI	Cardiodesfibrilador Implantável
CMD	Cardiomiopatia Dilatada
CVE	Cardioversão Elétrica
CATE	Cateterismo Cardíaco
DAVD	Displasia Arritmogênica do Ventrículo Direito
ECG	Eletrocardiograma
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FV	Fibrilação Ventricular
MS	Morte Súbita
PCR	Parada Cardiorrespiratória
RMC	Ressonância Magnética Cardíaca
TSV	Taquicardia Supraventricular
TV	Taquicardia Ventricular
VD	Ventrículo Direito
VE	Ventrículo Esquerdo
VSVD	Via de Saída do Ventrículo Direito

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: ECG evidenciando TV sustentada com padrão de BRE

Figura 2: ECG após CVE em ritmo sinusal

Figura 3: Ecocardiograma Transtorácico sem alterações cardíacas

Figura 4: RM Cardíaca evidenciando alterações do VD e realce tardio

Figura 5: Fotomicrografias do VD evidenciando substituição fibrogordurosa do miocárdio

Figura 6: Alterações desmossomais na DAVD

Figura 7: Alterações eletrocardiográficas vistas na DAVD

Figura 8: Ecocardiograma transtorácico na DAVD evidenciando alterações de VD

Figura 9: RM cardíaca na DAVD

Figura 10: Esquema proposto para estratificação prognóstica de pacientes com DAVD

Figura 11: Classificação das atividades esportivas de acordo com sua intensidade

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Diferentes Características da Anomalia e Uhl e DAVD

Tabela 2 - Critérios Diagnósticos da DAVD revisados em 2010

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO -----	11
2. OBJETIVOS -----	12
3. METODOLOGIA-----	13
4. RELATO DE CASO -----	14
5. REVISÃO DE LITERATURA -----	19
5.1. Prevalência -----	19
5.2. Anatomia e Histologia -----	20
5.3. Manifestações Clínicas -----	22
5.4. Envolvimento do Ventrículo Esquerdo -----	24
5.5. Diagnósticos Diferenciais -----	25
6. AVALIAÇÃO DO PACIENTE -----	28
6.1. História Familiar -----	28
6.2. Avaliação do Eletrocardiograma -----	29
6.3. Ecocardiografia -----	30
6.4. Ressonância Magnética Cardíaca -----	32
6.5. Testes Genéticos -----	34
6.6. Biópsia Encomiocárdica -----	35
7. DIAGNÓSTICO -----	36
7.1. Critérios Diagnósticos -----	37
7.2. Avaliação dos Familiares -----	40

8. TRATAMENTO	42
8.1. Prevenção da Arritmia e Progressão da Doença	43
8.2. Terapia com CDI	45
8.3. Medicamentos Antiarrítmicos	47
8.4. Ablação por Radiofrequência	48
8.5. Transplante Cardíaco	49
9. PROGNÓSTICO	50
10. CONCLUSÃO	53
11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54

1 INTRODUÇÃO

A Displasia Arritmogênica do Ventrículo Direito (DAVD), atualmente mais conhecida como Cardiomiopatia Arritmogênica do Ventrículo Direito (CAVD), é uma entidade clínica subestimada caracterizada por arritmias ventriculares e uma doença ventricular característica¹. Macroscopicamente, há uma aparente cicatriz no músculo cardíaco com substituição fibrosa ou fibrogordurosa do miocárdio. Múltiplos relatórios historicamente caracterizaram essas alterações patológicas como o "triângulo da displasia" envolvendo o trato de entrada, o trato de saída e/ou o ápice do Ventrículo Direito (VD). No entanto, dados mais recentes observaram também o envolvimento do Ventrículo Esquerdo (VE) na maioria dos paciente, principalmente com envolvimento das paredes laterais e pósterolaterais².

Histologicamente, a infiltração fibrogordurosa do miocárdio é o achado mais comum. Além disso, a microscopia eletrônica mostrou anormalidades da junção dos desmossomas no miocárdio do VD, o que é consistente com mutações em genes que codificam as proteínas desmossomáticas responsáveis pela DAVD na maioria dos casos².

O prognóstico depende das manifestações clínicas, sendo o risco de morte menor que 1% ao ano em paciente assintomáticos e que nunca apresentaram eventos cardiovasculares, até mais de 10% ao ano para pacientes sobreviventes de Morte Súbita (MS) cardíaca devido Fibrilação Ventricular ou Taquicardia Ventricular sem pulso³.

2 OBJETIVOS

O objetivo desta monografia é relatar o caso de um paciente que teve uma arritmia ventricular como apresentação inicial da Displasia Arritmogênica do Ventrículo Direito, seu diagnóstico após exames de imagem e a importância da descoberta da etiologia para realizar o tratamento específico, orientações e reduzir a chance de morte súbita cardíaca com implante de cariódesfibrilador implantado.

Realizar também revisão bibliográfica do tema que é pouco conhecido pelos demais especialistas.

3 METODOLOGIA

Os dados para este estudo foram coletados a partir do prontuário do paciente e artigos complementares para a discussão foram buscados na base de dados PUBMED, cujo endereço eletrônico é www.pubmed.com, com escolha conforme significância clínica para discussão do tema. Foram ainda utilizados como material adicional os artigos encontrados nos sítios eletrônicos: The New England Journal of Medicine (NEMJ) e *UpToDate*.

4 RELATO DE CASO

Paciente, sexo masculino, 47 anos, lavrador, natural e residente de Domingos Martins – Espírito Santo.

Como antecedente, era hipertenso controlado. Fazia uso de bebida alcoólica 3 vezes na semana (cerveja e destilados), negava tabagismo.

Na história familiar relatava que seu pai faleceu aos 60 anos por doença cardíaca (não sabe informar qual), mãe faleceu aos 68 anos devido Acidente Vascular Encefálico (AVE), sua irmã apresentou quadro de Parada Cardiorrespiratória (PCR) aos 30 anos e veio à óbito aos 44 anos por arritmia (não sabe informar qual tipo).

Refere ser assintomático cardiovascular, iniciou em Novembro – 2016 episódio de dor torácica de moderada intensidade em queimação, mal estar, náuseas, tontura e dispneia aos médios esforços. Estes sintomas duraram por 3 meses, com piora progressiva nos últimos dias.

Paciente então decidiu procurar atendimento médico no pronto-socorro da região.

Enquanto aguardava para ser atendido, apresentou quadro de síncope e foi levado imediatamente para sala de emergência.

Realizaram monitorização cardíaca completa, paciente apresentava-se com pressão arterial de 90/60mmHg e taquicárdico. O Eletrocardiograma (ECG) obtido na emergência evidenciou Taquicardia Ventricular (TV) monomórfica sustentada (Figura 1) com padrão de Bloqueio de Ramo Esquerdo (BRE) e provável origem do Ventrículo Direito (VD).

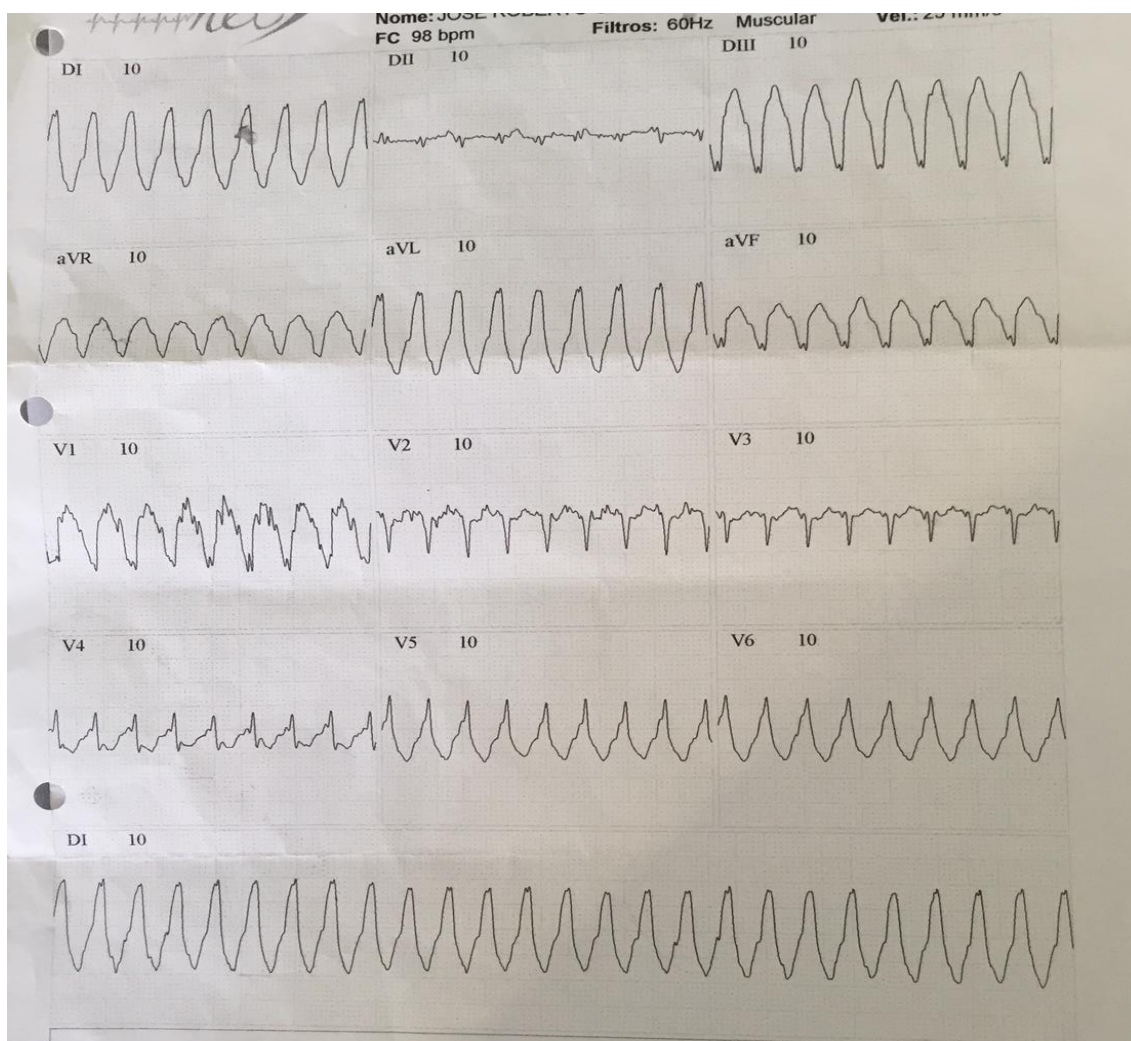


Figura 1 – Eletrocardiograma (ECG) evidenciando Taquicardia Ventricular (TV) com padrão de Bloqueio de Ramo Esquerdo (BRE).

Devido presença de sinais de instabilidade hemodinâmica, prontamente foi realizada Cardioversão Elétrica (CVE) com 100 Joules com sucesso, paciente retorna para ritmo sinusal (Figura 2) após 01 choque.

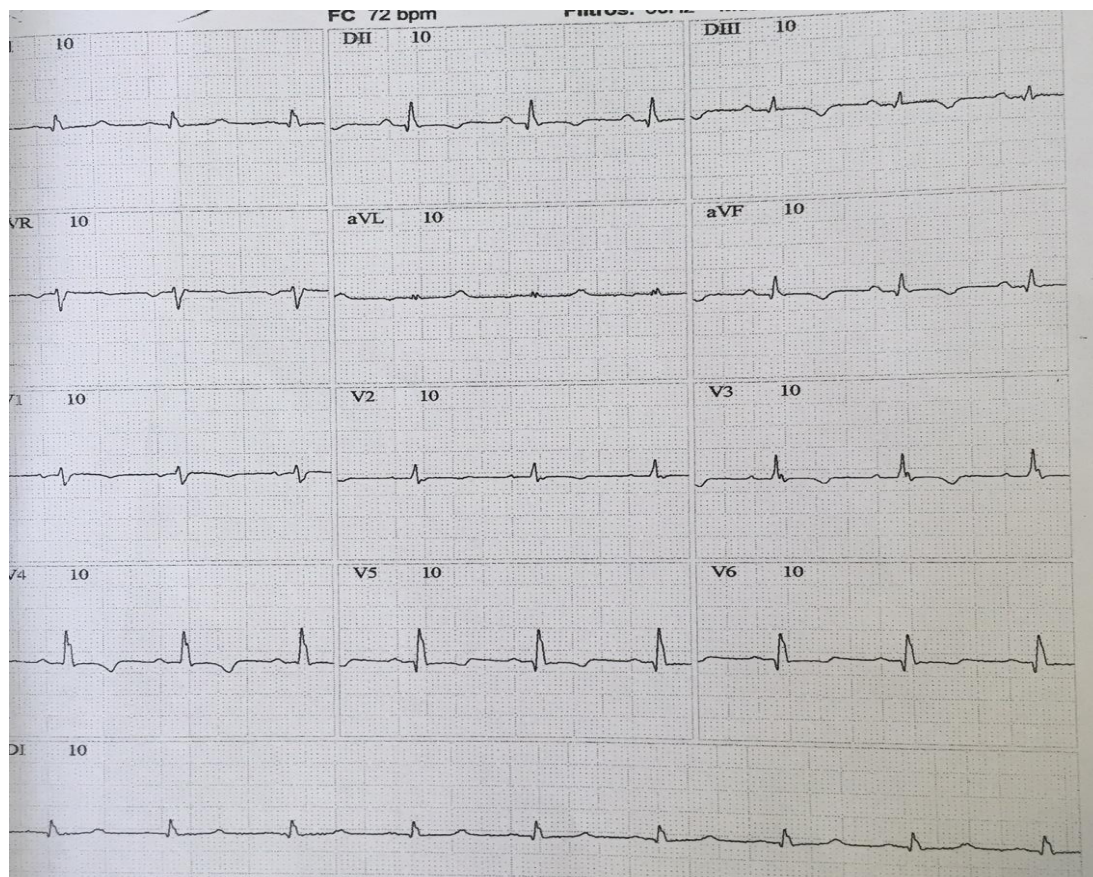


Figura 2 – Eletrocardiograma (ECG) após realização de Cardioversão Elétrica. Paciente retorna para ritmo sinusal. Porém é observada inversão de onda T em toda parede anterior.

Paciente apresentou boa evolução após episódio de arritmia, permaneceu internado para investigação diagnóstica sem outras intercorrências.

Realizou Ecocardiograma Transtorácico (Figura 3) que evidenciou cavidades ventriculares normais, fração de ejeção preservada (64% pelo método de

Símpson), aumento discreto do àtrio esquerdo (diâmetro 42,8mm) e dilatação discreta da raíz da aorta (diâmetro 45mm). Sem descrição de outras alterações.

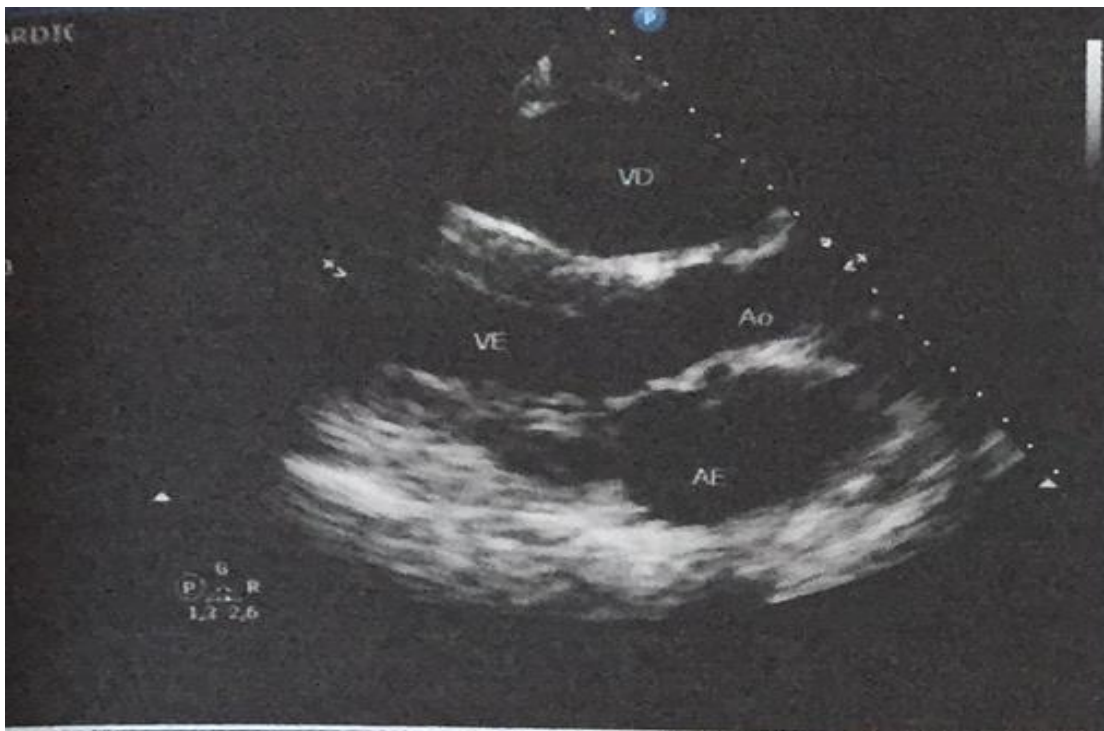


Figura 3 – Ecocardiograma Transtorácico evidenciando ausência de alterações em cavidades cardíacas. AE – Átrio Esquerdo; Ao – Aorta; VD – Ventrículo Direito; VE – Ventrículo Esquerdo.

Para descartar causa isquêmica como o desencadeante dos sintomas e da arritmia, realizou Cateterismo Cardíaco (CATE), que mostrou ausência de lesões coronarianas obstrutivas graves, na ventriculografia foi evidenciado hipocinesia discreta à moderada lateral, com valva mitral competente.

Como até o momento ainda permanecia sem diagnóstico preciso, paciente prosseguiu investigação etiológica.

Foi realizado Ressonância Magnética Cardíaca que não demonstrou alterações segmentares e de função do Ventrículo Esquerdo (VE). O VD apresentava com dilatação importante, volume diastólico final de 177 (48-112ml/m²), volume sistólico final de 128 (12-52ml/m²), áreas discinéticas com microaneurismas na sua parede livre e com disfunção sistólica moderada com Fração de ejeção do VD

28% (40-60%), e presença de realce tardio miocárdico na parede livre do VD (figura 4).

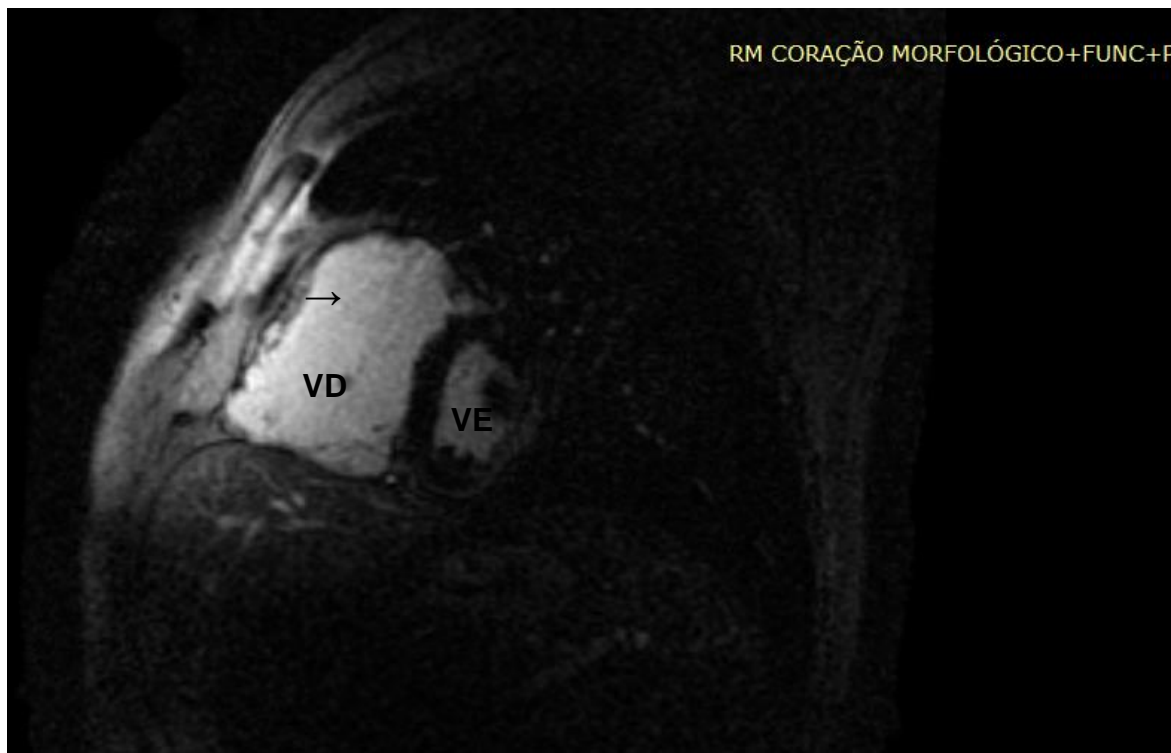


Figura 4 – Ressonância Magnética Cardíaca evidenciando dilatação importante do VD. Na seta é visto realce tardio miocárdico na parede livre do VD. VD: *Ventrículo Direito*; VE: *Ventrículo Esquerdo*.

Após esses achados, pela Ressonância Magnética Cardíaca, associado com alterações no ECG e manifestações clínicas, paciente apresenta critérios clínicos para o diagnóstico de Displasia Arritmogênica do Ventrículo Direito.

5 REVISÃO DE LITERATURA

A Displasia Arritmogênica do Ventrículo Direito (DAVD) é uma doença hereditária de caráter progressivo do músculo cardíaco que afeta predominantemente o ventrículo direito. A perda do miocárdio ventricular direito e a sua substituição pelo tecido fibrogorduroso é a característica patológica da doença. DAVD é uma das principais causas de parada cardíaca arritmica em jovens e atletas⁴.

Desde o relatório original de Marcus e colaboradores, publicados em 1982, descrevendo 24 pacientes afetados, houve avanços substanciais na compreensão da patogênese, manifestações clínicas e desfecho a longo prazo da doença. A moléstia era inicialmente designado como uma displasia porque se pensava que era um defeito congênito no desenvolvimento do miocárdio ventricular direito⁵. A descoberta subsequente que a doença é causada por um defeito genético no desmossoma cardíaco levou ao reconhecimento como cardiomiopatia e sua inclusão na classificação de cardiomiopatias pela American Heart Association.³

5.1 Prevalência

A prevalência de DAVD na população adulta em geral é estimada em 1 em 5000 habitantes e 1 em 2000 habitantes em alguns países europeus (Itália e Alemanha)⁷. DAVD é uma causa importante de MS cardíaca em adultos jovens, representando aproximadamente 11% dos casos em geral e 22% em atletas em um estudo do norte da Itália⁸. Em contraste, a DAVD raramente é diagnosticado nos Estados Unidos. Isso pode refletir uma diferença na prevalência genética, mas é mais provável devido ao desconhecimento da doença.

DAVD é uma cardiomiopatia hereditária que afeta um número significativo de parentes de primeiro grau, podendo atingir até 35% dos familiares. Os irmãos tiveram um risco três vezes maior de serem diagnosticados com DAVD em comparação com outros parentes de primeiro grau⁹.

Os indivíduos afetados não apresentam evidência da doença ao nascer, e tipicamente a doença começa a se manifestar clinicamente aos 12 ou 13 anos de idade, com a idade média no diagnóstico no início dos 30 anos.

5.2 Anatomia e Histologia

A dilatação localizada ou generalizada do VD e o adelgassamento do miocárdio nas regiões de dilatação são os achados anatômicos típicos na DAVD. Historicamente, os locais de envolvimento foram caracterizados como o chamado "triângulo de displasia", que incluiu o trato de entrada, o trato de saída e o ápice do VD². O miocárdio do VD é tipicamente substituído por tecido fibrogorduroso, com células miocárdicas residuais dispersas. A extensão da substituição é variável (Figura 5).

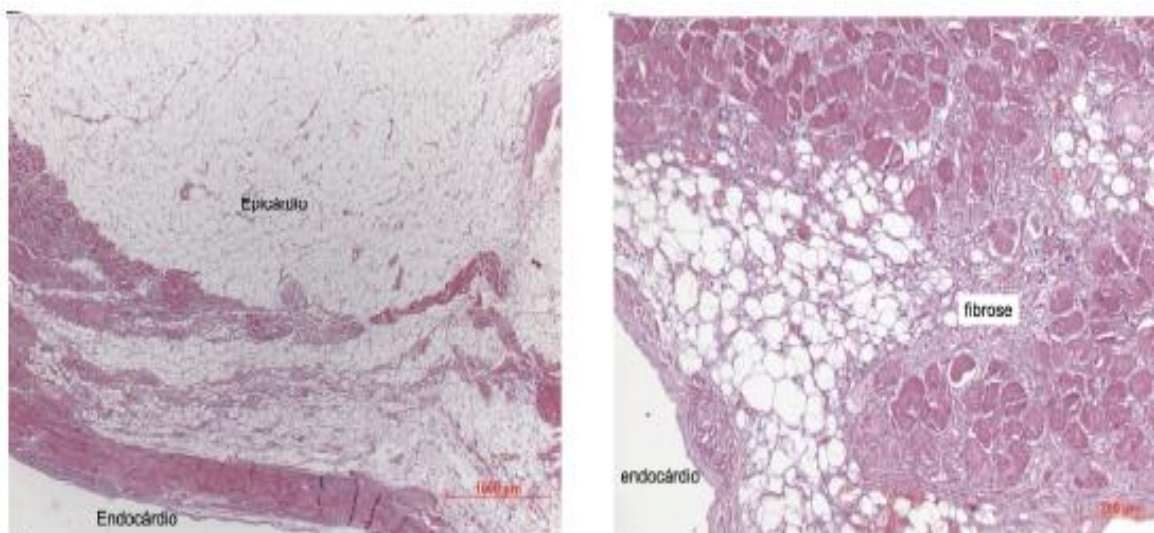


Figura 5 – Fotomicrografias da parede do VD. Observa-se no painel à esquerda que há substituição do tecido muscular por tecido fibrótico e gorduroso. No painel da direita, o componente fibrótico é melhor evidenciado.

Embora menos proeminente do que a doença do VD, o envolvimento do VE é comum em pacientes com DAVD. A probabilidade que isso ocorra aumenta com a idade, sugerindo que a DAVD é uma doença progressiva¹⁰.

O exame histológico de pacientes que morreram subitamente, muitas vezes revela um processo inflamatório ativo que consiste em infiltrados mononucleares irregulares que envolvem miócitos degenerados e/ou necróticos. Isso pode representar a fase aguda ou "quente" da doença em que conexões intercelulares interrompidas resultam em morte de células de miócitos e em um processo de reparação inflamatória.

Mutações nos genes que codificam proteínas desmosomais, que são importantes na adesão celular, desempenham um papel fundamental na patogênese da DAVD. A caracterização da DAVD como distúrbio de adesão celular foi sugerida pela primeira vez por um estudo genético molecular envolvendo pacientes com doença de Naxos. Esta doença é uma síndrome autossômica recessiva cardiocutânea, caracterizada por uma agregação de anormalidades do coração (DAVD), pele (queratose palmoplantar) e cabelo. A concordância de anormalidades epidérmicas e miocárdicas na doença de Naxos é explicada pelo fato de que esses dois tipos de tecido têm estruturas de junção semelhantes³.

Mutações na codificação de genes placoglobina (JUP) foi a primeira doença variantes a serem identificadas em pacientes com doença de Naxos. A placoglobina é um dos principais constituintes de complexos desmosomal¹¹.

As mutações em genes que codificam outras proteínas desmosomal foram posteriormente mostradas para causar a forma mais comum (não sindrômica) autossômica dominante da DAVD. Essas proteínas incluem Desmoplaquina (DSP), Placofilina 2 (PKP2), Desmogleina 2 (DSG2), e Desmocolina 2 (DSC2)³.

Estudos ultraestruturais de amostras de biópsia miocárdica obtidos de pacientes com DAVD têm demonstrado a remodelação do disco intercalado com aormalidades e perda de desmossomas¹². Esses achados sustentam a teoria de que Desmossomas geneticamente anormal levam à interrupção das junções intercelulares, com desprendimento de miocitos e morte celular (Figura 6).

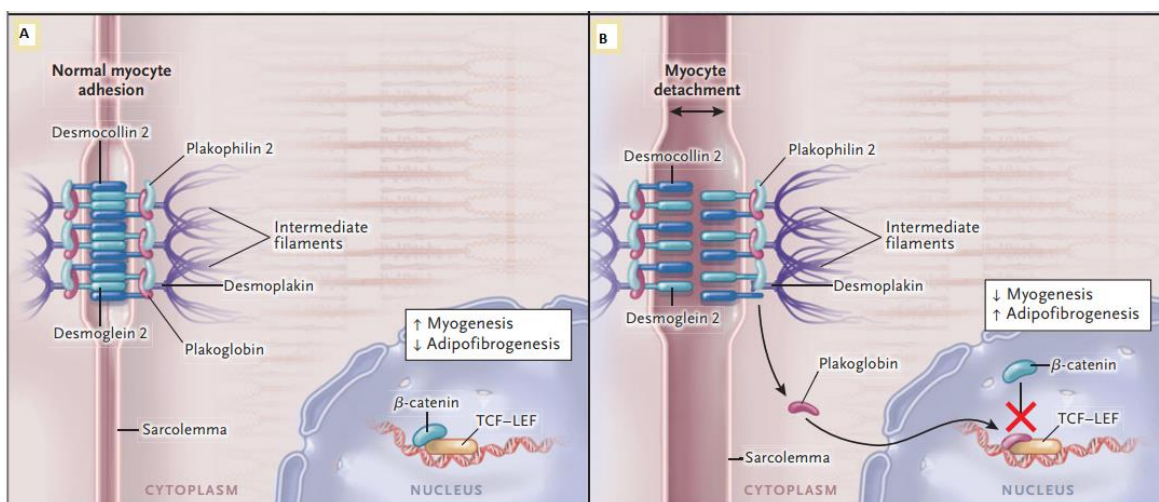


Figura 6 - A DAVD é causada por defeitos nos Desmossomas, que são importantes para a desão celular. O desmosoma contém três componentes principais: a Desmoplaquina, que se liga a filamentos intermediários; Proteínas transmembranares, incluindo Desmocolina 2 e Desmogleína 2; e proteínas ligantes, incluindo Placoglobina e Placofilina 2, como mostrado no Painel A. Desmossomas anormais levam a uma predisposição ao longo do tempo à ruptura da junção intercelular, como mostrado no Painel B.

5.3 Manifestações Clínicas

Muitos pacientes, cerca de 40% dos portadores de DAVD, permanecem com a doença silenciosa e assintomática por décadas, tornando-a de difícil reconhecimento, especialmente em casos esporádicos sem envolvimento familiar reconhecido.

As apresentações clínicas da DAVD são variáveis, incluindo palpitações (67%), síncope (32%), dor torácica (27%), dispneia (11%) e, raramente, morte cardíaca súbita. A apresentação é mais comum entre as idades de 10 e 50 anos, com

idade média no diagnóstico de aproximadamente 30 anos. O gênero masculino tem sido relatado como associado a um curso mais maligno¹³.

A DAVD é causada por mutações em uma variedade de genes, a maioria dos quais codifica proteínas desmossomais, sendo maior que 30% dos casos de origem familiar¹³. Dois padrões de herança foram descritos em DAVD:

- Forma autossômica dominante, que é mais comum;
- Forma autossômica recessiva (por exemplo, doença de Naxos, síndrome de Carvajal) em que a DAVD faz parte de uma síndrome cardiocutânea, incluindo hiperqueratose das palmas e pés e cabelos.

As arritmias ventriculares são relativamente comuns em pacientes diagnosticados com DAVD, apresentam tipicamente palpitações ou síncope como a manifestação clínica. As arritmias ventriculares podem variar de extrassístoles freqüentes à TV sustentada¹⁴.

A arritmia ventricular mais comum é a TV monomórfica sustentada ou não, que se origina no VD (trato de entrada, do trato de saída ou do ápice) e, portanto, possui um padrão de Bloqueio de Ramo Esquerdo (BRE)¹⁴. Sua frequência na maioria das vezes apresenta relação com a gravidade da doença.

A incidência de extrassístoles ventriculares em pacientes com doença de Naxos é tão alta, podendo chegar à 92%, e pacientes com esta doença apresentam maior incidência de arritmias ventriculares sustentadas e MS cardíaca¹⁵.

A MS cardíaca ocorre em pacientes com DAVD e pode ser a primeira apresentação da doença. Três quartos dos episódios ocorrem durante as atividades rotineiras, 10% durante o período perioperatório, e apenas 3,5% ao participar de atividades esportivas¹⁵.

Os pacientes com DAVD e também aqueles em risco de desenvolver a doença como resultado de uma mutação desmosomal devem evitar o exercício

competitivo e de resistência³. Tanto a TV como a MS cardíaca em pacientes com DAVD podem ser induzidos por exercício. Além disso, o exercício de resistência está fortemente associado ao desenvolvimento da doença, particularmente entre os pacientes com mutação de *SMN2*¹⁶.

O risco de MS cardíaca durante o exercício pode ser devido em parte ao estresse aumentado no VD, levando a dilatação e piora das manifestações da DAVD. Por isso, é indicado evitar esporte de resistência nos pacientes portadores da doença¹⁷.

As taquiarritmias supraventriculares (TSV) estão presentes em até 25% dos pacientes com DAVD; menos frequentemente, TSV pode ser a única manifestação arritmica da doença. Na ordem decrescente de frequência, as arritmias supraventriculares mais comuns incluem fibrilação atrial, taquicardia atrial e flutter atrial¹⁸.

5.4 Envolvimento do Ventrículo Esquerdo

O uso mais amplo da Ressonância Magnética Cardiovascular (RMC), em combinação com o acompanhamento a longo prazo de pacientes e membros da família, está permitindo uma caracterização cada vez mais abrangente dos padrões de doença na DAVD. Entre os achados mais notáveis é o reconhecimento de que o envolvimento do VE é mais comum do que se pensava.

Em uma coorte de 200 pacientes e seus familiares, com diagnóstico feito para DAVD familiar, a RMC foi realizada como parte de uma avaliação clínica abrangente¹⁹. O envolvimento do VE foi sugerido por alterações no ECG, monitorização de arritmias e/ou achados da RMC em mais de 80% dos pacientes. Foram identificados três padrões de expressão da doença:

- Clássico: Este padrão é definido por doença isolada do VD ou envolvimento do VE em associação com comprometimento significativo do VD (39% dos pacientes);

- Esquerdo Dominante: Caracterizada por manifestações precoce e proeminente do VE e doença relativamente leve do lado direito (5% dos pacientes);
- Biventricular: Envolvimento paralelo de ambos os ventrículos (56% dos pacientes).

O processo patológico na DAVD clássico envolve predominantemente o VD e às vezes se estende ao VE. Em contraste, os pacientes com cardiomiopatia arritmogênica esquerda dominante (CAVE) apresentam alterações patológicas que envolvem predominantemente o VE²⁰.

Pacientes com CAVE apresentam palpitações e dor torácica de forma semelhante àqueles com DAVD clássico. No entanto, a síncope parece ser uma manifestação clínica menos freqüente na CAVE. As características clínicas da cardiomiopatia arritmogênica esquerda dominante foram descritas em uma coorte de 42 pacientes com inversão de onda T inexplicada ínfero-lateral, arritmia de origem VE e CAVE comprovada. A possível doença do lado esquerdo deve ser considerado em pacientes que apresentam TV sustentada ou MS cardíaca como manifestação inicial de uma cardiomiopatia dilatada de etiologia indefinida²⁰.

5.5 Diagnósticos Diferenciais para DAVD

O diagnóstico diferencial para os sintomas de apresentação mais comuns em pacientes com DAVD (palpitações, síncope e dor torácica) é extenso, pois esses sintomas, que são comuns, não são nem sensíveis nem específicos para a doença.

O diagnóstico diferencial de causas de cardiomiopatia generalizada ou localizada com envolvimento do VD com arritmias ventriculares associadas é mais limitado. O aumento do VD e a distorção anatômica do VD podem ocorrer em várias outras condições, como cardiopatia congênita, hipertensão pulmonar e deformidades da parede torácica²¹. As características do ECG na TV visto em pacientes com

DAVD podem ser indistinguíveis de uma taquicardia do VD idiopática, que surge do trato de saída do VD e é observada em pacientes com coração normal.

Será citado os principais diagnósticos diferenciais:

1- Anomalia de Uhl - também chamada de ventrículo direito em papel de pergaminho, é uma doença rara caracterizada por deficiência do miocárdio do VD. É uma entidade separada da DAVD com diferentes características patológicas e apresentação clínica (Tabela 1)²¹. O VD é fino e quase desprovido de fibras musculares. A descoberta de que uma parte do VD que é completamente desprovida de musculatura ventricular, com aposição de endocardio e epicárdio, deve ser classificada como anomalia de Uhl em vez de DAVD parcial.

Tabela 1- Diferentes características da Anomalia de Uhl e da DAVD

	Uhl anomaly	ARVC
Family history	No	Yes (some patients)
Gender, ratio M:F	1.3:1	2.9:1
Age at presentation	Infancy + childhood	Adolescence + older
Usual mode of presentation	Heart failure	Arrhythmia, syncope, or sudden death
Exercise-induced deaths	Rare	Uncommon
Pathology	Areas of complete absence of myocardium of parietal wall of RV: endocardial and epicardial layers are directly opposed	Localized patchy replacement of the parietal wall of RV by fibrous and fatty tissue

ARVC: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.

Fonte: UptoDate - Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Anatomy, histology, and clinical manifestations

2- Sarcoidose Cardíaca - Qualquer processo localizado, inflamatório no VD, mais comumente miocardite ou sarcoidose, pode apresentar características

clínicas semelhantes à DAVD. Uma biópsia endomiocárdica pode ser útil para distinguir essas entidades. Uma característica distintiva é a doença do sistema de condução, que é uma manifestação precoce comum de sarcoidose cardíaca, mas pouco conhecida na DAVD. Uma das manifestações inclui prolongamento do intervalo PR e bloqueio atrioventricular de alto grau²².

- 3- Cardiomiopatia Dilatada com envolvimento do VD - A distinção entre DAVD e Cardiomiopatia Dilatada (CMD) com disfunção predominante do VD pode ser difícil se a Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) for inferior a 50%. No entanto, é raro que a DAVD tenha uma dilatação ventricular esquerda marcada e progressiva. Por outro lado, é incomum ter taquiarritmia ventricular sustentada ou morte súbita cardíaca como a apresentação inicial da CMD. Portanto, quando um paciente apresenta TV sustentado ou parada cardíaca súbita, deve-se suspeitar de uma cardiomiopatia arritmogênica.

Alguns pacientes que cumprem os critérios diagnósticos para DAVD, mas não têm antecedentes familiares da doença podem ter miocardite²³.

- 4- Síndrome de Brugada - A síndrome de Brugada, que se manifesta por um padrão de ECG específico consistindo em um distúrbio de condução pelo ramo direito e elevação persistente do segmento ST nas derivações V1 a V3, pode parecer com DAVD²⁴.
- 5- Taquicardia de Via de Saída do VD - Taquicardia Ventricular com morfologia de BRE e um eixo inferior podem originar-se do trato de saída do VD em pacientes sem doença cardíaca estrutural. Esta TV idiopática, que é uma forma de TV monomórfico sustentada, geralmente tem um prognóstico muito mais benigno do que a DAVD e pode ser tratado com sucesso com ablação por radiofrequência. Além disso, não está determinado geneticamente e, portanto, outros membros da família não estão em risco²⁵.

6 AVALIAÇÃO DO PACIENTE

Como abordagem inicial, recomenda-se uma história familiar completa, bem como um ECG de 12 derivações, ecocardiografia transtorácica, monitorização contínua do ECG, e Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) em todos os pacientes com suspeita diagnóstica de DAVD. A maioria dos pacientes que apresentam arritmia e uma hipótese de DAVD podem ser diagnosticados usando uma combinação de avaliações eletrocardiográficas não invasivas e exames de imagens. Se esta avaliação inicial não invasiva apontar fortemente para o diagnóstico de DAVD, ou se os critérios diagnósticos forem cumpridos, o teste genético também deve ser realizado³.

6.1 História Familiar

A história familiar e, sempre que possível, a avaliação clínica dos parentes, são importantes da abordagem diagnóstica da DAVD. A probabilidade pré-teste de um diagnóstico de DAVD variará de 1:2 a 1:2000-5000 e é importante na interpretação de sintomas ou resultados de testes anormais.

Em um indivíduo com características de arritmia inexplicadas ou anormalidades eletrocardiográficas, a história familiar com incidência de óbitos prematuros inexplicados, sintomas de arritmia e doença de condução pode identificar a doença familiar, o que facilita o diagnóstico/esclarecimento de anormalidades no paciente. Em um paciente que cumpre critérios diagnósticos, é recomendável uma avaliação clínica de pelo menos todos os parentes de primeiro grau, dada a possível probabilidade de 50% de herdar uma mutação causadora da doença. Caso contrário, as anormalidades inexplicadas no contexto de uma doença familiar comprovada terão uma alta probabilidade de refletir a expressão da doença, que pode ou não estar completa²⁶.

6.2 Avaliação do Eletrocardiograma

Todos os pacientes em que a DAVD está sendo considerado devem realizar um ECG em repouso de 12 derivações. Mais de 85% dos pacientes com DAVD demonstram uma ou mais alterações características da DAVD. A sensibilidade do ECG sozinho para a presença de DAVD é subótima, com até 40 a 50% por cento dos pacientes com ECG normal na apresentação²⁷.

É importante também realizar monitorização de 24 a 48 horas com Holter, para que possa ser flagrado alterações como batimentos ventriculares prematuros e outras alterações não flagradas no ECG de repouso.

As anormalidades do ECG observadas na DAVD incluem as seguintes alterações (Figura 7):

- Prolongamento na duração de ativação terminal da onda S (intervalo do nadir da onda S para a linha de base isoelétrica ≥ 55 ms). Este achado foi identificado em 91 a 95% dos pacientes com DAVD que não apresentavam BRD. Podendo ser observado principalmente nas derivações visto nas derivações em V1, V2 ou V3²⁸.
- Onda Epsilon: Encontrado em 5 a 30% dos pacientes com DAVD. É uma onda distinta reproduzível entre o final do complexo QRS e o início da onda T nas derivações precordiais direitas, particularmente V1. Esse achado representa potenciais de baixa amplitude causados por ativação retardada de algum miocárdio do VD²⁸.
- Inversão de ondas T nas derivações precordiais direitas (V1, V2 e V3) - A inversão da onda T ocorre na metade dos casos que apresentam taquicardia ventricular (TV). A extensão da inversão da onda T foi correlacionada com o grau de aumento do VD, bem como o risco de arritmias ventriculares ou morte cardíaca súbita²⁹.

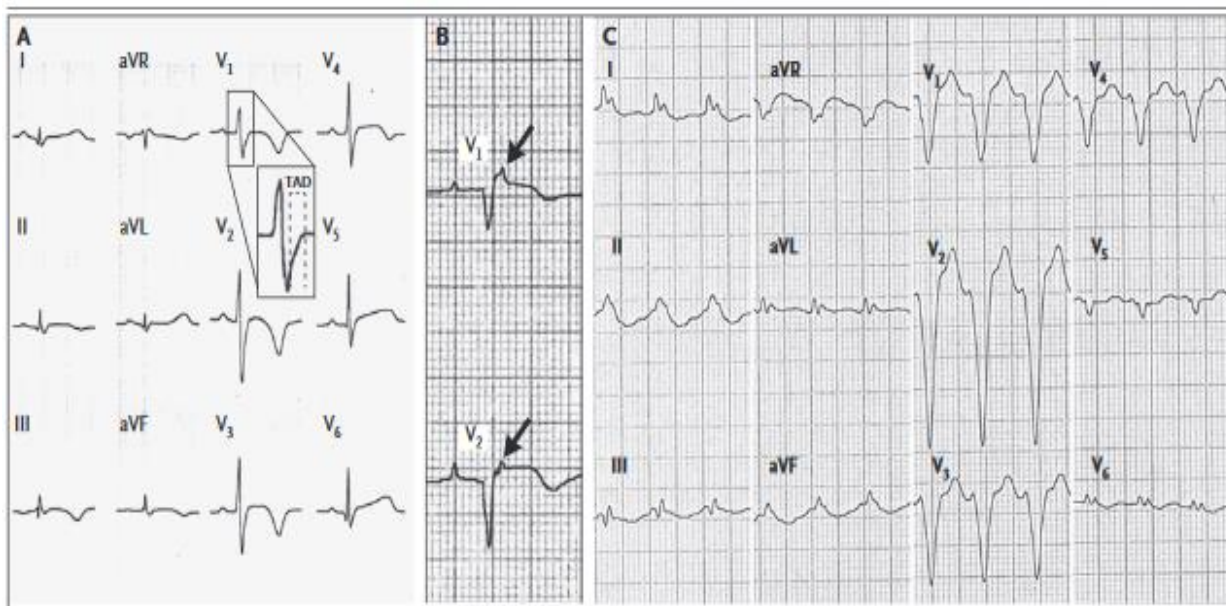


Figura 7 - O eletrocardiograma padrão de 12 derivações na Figura A mostra uma anormalidade de repolarização que é característica da DAVD, com ondas T negativas nas derivações V1 a V4 e mudanças na despolarização, com atraso na onda S. A duração de ativação terminal (TAD), que é intervalo entre o nadir onda S e o término de toda despolarização, é prolongada (80 ms) na derivação V1 (valor normal é inferior a 55 ms). A figura B mostra um exemplo de Onda Epsilon, isto é, potenciais distintos de pequena amplitude entre o fim do complexo QRS e o início da onda T nas derivações V1 e V2. Trata-se de uma anormalidade eletrocardiográfica altamente específica que é observada em uma minoria de pacientes com doença avançada. O eletrocardiograma na Figura C mostra taquicardia ventricular (160 batimentos por minuto) com Padrão de Bloqueio de Ramo Esquerdo.

6.3 Ecocardiografia

Todos os pacientes com suspeita diagnóstica de DAVD devem ter ecocardiograma transtorácico realizado. A ecocardiografia está prontamente disponível e fornece uma visualização adequada do ventrículo direito na maioria dos pacientes. No entanto, se a imagem ecocardiográfica for considerada não diagnóstica, deve-se realizar imagens adicionais com ressonância magnética cardiovascular (figura 8). A ecocardiografia também é uma boa opção para o seguimento de pacientes com DAVD que possuem Cardiodesfibrilador Implantável (CDI) e, portanto, não podem obter ressonâncias magnéticas com certa frequência.

As características ecocardiográficas tem sido relatadas em estudos de coortes. Em um relatório do Estudo Multidisciplinar de Displasia Ventricular Direita que comparou 29 pacientes com DAVD recém-diagnosticado, os seguintes achados ecocardiográficos foram observados³⁰:

- Aumento das dimensões do VD;
- Redução da fração de ejeção do VD, marcador da depressão da função sistólica do VD;
- Anormalidades morfológicas do VD como: distúrbio trabecular (em 54%), banda moderadora hiperrefringente (34%) e, aneurismas de VD (17%).

Nos Critérios diagnósticos revisados em 2010, as alterações ecocardiográficas incluem medidas quantitativas do aumento da Via de Saída do Ventrículo Direito (VSVD) e redução ou alteração na fração de ejeção do VD. Os principais critérios ecocardiográficos foram selecionados para produzir 95% de especificidade²⁸.

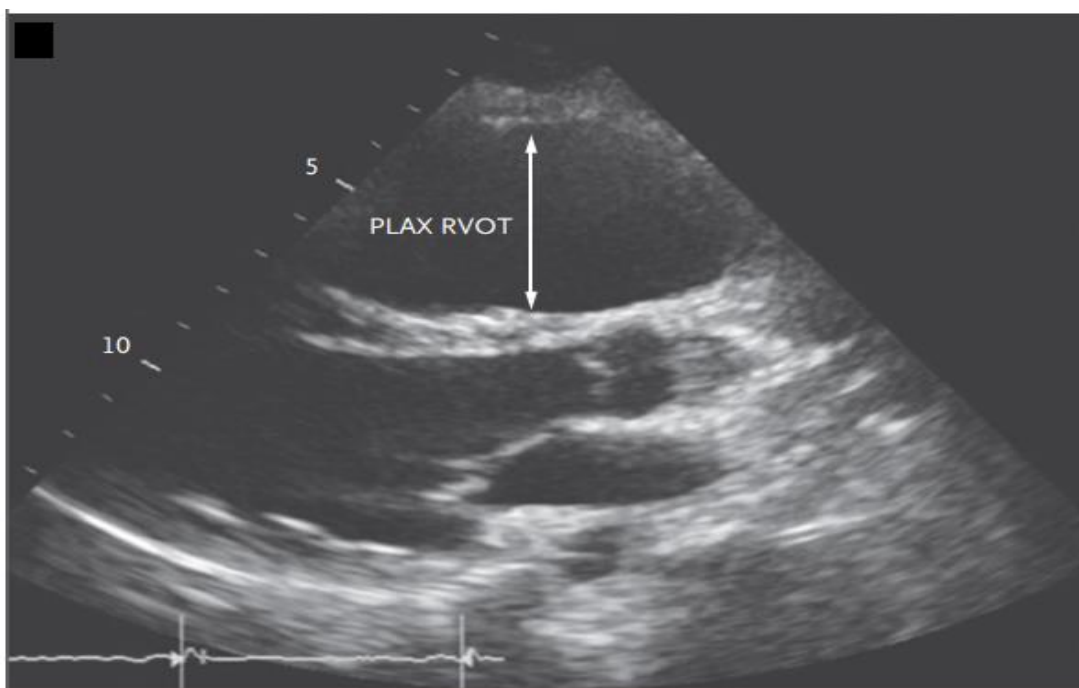


Figura 8 – Ecocardiograma transtorácico evidenciando dilatação da Via de Saída do Ventrículo Direito, com medida de 38 mm (valor normal, <32 mm). Uma das alterações ecocardiográficas vista em pacientes com DAVD.

6.4 Ressonância Magnética Cardíaca

A Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) é um exame importante na avaliação diagnóstica da DAVD. A RMC permite a identificação da dilatação e disfunção ventricular global e segmentar, a presença de infiltração gordurosa no miocárdio, realce tardio com uso do gadolínio e aneurisma da parede ventricular (figura 9)

31.

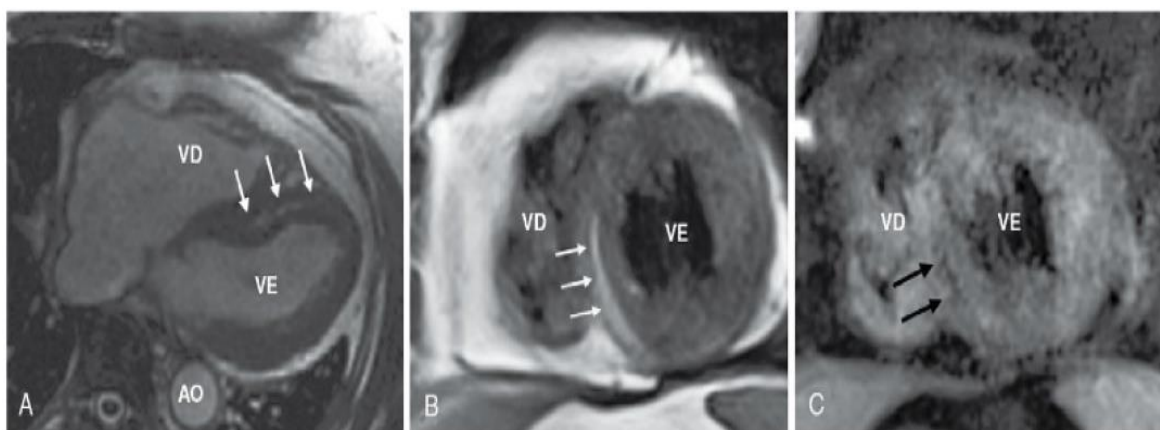


Figura 9 – RMC de uma mulher de 56 anos que apresentava pré-síncope recorrente taquicardia ventricular não sustentada em monitorização Holter. O ecocardiograma estava normal. **A**, a RMC de eixo longo mostrou área de alto sinal (setas) dentro da parede septal interventricular média a distal, representando infiltração gordurosa suspeita. O VD tem tamanho, função e morfologia normais. **B**, a RMC com FES ponderada em T1 de eixo curto da porção ventricular média confirma camada de infiltração gordurosa (setas) nas paredes septais inferiores equivalentes do VE. **C**, a mesma localização de eixo curto adquirida com sequência FES ponderada em T1 com saturação de gordura revelou *imagem de sinal* claro anulada e específica de uma camada de infiltração gordurosa (setas pretas). FES: *fast spin-eco*.

Os critérios diagnósticos da DAVD revisados em 2010 incluem parâmetros da RMC e alguns são citados à baixo²⁸:

- O principal critério da RCM requer anormalidade segmentar da movimentação da parede do VD (acinesia, discinesia ou contração anormal do VD) e aumento do volume diastólico final do VD ($\geq 110 \text{ mL} / \text{m}^2$ nos homens; $\geq 100 \text{ mL} / \text{m}^2$ nas mulheres) ou redução da fração de ejeção do VD

(FE \leq 40 por cento). A sensibilidade e especificidade deste critério foram 76 e 90 por cento nos homens e 68 por cento e 98 por cento nas mulheres.

- O critério menor da RMC requer alteração de contratilidade segmentar da parede do VD (como acima) e graus mais leves de dilatação do volume diastólico final do VD (≥ 100 mL / m² nos homens ≥ 90 mL / m² nas mulheres) ou Fração de ejeção do VD \leq 45 por cento. A sensibilidade e especificidade deste critério foram de 79 e 85 por cento nos homens e 89 e 97 por cento nas mulheres.

Em geral, os dados sustentam a visão de que as anormalidades do ECG e a arritmia são geralmente manifestações mais antigas da DAVD. Os resultados da RMC, sugerem que também pode ser sensível na identificação de alterações iniciais que conduzam ao diagnóstico da DAVD. No entanto, apresentam uma alta taxa de possíveis diagnósticos falso-positivos para o diagnóstico de DAVD.

Embora os estudos clínicos e os critérios da força-tarefa tenham se concentrado principalmente nas anormalidades do VD, o envolvimento do VE é mais comum do que se pensava. A identificação na RMC das anormalidades do VE fornece evidências da frequência e extensão da doença do VE.

Embora alguns parâmetros da RMC fossem altamente específicos para os portador de genes (por exemplo, especificidade de 100% para cada um desses três parâmetros: dilatação do VD e/ou disfunção sistólica, alteração segmentar severa do VD e/ou aneurismas), outros demonstraram baixa especificidade (por exemplo, especificidade de 56% para trabeculações anormais e 44% para dilatação localizada do VD e/ou anormalidades discretas regionais de movimento da parede)³¹.

Uma preocupação adicional com a RMC é a variabilidade interobservador na identificação de características da DAVD. Devido a isso, o exame deve idealmente realizado em um centro com experiência na avaliação de RMC para anormalidades sugestivas da DAVD³¹.

6.5 Testes Genéticos

Recomenda-se realização de testes genéticos em todos os pacientes com DAVD pelos critérios diagnósticos da Força-Tarefa revisados em 2010. Sugere-se a realização em pacientes com suspeita de DAVD que tenham evidência da doença em avaliação não invasiva (pelo menos dois critérios menores ou um critério maior). A abordagem ao teste genético é a seguinte³²:

- Recomenda-se teste genético abrangente (*DSC2* , *DSG2* , *DSP* , *JUP* , *pKP2* e *TMEM43*) de um paciente índice que tenha preenchido os critérios de força-tarefa para DAVD. Testes abrangentes (todas as mutações conhecidas na DAVD) são indicados para os pacientes, e esses testes devem ocorrer antes do rastreamento genético de membros da família, pois isso permitirá um rastreamento genético mais direcionado em parentes de primeiro grau;
- Sugere-se realização de testes genéticos abrangentes para pacientes com possível DAVD (um critério maior ou dois critérios menores) de acordo com os Critérios de 2010 da Força Tarefa;
- Não recomenda testes genéticos para pacientes com apenas um critério menor de acordo com os Critérios da Força Tarefa de 2010;
- Recomenda-se testes genéticos específicos para os membros da família e parentes apropriados após a identificação da mutação do caso índice portador de DAVD.

Os Critérios da Força Tarefa revisada de 2010 incluem como critério principal a identificação de uma mutação patogênica categorizada como associada ou provavelmente associada a DAVD no paciente em avaliação²⁸. Uma provável doença que causa mutação desmosomal pode ser identificada em mais de 50% dos pacientes com suspeita de DAVD³².

6.6 Biópsia Endomiocárdica

Embora a Biópsia Endomiocárdica (BEM) continue a ser um dos critérios de diagnóstico da força-tarefa para DAVD, é um procedimento invasivo e carece de sensibilidade e especificidade. Não é recomendado BEM na avaliação diagnóstica inicial da DAVD. A detecção histopatológica de tecido fibroso ou fibro-gordo no miocárdio não é específica para DAVD³³.

A principal causa de sensibilidade limitada da biópsia é o erro de amostragem. Devido à preocupação de que a biópsia de parede livre do VD pode aumentar o risco de perfuração do miocárdio, a parede septal interventricular direita é o sítio habitual da BEM. No entanto, a biópsia septal geralmente não é útil em pacientes com DAVD, pois o septo é o segmento miocárdico, que geralmente é mais grosso e menos afetado na doença³³.

Uma vez que as alterações nos tecidos da DAVD são irregulares, foi sugerida a realização da biópsia guiada mapeamento eletroanatômico para melhorar o rendimento diagnóstico da biópsia³³.

Os Critérios da Força-Tarefa revisados de 2010 incluem os seguintes critérios para amostras de BEM:

- Encontro de <60% de miócitos residuais por análise morfométrica, com substituição fibrosa do miocárdio na parede livre do VD em ≥ 1 amostra, com ou sem substituição gordurosa do tecido na BEM.

7 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DAVD é mais comum em pacientes com manifestações clínicas suspeitas (por exemplo, palpitações, taquiarritmias ventriculares, etc.) associado a informações obtidas a partir do ECG de repouso e imagens cardíacas (geralmente ecocardiografia com ou sem a RMC).

O diagnóstico correto da DAVD pode ser desafiador, exigindo um alto grau de suspeita clínica e freqüentemente vários exames complementares ou procedimentos invasivos. Para facilitar o procedimento de avaliação dos pacientes, foi realizado um esforço por profissionais para padronizar o processo de chegada ao diagnóstico²⁸.

O diagnóstico da DAVD deve ser considerado em uma variedade de situações clínicas:

- Pacientes com palpitações sustentadas e/ou síncope relacionadas ao exercício
- Pacientes sintomáticos ou assintomáticos (> 14 anos) com anormalidades de ECG nas precordiais diretas inexplicadas, particularmente inversão de onda T V1-V3;
- Pacientes sintomáticos ou assintomáticos com batimentos prematuros ventriculares frequentes inexplicáveis (> 500 batimentos em 24 horas);
- Pacientes que apresentam TV sintomática ou assintomática da configuração de BRE na ausência de doença cardíaca aparente;
- Pacientes com múltiplas morfologias de QRS quando a TV é induzida durante o Estudo Eletrofisiológico;
- Sobreviventes de MS cardíaca, particularmente ocorrendo durante o exercício;

7.1 Critérios Diagnósticos

Os critérios da Força Tarefa revisados de 2010 foram selecionados com base na análise de dados de 108 pacientes com DAVD recém-diagnosticado e dados de indivíduos normais²⁸. Tanto os critérios originais quanto os revisados são divididos em critérios menores e maiores e são classificados em seis categorias (Tabela 2):

1-) Disfunção global e / ou regional e alterações estruturais:

- Dilatação severa e refusão da FE do VD, com nenhum ou discreto comprometimento do VE; Aneurismas localizados no VD; Alterações discretas da redução da FE do VD ou dilatação.

2-) Caracterização do tecido miocárdico:

- Substituição fibrogordurosa do tecido miocárdico na biópsia.

3-) Anormalidades de repolarização no ECG:

- Ondas T invertidas nas precordiais direitas – V2 e V3, em pacientes com mais de 12 anos e sem BRD no ECG.

4-) Anormalidades de despolarização / condução no ECG:

- Ondas Epsilon ou prolongamento localizado do QRS (>110ms) em V1-V3; Potenciais tardios (ECGAR);

5-) Arritmias;

- TV sustentada ou não com padrão de BRE; Ectopias ventriculares frequentes (>500-24h) no Holter.

6-) História familiar:

- Doença familiar confirmada através de cirurgia ou necropsia; História familiar de morte súbita em jovens com suspeita de DAVD;

O **diagnóstico definitivo** da DAVD usando os Critérios da Força Tarefa revisados em 2010 requer a presença de:

- Dois critérios maiores OU
- Um maior e dois critérios menores OU
- Quatro critérios menores de diferentes categorias.

O diagnóstico limitado da DAVD usando os Critérios da Força-Tarefa revisada de 2010 requer a presença de:

- Um critério maior e um menor OU
- Três critérios menores de diferentes categorias.

O possível diagnóstico da DAVD usando os Critérios da Força-Tarefa revisados de 2010 requer a presença de:

- Um critério maior OU
- Dois critérios menores de diferentes categorias.

Tabela 2 – Critérios Diagnósticos da DAVD revisados em 2010

2010 revised Task Force criteria for the diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC)

Revised Task Force criteria	
I. Global or regional dysfunction and structural alterations*	
Major	<p>By 2D echo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Regional RV akinesia, dyskinesia, or aneurysm ▪ and 1 of the following (end diastole): <ul style="list-style-type: none"> ▪ PLAX RVOT ≥ 32 mm (corrected for body size [PLAX/BSA] ≥ 19 mm/m²) ▪ PSAX RVOT ≥ 36 mm (corrected for body size [PSAX/BSA] ≥ 21 mm/m²) ▪ or fractional area change ≤ 33 percent <p>By MRI:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Regional RV akinesia or dyskinesia or dyssynchronous RV contraction ▪ and 1 of the following: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ratio of RV end-diastolic volume to BSA ≥ 110 mL/m² (male) or ≥ 100 mL/m² (female) ▪ or RV ejection fraction ≤ 40 percent <p>By RV angiography:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Regional RV akinesia, dyskinesia, or aneurysm
Minor	<p>By 2D echo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Regional RV akinesia or dyskinesia ▪ and 1 of the following (end diastole): <ul style="list-style-type: none"> ▪ PLAX RVOT ≥ 29 to < 32 mm (corrected for body size [PLAX/BSA] ≥ 16 to < 19 mm/m²) ▪ PSAX RVOT ≥ 32 to < 36 mm (corrected for body size [PSAX/BSA] ≥ 18 to < 21 mm/m²) ▪ or fractional area change > 33 percent to ≤ 40 percent <p>By MRI:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Regional RV akinesia or dyskinesia or dyssynchronous RV contraction ▪ and 1 of the following: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ratio of RV end-diastolic volume to BSA ≥ 100 to < 110 mL/m² (male) or ≥ 90 to < 100 mL/m² (female) ▪ or RV ejection fraction > 40 percent to ≤ 45 percent
II. Tissue characterization of wall	
Major	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Residual myocytes < 60 percent by morphometric analysis (or < 50 percent if estimated), with fibrous replacement of the RV free wall myocardium in ≥ 1 sample, with or without fatty replacement of tissue on endomyocardial biopsy
Minor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Residual myocytes 60 percent to 75 percent by morphometric analysis (or 50 percent to 65 percent if estimated), with fibrous replacement of the RV free wall myocardium in ≥ 1 sample, with or without fatty replacement of tissue on endomyocardial biopsy
III. Repolarization abnormalities	
Major	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inverted T waves in right precordial leads (V₁, V₂, and V₃) or beyond in individuals > 14 years of age (in the absence of complete right bundle-branch block QRS ≥ 120 ms)
Minor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inverted T waves in leads V₁ and V₂ in individuals > 14 years of age (in the absence of complete right bundle-branch block) or in V₄, V₅, or V₆ ▪ Inverted T waves in leads V₁, V₂, V₃, and V₄ in individuals > 14 years of age in the presence of complete right bundle-branch block
IV. Depolarization/conduction abnormalities	
Major	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Epsilon wave (reproducible low-amplitude signals between end of QRS complex to onset of the T wave) in the right precordial leads (V₁ to V₃)
Minor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Late potentials by SAECG in ≥ 1 of the following 3 parameters in the absence of a QRS duration of ≥ 110 ms on the standard ECG <ul style="list-style-type: none"> ▪ Filtered QRS duration (fQRS) ≥ 114 ms ▪ Duration of terminal QRS < 40 μV (low-amplitude signal duration) ≥ 38 ms ▪ Root-mean-square voltage of terminal 40 ms ≤ 20 μV ▪ Terminal activation duration of QRS ≥ 55 ms measured from the nadir of the S wave to the end of the QRS, including R', in V₁, V₂, or V₃, in the absence of complete right bundle-branch block

V. Arrhythmias	
Major	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nonsustained or sustained ventricular tachycardia of left bundle-branch morphology with superior axis (negative or indeterminate QRS in leads II, III, and aVF and positive in lead aVL)
Minor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nonsustained or sustained ventricular tachycardia of RV outflow configuration, left bundle-branch block morphology with inferior axis (positive QRS in leads II, III, and aVF and negative in lead aVL) or of unknown axis ▪ >500 ventricular extrasystoles per 24 hours (Holter)
VI. Family history	
Major	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ARVC/D confirmed in a first-degree relative who meets current Task Force criteria ▪ ARVC/D confirmed pathologically at autopsy or surgery in a first-degree relative ▪ Identification of a pathogenic mutation[†] categorized as associated or probably associated with ARVC/D in the patient under evaluation
Minor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ History of ARVC/D in a first-degree relative in whom it is not possible or practical to determine whether the family member meets current Task Force criteria ▪ Premature sudden death (<35 years of age) due to suspected ARVC/D in a first-degree relative ▪ ARVC/D confirmed pathologically or by current Task Force Criteria in second-degree relative

Fonte: UptoDate - Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Diagnostic evaluation and diagnosis

7.2 Avaliação dos Familiares

Aproximadamente um terço dos familiares de primeiro grau de um paciente diagnosticado com DAVD desenvolverá a doença manifesta. Os irmãos têm um maior risco de desenvolver a DAVD em comparação com os pais ou prole. O rastreio de parentes de primeiro grau com história, exame físico, ECG e ecocardiograma é razoável com o uso seletivo da RMC com base na experiência com o método para o diagnóstico da doença. Os familiares de primeiro grau devem ser avaliados a cada dois a cinco anos, dependendo da idade e dos níveis de atividade física. Para parentes de primeiro grau que são atletas de resistência ou competitivos, a triagem anual deve ser considerada enquanto o indivíduo está participando do atletismo nesse nível⁹.

Os testes genéticos também devem ser recomendados para pacientes diagnosticados com DAVD, bem como aqueles em quem o diagnóstico é suspeitado. Se uma mutação patogênica for encontrada no paciente, é recomendado o teste genético com avaliação da mutação patogênica identificada

para todos os familiares de primeiro grau. Os intervalos precisos para avaliação clínica dependerão da logística e do risco percebido para os membros da família. Em um estudo, 30% dos familiares experimentaram progressão da doença durante o acompanhamento de quatro anos, e as manifestações da doença foram elétricas e não estruturais. Esses dados suportam a avaliação clínica inicial de parentes com ECG e ecocardiografia e avaliação em série anualmente, com foco em manifestações elétricas da doença detectadas em eletrocardiografia de 12 derivações ambulatoriais e durante exercício físico³⁴.

8 TRATAMENTO

O curso clínico da DAVD é caracterizado pela ocorrência de eventos arrítmicos, que podem causar MS e o comprometimento da função sistólica biventricular, o que pode levar a morte por insuficiência cardíaca. A estimativa global da mortalidade varia entre os estudos, que vão desde 0,08 a 3,6% ao ano. A mortalidade foi inicialmente superestimada porque foi baseada em estudos com centros de referência terciária, que incluíam predominantemente pacientes de alto risco. Recentes estudos de coortes de pacientes baseados na comunidade mostrou que o resultado a longo prazo para tratamento pacientes índice e familiares são favoráveis (mortalidade anual, <1%)³.

O prognóstico para pacientes com DAVD depende da gravidade das arritmias e disfunção ventricular (Figura 10). Parada cardíaca prévia por Fibrilação Ventricular (FV) e TV sustentada são os mais importantes preditores de eventos arrítmicos que ameaçam a vida durante o acompanhamento. Principais fatores de risco incluem síncope inexplicável, TV não sustentada em monitoramento ambulatorial ou teste de esforço, e disfunção sistólica severa do VD, VE ou ambos³.

Vários fatores de risco menores foram identificados, mas sua associação com um desfecho desfavorável é baseada em evidências científicas limitadas ou dados conflitantes. Embora os testes eletrofisiológicos intracardíacos tenham sido tradicionalmente utilizado para avaliar o risco de arritmias ventriculares. O valor prognóstico da TV ou FV induzida por estimulação ventricular programada em pacientes com DAVD assintomático ainda não está claro³.

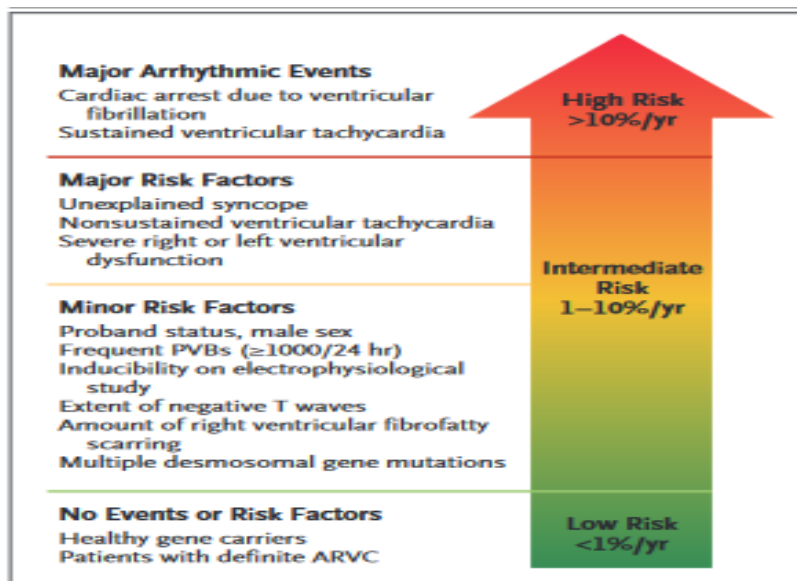


Figura 10 - Esquema proposto para a estratificação prognóstica de pacientes com DAVD de acordo com a apresentação clínica.

Os subgrupos de risco mostrados na figura foram definidos com base na probabilidade estimada de um grande evento arritmico (isto é, MS cardíaca, parada cardíaca por fibrilação ventricular, TV sustentada, ou um evento que requer intervenção do desfibrilador) durante o seguimento, em relação a eventos arritmicos anteriores ou fatores de risco. Um risco anual estimado de mais de 10% define o grupo de alto risco, um risco entre 1% e 10% o grupo intermediário e um risco inferior a 1% do grupo de baixo risco.

PVB: batimentos ventriculares prematuros.

8.1 Prevenção da Arritmia e Progressão da Doença

Devido ao risco de progressão da doença e à associação entre o exercício e a indução de taquiarritmias ventriculares, que foi documentada em estudos tanto em animais quanto em humanos, os pacientes com DAVD **não** devem participar de esportes competitivos. Qualquer atividade, competitiva ou não, que provoque sintomas de palpitações, pré-síncope ou síncope deve ser evitada³⁵.

A figura 11 representa a classificação dos esportes de acordo com sua intensidade. Sendo que as atividades de alto risco, a prática é contraindicada, e as de moderado risco somente com muita cautela.

Classification of sports

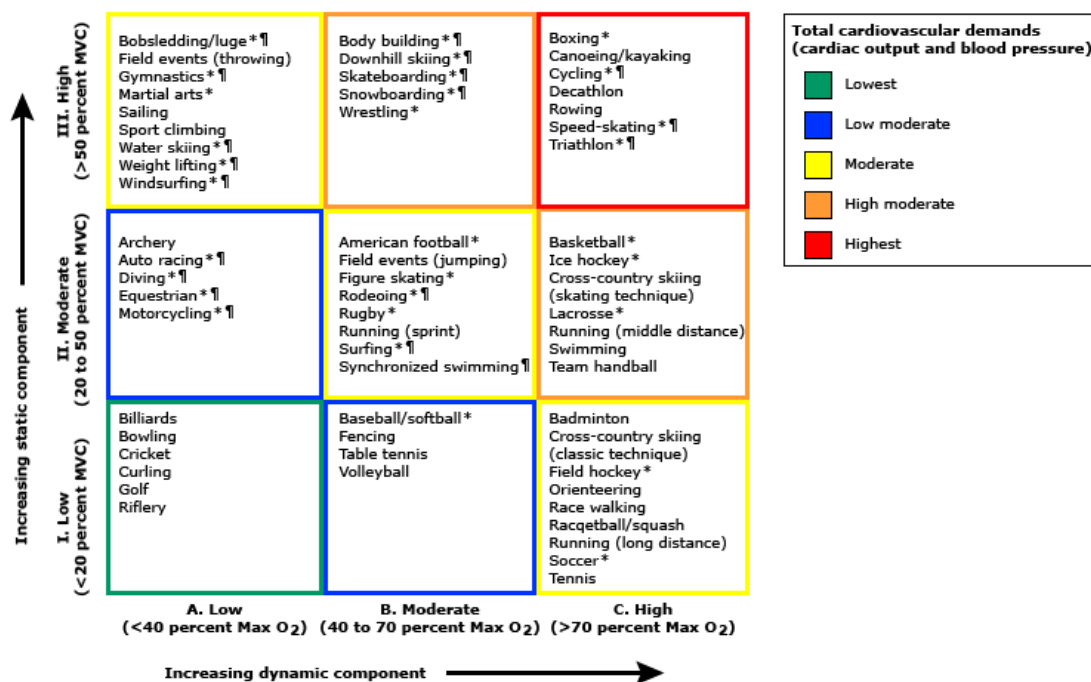


Figura 11 - Esta classificação é baseada no pico de componentes estáticos e dinâmicos alcançados durante a competição. Vale ressaltar, no entanto, que valores mais altos podem ser alcançados durante o treinamento. O crescente componente dinâmico é definido em termos da porcentagem estimada de O₂ Max alcançada e resulta em um aumento do débito cardíaco. O componente estático crescente está relacionado à porcentagem estimada de MVC (contração voluntária máxima) alcançada e resulta em uma carga crescente de pressão arterial. As menores demandas cardiovasculares totais (débito cardíaco e pressão sanguínea) são mostradas em verde e as mais altas em vermelho. O azul, o amarelo e a laranja apresentam demanda baixa moderada, moderada e alta moderada.

As evidências tanto em seres humanos quanto em modelos animais indica que o exercício está associado ao desenvolvimento da doença e ao risco de arritmias na DAVD. Embora não haja evidência de ensaio clínico robusto, a atenuação da estimulação simpática será benéfica na prevenção da progressão da doença e da arritmia, há uma lógica convincente e alguma experiência clínica para esse benefício. Dada a relação risco-benefício favorável dos beta-bloqueadores, é recomendado que a terapia com essa droga deve ser considerada em todos os pacientes com DAVD, independentemente da arritmia (classe IIa). O uso profilático de beta-bloqueadores em portadores de genes saudáveis, no entanto,

não é recomendado (classe III) até que haja eficácia comprovada em qualquer doença ou progressão da arritmia.

8.2 Terapia com CDI

Entre os pacientes com DAVD, a implantação do CDI é apropriada para a prevenção secundária de MS cardíaca naqueles que sofreram uma arritmia ventricular sustentada. O implante do CDI também é considerado para a prevenção primária de MS cardíaca em pacientes selecionados considerados de alto risco. Devido à prevalência relativamente baixa de DAVD e à falta de ensaios controlados randomizados, não foram desenvolvidas indicações precisas para a implantação do dispositivo para prevenção primária de MS cardíaca e as recomendações baseadas em diretrizes de sociedades profissionais baseiam-se principalmente no consenso de especialistas³⁶.

Em circunstâncias selecionadas, a genotipagem pode ajudar a selecionar aqueles pacientes e famílias com maior risco de doença cardíaca. Pacientes com mutações múltiplas e pacientes com doença de Naxos (caracterizados por ceratose palmoplantar e alteração capilar), outras formas recessivas de DAVD e pacientes com a mutação TMEM43 estão em maior risco de MS cardíaca e podem ser candidatos à implantação de um CDI para prevenção primária. Em geral, no entanto, nem a história da família nem outras variantes desmossomais específicas ajudam a informar as decisões relativas à implantação do CDI³⁶.

O consenso internacional de 2015 sobre o tratamento da DAVD fez as seguintes recomendações (que substituem as diretrizes anteriores) em relação ao uso do CDI em pacientes com DAVD:

- A terapia com CDI é recomendada em pacientes com DAVD que tenham experimentado ≥ 1 episódios de TV sustentada ou FV hemodinamicamente instáveis (classe I).

- A terapia com CDI é recomendada em pacientes com DAVD com disfunção sistólica grave do VD, VE ou ambos, independentemente das arritmias (classe I).

- A terapia com CDI deve ser considerada em pacientes com DAVD que tenham experimentado ≥ 1 episódios de TV sustentada hemodinamicamente estável (classe IIa).

- A terapia com CDI deve ser considerada em pacientes com fatores de risco "maiores", como síncope inexplicável, disfunção ventricular moderada ou TV não sustentada (classe IIa).

- A terapia com CDI pode ser considerada em pacientes com fatores de risco "menores" após uma discussão cuidadosa dos riscos e benefícios a longo prazo da implantação do dispositivo (classe IIb).

- A terapia com CDI não é recomendada em pacientes com DAVD assintomáticos sem fatores de risco ou portadores de genes saudáveis (classe III).

Vários estudos tem demonstrado a a eficácia do CDI e que as arritmias malignas são comuns em pacientes com DAVD e que a terapia com dispositivo (ATP e choques) é efetiva para a prevenção primária e secundária de MS cardíaca.

O implante do CDI, porém, apresentam algumas complicações relacionadas, incluindo hematoma na loja, problemas com eletrodos, derrame pericárdico, infecção e outros.

Existem duas preocupações relacionadas ao uso do CDI que são únicas para pacientes com DAVD e podem representar a maior taxa de complicações¹:

- As áreas finas do miocárdio do VD podem ser perfuradas durante a colocação das derivações nesta câmara;

- As alterações fibrogordurosas no VD podem interferir com o posicionamento adequado do eletrodo e a detecção de arritmias.

Muitos pacientes com DAVD em quem os CDIs são implantados quando jovens, provavelmente exigirão múltiplas substituições do dispositivo. Assim, seus riscos ao longo da vida de complicações relacionadas a procedimentos e dispositivos são maiores do que muitos pacientes tratados com CDIs para outras indicações. Por conseguinte, recomenda-se um sistema de câmara única para minimizar as complicações a longo prazo relacionadas aos eletrodos³⁶.

Os sistemas CDI subcutâneos, que não requerem a inserção transvenosa de um eletrodo no VD, são uma opção emergente para alguns pacientes e, intuitivamente, parecem muito promissores para pacientes com DAVD.

8.3 Medicamentos Antiarrítmicos

Os fármacos antiarrítmicos podem reduzir a frequência e suprimir a indutibilidade de arritmias ventriculares sustentadas e não sustentadas em pacientes com ARVC. No entanto, não foram demonstrados medicamentos antiarrítmicos para reduzir o risco de MS cardíaca nesta doença³⁷.

Com base na superioridade estabelecida do CDI para medicamentos antiarrítmicos em outras formas de doença cardíaca que estão associadas a arritmias ventriculares com risco de vida, os fármacos antiarrítmicos não são considerados como uma alternativa equivalente a um CDI em pacientes com DAVD considerados de alto risco para MS cardíaca³⁷.

Um estudo de 81 pacientes com DAVD comparou a eficácia de vários fármacos antiarrítmicos com a finalidade de suprimir a indução de arritmias ventriculares no estudo eletrofisiológico ou reduzir a incidência de arritmias ventriculares na monitoração ambulatorial. O Sotalol foi mais eficaz do que as drogas de classe I, beta bloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio e amiodarona³⁷.

As recomendações para o uso de drogas antiarrítmicas para tratamento de arritmias são³⁶:

- Os medicamentos antiarrítmicos são recomendados como terapia adjuvante em pacientes com DAVD com frequentes choques apropriados pelo CDI (classe I).
- Os medicamentos antiarrítmicos devem ser considerados para melhorar os sintomas em pacientes com batimentos ventriculares prematuros frequentes e / ou TV não sustentada (classe IIb).
- Os medicamentos antiarrítmicos não são recomendados em pacientes com DAVD assintomáticos sem arritmia ventricular documentada ou em portadores de genes saudáveis (classe III).

A evidência disponível sugere que a Amiodarona (dose inicial de 400 a 600 mg por dia durante três semanas, manutenção de 200 a 400 mg por dia) também pode ser utilizada, isoladamente ou em combinação com um beta-bloqueador para a prevenção da arritmia ventricular sintomática.

8.4 Ablação por Radiofrequência

Ablação por radiofrequência **NÃO** é adequada como terapia primária ou exclusiva para o tratamento de arritmias ventriculares em pacientes com DAVD. O procedimento pode tratar com sucesso alguns dos focos arritmogênicos na DAVD, mas devido à natureza irregular e progressiva desta doença, a ablação não é uma terapia definitiva³⁸.

Várias técnicas de mapeamento eletrofisiológico podem ser usadas para ablar arritmias ventriculares, incluindo mapeamento de voltagem, mapeamento de substrato e mapeamento eletroanatômico.

Em geral, as taxas de sucesso em um ano são aproximadamente 75% e parecem ainda maiores quando são aplicadas técnicas de mapeamento endo e epicárdico combinadas³. As taxas de sucesso a longo prazo, no entanto, são significativamente menores, e isso é refletido pelas diretrizes atuais, que limitam a

recomendação de ablação para aqueles com TV incessante ou choques de CDI freqüentes, apesar da terapia farmacológica otimizada, ou aqueles incapazes ou com contraindicações ao uso da terapia farmacológica. Importante, a ablação por cateter não é recomendada como alternativa ao CDI para prevenção de morte súbita³⁶.

8.5 Transplante Cardíaco

Em raras ocasiões, os pacientes com DAVD que desenvolvem sintomas de insuficiência cardíaca ou arritmias ventriculares que são progressivas e debilitantes apesar do uso ótimo de medicamentos, CDIs e outras terapias adjuntas podem ser candidatos para transplante cardíaco³⁹.

Em um estudo de transplante cardíaco em pacientes com DAVD, na apresentação inicial, os pacientes eram mais jovens, e a disfunção do VE era comum. A sobrevivência a curto e a longo prazo após o transplante foi excelente (94 e 88% de sobrevivência a um e seis anos, respectivamente)³⁹.

As taxas de transplante cardíaco são muito maiores nos centros de referência em que a ablação e o uso do CDI são mais prevalentes. Os potenciais efeitos negativos a longo prazo dessas terapias, no entanto, não foram avaliados sistematicamente.

9 PROGNÓSTICO

Existem dois problemas prognósticos em pacientes com DAVD:

- Qual é a história natural de pacientes assintomáticos que são detectados devido a doença familiar?
- Qual é o curso de pacientes com TV?

Enquanto os pacientes com DAVD têm risco de desenvolver insuficiência cardíaca e arritmias ventriculares, a maioria dos pacientes parece evoluir relativamente bem. Em uma meta-análise de 2013 de 610 pacientes de 18 coortes com CDIs para prevenção primária ou secundária (idade média 40 anos, 42% mulheres, seguimento médio de 3.8 anos), taxas anuais de morte cardíaca, morte não cardíaca e transplante cardíaco foram 0,9%, 0,8% e 0,9%, respectivamente⁴⁰.

Em pacientes assintomáticos, um estudos de doença familiar revelaram que alguns indivíduos de uma família afetada que estão inicialmente isentos da doença, desenvolvem DAVD mais tarde na vida. Em uma revisão de 37 famílias, 9,6% dos indivíduos inicialmente não afetados desenvolveram sinais estruturais de doença na ecocardiografia durante um seguimento médio de 8,5 anos; quase 50 por cento apresentaram arritmias ventriculares sintomáticas. A progressão da doença leve a moderada ocorreu em 5% dos pacientes, enquanto a progressão da doença moderada a grave ocorreu em 8%; apenas dois pacientes desenvolveram comprometimento clinicamente evidente. A DAVD exibe a penetração relacionada à idade da segunda para a sétima década⁴¹.

O prognóstico de pacientes com DAVD que experimentam TV é incerto. Os pacientes com doença leve e TV não sustentada parecem ter um risco relativamente baixo de morte arritmica. No relatório acima de 37 famílias da Itália, apenas 1 dos 49 pacientes com arritmia ventricular que foram tratados com drogas antiarrítmicas morreu durante um seguimento médio de 8,5 anos⁴¹.

O prognóstico da DAVD sugerido por esses relatórios é consideravelmente melhor do que o resultado com TV sustentada de origem no VE observada em pacientes com doença cardíaca estrutural. A menor mortalidade em DAVD provavelmente reflete melhor tolerância hemodinâmica da TV devido à manutenção da função do VE e menor probabilidade de degeneração para a fibrilação ventricular.

Citado abaixo são grupos de pacientes com DAVD com risco aumentado de MS cardíaca ou, naqueles com CDI e choques apropriados do dispositivo:

- Pacientes mais jovens (diminuição do risco com o aumento da idade, em um estudo, OR 0,77 para cada cinco anos de idade adicional);
- Pacientes com síncope;
- Pacientes com antecedentes de parada cardíaca ou TV com comprometimento hemodinâmico;
- Pacientes com duas ou mais mutações causadoras de doenças;
- Pacientes com envolvimento do VE. O desfecho a longo prazo é pior em pacientes com envolvimento de VE, sendo associado a maior incidência de arritmia e insuficiência cardíaca clínica. Tais pacientes com doença avançada podem ser difíceis de distinguir daqueles com cardiomiopatia dilatada.
- Pacientes com doença de Naxos.

Os pacientes com um aumento da dispersão QRS (duração máxima QRS medida menos a duração mínima QRS medida ≥ 40 ms) e os pacientes com inversão de onda T ou alterações significativas de despolarização em três ou mais derivações no ECG estão em risco arritmico aumentado, mas essas características eletrocardiográficas são improváveis de sejam marcadores independentes de morte súbita⁴².

Em contraste, sinais clínicos de insuficiência de VD e disfunção ventricular esquerda são preditores independentes de morte cardiovascular (morte por

insuficiência cardíaca e morte súbita). As abordagens terapêuticas atuais para DAVD são paliativos e parcialmente aliviam os sintomas e o risco de MS cardíaca, mas não evita o desenvolvimento ou progressão do processo da doença. Um tratamento curativo definitivo requer um conhecimento mais profundo do mecanismo biológico e fatores ambientais envolvidos na patogênese da DAVD³.

10 CONCLUSÃO

A Displasia Arritmogênica do Ventrículo Direito é uma doença progressiva de transmissão familiar, que até o momento não há tratamento curativo que impessa a evolução da doena. A apresentação clínica inicial, infelizmente, pode ocorrer como morte súbita cardíaca de origem arritmogênica e afeta princilamente jovens. Os exames diagnósticos vem evoluindo nos ultimos anos, sendo a RM cardíaca, sensível e específica para a avaliação da doença.

O tratamento medicamentoso é de suporte a para os sintomas. Drogas como Beta-bloqueadores e antiarritmicos podem ser utilizadas em paciente com arritmias sintomáticas. O uso do CDI para profilaxia primária e secundária também é indicado em alguns casos.

O prognóstico para pacientes que evoluem com insuficiência cardíaca (tando direiti com esquerda) e arritmias sustentadas é ruim. Sendo que o transplante cardíaco pode ser avaliado nos casos refratários.

11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Gemayel C, Pelliccia A, Thompson PD. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1773.
- 2 Te Riele AS, James CA, Philips B, et al. Mutation-positive arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: the triangle of dysplasia displaced. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; 24:1311.
- 3 Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2017; 376:61.
- 4 Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988;318:129-33
- 5 Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation* 1982;65: 384-98.
- 6 Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807-16
- 7 Corrado D, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: clinical impact of molecular genetic studies. *Circulation* 2006; 113:1634.
- 8 Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 1998; 339:364.
- 9 te Riele AS, James CA, Groeneweg JA, et al. Approach to family screening in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2016; 37:755.
- 10 Pinamonti B, Sinagra G, Salvi A, et al. Left ventricular involvement in right ventricular dysplasia. *Am Heart J* 1992; 123:711.
- 11 McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000;355:2119-24.
- 12 Basso C, Czarnowska E, Della Barbera M, et al. Ultrastructural evidence of intercalated disc remodelling in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an electron microscopy investigation on endomyocardial biopsies. *Eur Heart J* 2006;27:1847-54.
- 13 Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, et al. Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members. *Circ Cardiovasc Genet* 2015; 8:437.

- 14 Dalal D, Nasir K, Bomma C, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a United States experience. *Circulation* 2005; 112:3823.
- 15 Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, et al. Genotype-phenotype assessment in autosomal recessive arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (Naxos disease) caused by a deletion in plakoglobin. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1477.
- 16 Maron BJ, Carney KP, Lever HM, et al. Relationship of race to sudden cardiac death in competitive athletes with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:974.
- 17 Kirchhof P, Fabritz L, Zwiener M, et al. Age- and training-dependent development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in heterozygous plakoglobin-deficient mice. *Circulation* 2006; 114:1799.
- 18 Camm CF, James CA, Tichnell C, et al. Prevalence of atrial arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2013; 10:1661.
- 19 Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D, et al. Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression. *Circulation* 2007; 115:1710.
- 20 Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:2175.
- 21 Quarta G, Husain SI, Flett AS, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy mimics: role of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; 15:16.
- 22 Philips B, Madhavan S, James CA, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy and cardiac sarcoidosis: distinguishing features when the diagnosis is unclear. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7:230.
- 23 Corrado D, Basso C, Leoni L, et al. Three-dimensional electroanatomic voltage mapping increases accuracy of diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2005; 111:3042.
- 24 Corrado D, Basso C, Buja G, et al. Right bundle branch block, right precordial ST-segment elevation, and sudden death in young people. *Circulation* 2001; 103:710.
- 25 Le Guludec D, Gauthier H, Porcher R, et al. Prognostic value of radionuclide angiography in patients with right ventricular arrhythmias. *Circulation* 2001; 103:1972.
- 26 Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm* 2011; 8:1308.
- 27 te Riele AS, James CA, Bhonsale A, et al. Malignant arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy with a normal 12-lead electrocardiogram: a rare but underrecognized clinical entity. *Heart Rhythm* 2013; 10:1484.
- 28 Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010; 121:1533.

- 29 Bhonsale A, James CA, Tichnell C, et al. Risk stratification in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6:569.
- 30 Yoerger DM, Marcus F, Sherrill D, et al. Echocardiographic findings in patients meeting task force criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia: new insights from the multidisciplinary study of right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:860.
- 31 Tandri H, Castillo E, Ferrari VA, et al. Magnetic resonance imaging of arrhythmogenic right ventricular dysplasia: sensitivity, specificity, and observer variability of fat detection versus functional analysis of the right ventricle. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2277.
- 32 Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm* 2011; 8:1308.
- 33 Avella A, d'Amati G, Pappalardo A, et al. Diagnostic value of endomyocardial biopsy guided by electroanatomic voltage mapping in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19:1127.
- 34 te Riele AS, James CA, Rastegar N, et al. Yield of serial evaluation in at-risk family members of patients with ARVD/C. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:293.
- 35 Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, 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. *Heart Rhythm* 2017.
- 36 Corrado D, Wichter T, Link MS, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J* 2015; 36:3227.
- 37 Wichter T, Borggrefe M, Haverkamp W, et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia. *Circulation* 1992; 86:29.
- 38 Verma A, Kilicaslan F, Schweikert RA, et al. Short- and long-term success of substrate-based mapping and ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation* 2005; 111:3209.
- 39 Tedford RJ, James C, Judge DP, et al. Cardiac transplantation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:289.
- 40 Schinkel AF. Implantable cardioverter defibrillators in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: patient outcomes, incidence of appropriate and inappropriate interventions, and complications. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6:562.
- 41 Nava A, Bauce B, Basso C, et al. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:2226.

- 42 Turrini P, Corrado D, Basso C, et al. Dispersion of ventricular depolarization-repolarization: a noninvasive marker for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103:3075.