

Preditores de Eventos Arrítmicos Detectados por Loop Recorders Implantáveis em Candidatos a Transplante Renal

Predictors of Arrhythmic Events Detected by Implantable Loop Recorders in Renal Transplant Candidates

Rodrigo Tavares Silva¹, Martino Martinelli Filho¹, Giselle de Lima Peixoto¹, José Jayme Galvão de Lima¹, Sérgio Freitas de Siqueira¹, Roberto Costa¹, Luís Henrique Wolff Gowdak¹, Flávio Jota de Paula², Roberto Kalil Filho¹, José Antônio Franchini Ramires¹

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo¹; Unidade de Transplante Renal – Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo², São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A documentação de eventos arrítmicos (EA) em candidatos a transplante renal (CTR) submetidos à diálise é limitada pelo registro de eletrocardiograma convencional. Um monitoramento contínuo do ritmo cardíaco parece ser o procedimento mais adequado para a detecção automática de arritmia, contudo esse método não foi explorado anteriormente.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi investigar a incidência e os preditores de EA em CTR usando um gravador de eventos implantável, do inglês, “loop recorder implantável” (ILR).

Métodos: Um estudo prospectivo observacional foi conduzido entre Junho/2009 a Janeiro/2011. Cem CTR ambulatoriais consecutivos foram submetidos ao ILR e acompanhados pelo menos por um ano. Uma regressão logística multivariada foi aplicada para definir os preditores de EA.

Resultados: Durante o tempo médio de acompanhamento de 424 ± 127 dias, EA foram detectados em 98% dos pacientes, sendo que 92% deles tinham mais de um tipo de arritmia, a maioria não considerada potencialmente séria. Taquicardia atrial sustentada e fibrilação atrial ocorreram respectivamente em 7% e 13% dos pacientes; bradiarritmia em 25% e taquicardia ventricular (TV) não-sustentada ou sustentada em 57%. Ocorreram 18 óbitos, 7 por morte cardíaca súbita, 3 por bradiarritmias, 1 por fibrilação ventricular, 1 por infarto do miocárdio e 2 óbitos devido à causas desconhecidas. A presença de QTc longo (Razão de Probabilidade [RP] = 7,28; intervalo de confiança de 95% [IC] 2,01-26,35; $p = 0,002$) e duração do intervalo PR (RP = 1,05; IC 95%: 1,02-1,08; $p < 0,001$) foram associados independentemente a bradiarritmias. A dilatação ventricular esquerda (DVE) foi independentemente associada à TV não-sustentada (RP = 2,83; IC 95%: 1,01-7,96; $p = 0,041$).

Conclusões: Em acompanhamento de médio prazo de CTR, o ILR detectou uma alta incidência de EA, a maioria sem relevância clínica. O intervalo PR e a presença de QTc longo foram preditivos de bradiarritmias e DVE de TV não-sustentada. (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(5):493-502)

Palavras-chave: Arritmias Cardíacas; Contração Miocárdica; Transplante de Rim; Desfibriladores; Cardioversão Elétrica.

Abstract

Background: The recording of arrhythmic events (AE) in renal transplant candidates (RTCs) undergoing dialysis is limited by conventional electrocardiography. However, continuous cardiac rhythm monitoring seems to be more appropriate due to automatic detection of arrhythmia, but this method has not been used.

Objective: We aimed to investigate the incidence and predictors of AE in RTCs using an implantable loop recorder (ILR).

Methods: A prospective observational study conducted from June 2009 to January 2011 included 100 consecutive ambulatory RTCs who underwent ILR and were followed-up for at least 1 year. Multivariate logistic regression was applied to define predictors of AE.

Results: During a mean follow-up of 424 ± 127 days, AE could be detected in 98% of patients, and 92% had more than one type of arrhythmia, with most considered potentially not serious. Sustained atrial tachycardia and atrial fibrillation occurred in 7% and 13% of patients, respectively, and bradyarrhythmia and non-sustained or sustained ventricular tachycardia (VT) occurred in 25% and 57%, respectively. There were 18 deaths, of which 7 were sudden cardiac events: 3 bradyarrhythmias, 1 ventricular fibrillation, 1 myocardial infarction, and 2 undetermined. The presence of a long QTc (odds ratio [OR] = 7.28; 95% confidence interval [CI], 2.01–26.35; $p = 0.002$), and the duration of the PR interval (OR = 1.05; 95% CI, 1.02–1.08; $p < 0.001$) were independently associated with bradyarrhythmias. Left ventricular dilatation (LVD) was independently associated with non-sustained VT (OR = 2.83; 95% CI, 1.01–7.96; $p = 0.041$).

Conclusions: In medium-term follow-up of RTCs, ILR helped detect a high incidence of AE, most of which did not have clinical relevance. The PR interval and presence of long QTc were predictive of bradyarrhythmias, whereas LVD was predictive of non-sustained VT. (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(5):493-502)

Keywords: Arrhythmias, Cardiac; Myocardial Contraction; Kidney Transplantation; Dibrillators; Electric Countershock.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Martino Martinelli Filho •

Instituto do Coração (InCor) – Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.
Rua Peixoto Gomide, 1628 AP 51, Cerqueira Cesar. CEP 01409-002, São Paulo, SP – Brasil
Email: martino@cardiol.br, martino@incor.usp.br
Artigo recebido em 14/01/15; revisado em 21/05/15; aceito em 01/06/15

DOI: 10.5935/abc.20150106

Introdução

Pacientes submetidos à hemodiálise crônica, em estágio final de doença renal, possuem um alto índice de mortalidade¹. Em 2010, o registro anual do sistema de dados renais dos Estados Unidos, United States Renal Data System (USRDS), apresentou um índice de mortalidade de 210 óbitos em cada 1000 pacientes por ano, devido principalmente à doença cardiovascular. A maior causa de óbitos entre pacientes em diálise é a morte cardíaca súbita (MCS), responsável por 27% de todas as causas de mortalidade e está associada a mecanismos arrítmicos¹⁻³.

A vulnerabilidade específica à MCS de pacientes em diálise tem sido investigada. Fatores como doença arterial coronariana obstrutiva, hipertrofia ventricular esquerda, alteração eletrolítica e função e ultra-estrutura miocárdica anormal tem sido implicadas no risco elevado de morte arrítmica. Ainda não foi determinada a contribuição relativa de fatores individuais que levam ao risco de MCS^{1,2,4-7}.

Ao contrário, foi relatado previamente que eventos arrítmicos (EA) são muito comuns entre pacientes em diálise. Até o momento, sabe-se que a incidência de EA está limitada à sua detecção pelo eletrocardiograma convencional de repouso (ECG) e pelos sistemas de monitoramento eletrocardiográfico ambulatorial⁸⁻¹². Entretanto, a documentação obtida através dessas ferramentas tradicionais em intervalos selecionados aleatoriamente pode ter resultado em enormes lacunas sobre a incidência de EA. Além disso, a variabilidade espontânea e circadiana de arritmias cardíacas pode ter influenciado na detecção, e assim, a ocorrência de EA entre pacientes em tratamento dialítico pode ter sido subdiagnosticada. Até o momento, nenhum estudo que utiliza monitoramento cardíaco de longo prazo para detectar EA em pacientes em tratamento dialítico foi realizado.

O *loop recorder* implantável (ILR), com detecção automática de arritmias, permite a detecção contínua, quantificação e documentação de EA durante o monitoramento de ECG a longo prazo que se estende até 36 meses. O uso clínico atual e de pesquisa com ILR tem focado principalmente em pacientes com síncope ou com disfunção ventricular após infarto do miocárdio^{13,14}. O estudo PRETRANSPLANT (Preditores de Eventos Arrítmicos Detectados por *Loop Recorders* Implantáveis em Candidatos a Transplante Renal em Tratamento Hemodialítico) é um estudo observacional, prospectivo conduzido para avaliar a incidência e os fatores preditores de ocorrência de EA com monitoramento de ILR a longo prazo em candidatos a transplante renal (CTR) em tratamento hemodialítico.

Métodos

Delineamento e população do estudo

Este estudo foi realizado em um coorte ambulatorial prospectivo de pacientes com doença renal em estágio final (ESDR) encaminhados ao Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil, para avaliação cardiovascular pré-transplante entre março e dezembro de 2009. Neste período, um total

de 383 pacientes ambulatoriais consecutivos aguardando transplante renal foram selecionados durante a avaliação clínica de rotina. Todos os pacientes que satisfizeram os critérios de inclusão para terapia hemodialítica crônica, tendo um perfil de risco cardiológico alto para cirurgia de transplante renal (definido por idade > 50 anos ou diabetes ou doença cardiovascular clinicamente evidente) com < 2 anos de avaliação cardiovascular basal foram elegíveis para o estudo (n = 176)¹⁵. Desse coorte de pacientes incluídos, 76 pacientes foram posteriormente excluídos por se recusarem a participar do estudo (n = 63), outros por intervenção cardiovascular planejada (n = 6) e o restante em consequência de transplante renal prévio (n = 3). Três pacientes faleceram enquanto aguardavam a implante do ILR e um paciente foi excluído devido à amplitude inadequada da onda R medida em teste de pré-implante do ILR. Um total de 100 pacientes foram submetidos ao monitoramento de ECG de longa duração por ILR e foram incluídos nesta análise.

Uma investigação clínica e cardiovascular abrangente foi realizada para avaliação cardiovascular pré-transplante renal, incluindo ECG de repouso com 12 variações, eletrocardiograma de alta resolução (ECGAR), cintilografia de perfusão miocárdica; e ecocardiograma transtorácico realizado nos dias interdialíticos.

Os parâmetros do ECG de superfície incluíram frequência cardíaca, intervalo PR, duração do QRS e intervalo QT. Os valores do intervalo QT corrigido (QTc) foram obtidos medindo a distância do intervalo QT no ECG com 12 variações e corrigidos pela fórmula de Bazett. A dispersão do QT foi calculada pela diferença entre o maior e o menor intervalo QT. Um intervalo PR ≥ 200 msec, uma duração do QRS ≥ 120 msec e um intervalo QTc > 450 msec (homens) ou > 470 msec (mulheres) foram considerados anormais¹⁶. Quatro pacientes foram excluídos das análises QTc devido ao bloqueio do ramo esquerdo, fibrilação atrial (FA) ou flutter atrial.

Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento informado, e o Comissão de Ética Institucional local aprovou o protocolo do estudo (número do registro: 1099/08). Todas as fases do estudo estiveram livres de interferência do fabricante de ILR, incluindo o desenho do estudo, coleta de dados, análise e descrição dos resultados. A empresa Medtronic Commercial Ltda doou os dispositivos usados durante o estudo.

Implante e programação do ILR

Este estudo utilizou o monitor cardíaco implantável *Reveal® XT 9529* (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, EUA) para monitoramento de ECG de longo prazo, que é um dispositivo implantável subcutaneamente, de 9 cm³, 15 g, projetado para monitorar continuamente o ritmo cardíaco em até 3 anos. O dispositivo é implantado geralmente na região paraesternal esquerda na área indicada por uma ferramenta específica (verificação Vetor) e sob anestesia local.

O armazenamento do ECG pode ser iniciado manualmente ou automaticamente acionado quando EA preenchem os critérios pré-programados: assístole (pausa com duração > 3s); bradiaritmias (4 eventos ventriculares

< 40 batimentos/min), taquicardia ventricular (5 eventos ventriculares > 120 batimentos/min) e taquicardia ventricular acelerada/fibrilação ventricular (9 eventos ventriculares > 200 batimentos/min a partir dos últimos 12 eventos). A fibrilação atrial (FA) e taquicardia atrial (TA) foram detectadas automaticamente pelo dispositivo usando um algoritmo interno programado para detectar TA/ FA com parâmetro pré-instalado pelo fabricante. O algoritmo de detecção de FA usa irregularidade e incoerência dos intervalos RR para identificar e classificar padrões em condução ventricular. Os intervalos RR são analisados a cada 2 minutos e a diferença da duração entre os intervalos RR consecutivos (VRR) é, então, calculada. Subsequentemente, a variabilidade desses intervalos VRR é calculada, tal como é construída na representação de Lorenz. Quando os intervalos RR dentro do período de 2 min mostrarem um determinado padrão de irregularidade, o ritmo cardíaco nesse período é classificado como FA¹⁷.

A memória do dispositivo é capaz de armazenar automaticamente 28 EA com 30s de pré-ativação e 27 s de armazenamento de ECG pós-ativação e 3 eventos ativados pelo paciente com 6,5 min de pré-ativação e 1 min de armazenamento de ECG pós-ativação. A sensibilidade de detecção de EA foi ajustada individualmente de acordo com o número de eventos falsos observados em cada visita. Os pacientes foram acompanhados por pelo menos um ano após a implantação de ILR, e a primeira avaliação ocorreu duas semanas após a alta hospitalar e, posteriormente, em intervalos de 8 semanas.

Definição e classificação dos desfechos analisados

Os desfechos analisados foram os EA detectados pelo IRL durante o período de seguimento clínico. Cada episódio de EA armazenado foi analisado e classificado pelo investigador como bradiarritmias, arritmias supraventriculares ou ventriculares.

As bradiarritmias (frequência cardíaca < 40 batimentos/min) foram classificadas como sendo pausa sinusal, bradicardia ou bloqueio atrioventricular (AV). As arritmias supraventriculares foram classificadas como sendo batimentos atriais prematuros, TA não-sustentada (um aumento abrupto da frequência cardíaca [> 120 batimentos/min] com duração < 30s) ou TA/FA sustentada (detectadas pelo dispositivo de acordo com as irregularidades nos intervalos RR como observado na representação de Lorenz)¹⁷. As arritmias ventriculares foram divididas em batimentos ventriculares prematuros, taquicardia ventricular não-sustentada (TV), TV sustentada (duração > 30s) ou fibrilação ventricular.

Análise Estatística

O tamanho amostral foi calculado em 92 pacientes, estimando-se taxa de 40% de diagnóstico de arritmias ventriculares, conforme estudo prévio publicado por Bozbas e cols.¹⁸. Para este cálculo utilizou-se uma variação da precisão de estimativa absoluta de 10%, considerando uma confiabilidade de 95% para a análise dos objetivos e correlações propostas¹⁹. Um paciente foi excluído em consequência de infecção local um mês após a implante. A análise estatística de EA gravado por ILR foi realizada até a sua remoção.

A incidência de EA foi descrita em números absolutos e relativos e as variáveis contínuas foram expressas em média \pm desvio padrão. A normalidade foi avaliada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. A comparação das características basais dos pacientes com e sem EA foi realizada com testes *t* para variáveis contínuas, teste qui-quadrado e teste exato de Fisher para as variáveis categóricas.

Os modelos de regressão logística multivariada que usam seleção *stepwise* foram aplicados para determinar a associação independente das características basais e incidência de EA. Um valor *p* de 0,05 para teste bilateral foi considerado estatisticamente significativo e intervalos de confiança (IC) de 95% foram apresentados para todas as razões de probabilidade (RP). Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando um programa de software estatístico disponível comercialmente (SPSS15.0 para Windows).

Resultados

Um total de 100 pacientes foram acompanhados durante um período de 424 ± 127 dias após o implante do ILR e nenhum dado foi perdido. Todos os dispositivos foram implantados durante um período de 8 meses. Apenas um paciente foi retirado do estudo devido a uma infecção local após um mês do implante, sendo necessário a remoção do ILR e tratamento com antibiótico foi necessário. A população de estudo tinha idade média de $59 \pm 8,8$ anos e 65% eram homens. A maioria dos pacientes era de raça branca (73%), e a duração média do tratamento de hemodiálise foi de $53,8 \pm 30$ meses. A hipertensão foi a comorbidade mais comum (97%) e 84% faziam uso de beta-bloqueadores. Os achados do ECG demonstraram ritmo sinusal em 99% dos pacientes e um dos pacientes tinha FA. A frequência cardíaca média foi de 73 ± 15 batimentos/min e 8% dos pacientes tinham bloqueio intraventricular. A presença de intervalo QTc prolongado e ECG alta resolução anormais foram documentados em 33% e 3% dos pacientes, respectivamente. As características ecocardiográficas apresentaram média de fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) de $59 \pm 10\%$ e 21% dos pacientes tiveram FEVE $\leq 50\%$. Cintilografia miocárdica anormal esteve presente em 38% dos pacientes. Características clínicas e demográficas basais dos pacientes estão descritas na Tabela 1.

Incidência e fatores associados a EA

Durante o período de monitoramento de ILR, 98% dos pacientes apresentaram EA, com 92% deles apresentando mais de um tipo. Um total de 5.075 EA foi detectado por ILR, resultando numa taxa de 51,79 EA por paciente.

As arritmias supraventriculares (94%) e ventriculares (79%) foram os EA mais frequentemente diagnosticados. A Tabela 2 mostra um painel descritivo de EA detectado por ILR e alguns exemplos de morfologia estão representados na Figura 1.

Todas as características clínicas basais, eletrocardiográficas e funcionais foram avaliadas considerando a ocorrência de diferentes tipos de EA, e preditores foram identificados exclusivamente para bradiarritmias e TV não-sustentada. Nenhuma variável foi associada à ocorrência de fibrilação atrial ou a outras arritmias supraventriculares.

Tabela 1 – Características clínica, eletrocardiográfica e funcional da população de estudo

Características	n = 100 pacientes
Idade em anos, média ± DP (mediana)	59 ± 8,8 (59,1)
Gênero masculino (%)	65
Etnia (%)	
Caucasianos	73
Afro-Brasileiros/Asiáticos	21 / 6
Hipertensão arterial sistêmica (%)	97
Diabetes mellitus (%)	70
Dislipidemia (%)	54
Tabagismo/Obesidade (%)	9 / 17
Angina/ Infarto do Miocárdio Prévio (%)	30 / 34
Insuficiência Cardíaca (%)	27
Doença cerebrovascular / Insuficiência vascular periférica (%)	13 / 55
Duração de hemodiálise em meses, média ± DP (mediana)	53,8 ± 30 (48,3)
Terapia médica (%)	
Inibidor de Enzima Conversora de Angiotensina ou Bloqueadores de Receptores de Angiotensina	50
Beta-bloqueadores/Antagonistas dos canais de cálcio	84 / 31
Ácido Acetilsalicílico /Estatinas	84 / 62
Amiodarona	1
Eletrocardiograma Convencional (n = 100)	
Frequência Cardíaca (batimentos/min)	73 ± 15,2
Ritmo Sinusal / Fibrilação Atrial	99% / 1%
Intervalo PR (ms)	173,2 ± 24
QRS (ms)	91,4 ± 17,5
Bloqueio atrioventricular de primeiro grau	11%
Bloqueio do Ramo Direito/Bloqueio do Ramo Esquerdo	4% / 4%
Média do intervalo QTc (ms)/ QTc prolongado (%)	436,4 ± 27,6 / 33%
Dispersão QT (ms)	50,7 ± 24,7
ECG alta resolução positivo (%), n = 100	3%
Ecocardiograma (n = 99)	
Átrio Esquerdo (mm), média ± DP	40,6 ± 6,4
Septo Interventricular /parede posterior (mm), média ± DP	11,7 ± 2 / 11 ± 1,7
Diâmetro Diastólico Ventricular Esquerdo/Diâmetro Sistólico Ventricular Esquerdo (mm), média ± DP	50,5 ± 6,1 / 34 ± 6,6
Fração de Ejeção do Ventriculo Esquerdo (%), média ± DP	59,5 ± 10,8
Fração de Ejeção do Ventriculo Esquerdo ≤ 50% (%)	21
Índice de massa cardíaca (g/m ²), média ± DP	125,2 ± 29,7
Disfunção diastólica (%)	78
Alterações segmentares (%)	26
Cintilografia de perfusão miocárdica (n = 89)	
Normal / Alterado / Isquêmico (%)	62 / 27 / 11

DP: Desvio padrão; ECG: Eletrocardiograma.

Tabela 2 – Painel descritivo de eventos arritmicos (EA) detectados por loop recorder implantável no estudo da população

EA	Incidência (n = 100)	EA (número)	EA índice/pts
Acompanhamento: 424,7 ± 127,1 dias			
Bradiarritmias	25%	155	6,20
Assistolia	4%	12	3,00
Bradycardia	24%	141	5,87
Bloqueio Atrioventricular Avançado	1%	2	2,00
Arritmias supraventriculares	94%	3,702	39,38
Extrassístoles atriais	40%	276	6,90
Taquicardia Sinusal	69%	1,972	28,58
Taquicardia Atrial Não-sustentada	74%	1,362	18,41
Taquicardia Atrial Sustentada	7%	50	7,14
Fibrilação Atrial	13%	42	3,23
Arritmias Ventriculares	79%	1,218	15,42
Extrassístoles ventriculares	70%	947	13,53
Taquicardia Ventricular Não-sustentada	56%	270	4,82
Taquicardia ventricular sustentada / Fibrilação ventricular	1%	1	1,00

De acordo com os EA detectados pelo ILR, foi possível observar que os pacientes com bradiarritmias eram significativamente mais velhos ($62,7 \pm 6,9$ anos vs $57,7 \pm 9,1$ anos, $p = 0,014$), apresentaram uma média de FC mais baixa ($69,6 \pm 8,7$ batimentos/min vs. $75,5 \pm 8,9$ batimentos/min, $p = 0,005$) com maior prevalência de DAC (87% vs. 56%, $p = 0,026$) do que aqueles sem bradiarritmias. Além disso, o intervalo PR foi maior ($190,2 \pm 32,1$ ms vs. $167,5 \pm 17,6$ ms, $p < 0,001$), houve maior prevalência de bloqueio AV de primeiro grau (36% versus 3%, $p < 0,001$) e intervalo QT prolongado (52% versus 28%, $p = 0,028$). Em contraste, não houve diferença significativa entre os pacientes com ou sem TV não-sustentada, exceto que os pacientes com TV não-sustentada eram menos obesos (9% vs. 27%, $p = 0,01$) e apresentaram maior prevalência de dilatação do VE (31% vs. 14 %, $p = 0,04$).

No modelo de regressão logística multivariada (Tabela 3) as bradiarritmias foram independentemente associadas à duração do intervalo PR (RP, 1,05 [IC 95%, 1,02-1,08], $p = 0,0008$) e intervalo QTc longo (PR, 7,28 [IC 95%, 2,01-26,35], $p = 0,002$). Quando um corte de 200 ms para o intervalo PR foi usado (bloqueio AV de primeiro grau), a probabilidade de bradiarritmias foi de 77% e 47% para pacientes com ou sem intervalo QTc longo, respectivamente (Figura 2).

Além disso, a presença de dilatação do VE (RP, 2,83, [IC 95% = 1,01-7,96], $p = 0,04$) foi o único fator independente associado à TV não-sustentada. Pacientes com dilatação do VE foram 2,8 vezes mais propensos a ter TV não-sustentada do que aqueles sem dilatação do VE.

Achados clínicos

Apesar de quase todos os pacientes (98%) apresentarem algum tipo de EA, a maioria deles não obteve implicação clínica significativa. Todos os pacientes com EA relataram

pelo menos um episódio de palpitações e nenhum paciente teve síncope. Bradiarritmias e taquiarritmias ventriculares potencialmente graves ocorreram em 4 e em 1 paciente, respectivamente. Três pacientes morreram repentinamente em consequência de bradiarritmia e um paciente com cardiomiopatia dilatada desenvolveu bloqueio AV avançado (Figura 3), necessitando de marca-passo e também remoção do ILR. Um homem de 47 anos de idade, sem doença cardíaca estrutural, morreu por causa de uma arritmia ventricular maligna (Figura 4).

Durante o estudo de acompanhamento, 18 pacientes morreram, dos quais 7 por SCD, um de insuficiência cardíaca e 10 de causas não-cardíacas. Entre os casos de SCD, três eram decorrentes de bradiarritmias, um de fibrilação ventricular, um de infarto agudo do miocárdio e, nos dois casos restantes, o ILR não pode ser analisado e as causas da morte não foram identificadas. Outros eventos cardiovasculares maiores não fatais foram edema pulmonar agudo (9 pacientes), infarto agudo do miocárdio (2 pacientes), doença vascular periférica aguda (2 pacientes) e acidente vascular cerebral isquêmico (1 paciente). Além disso, 14 pacientes foram submetidos a transplante renal.

Discussão

No estudo PRETRANSPLANT, o monitoramento cardíaco contínuo fornecido pelo ILR em CTR em hemodiálise, revelou uma alta incidência de arritmias. Esta nova tecnologia foi recentemente incorporada a este cenário clínico, proporcionando um período prolongado de monitoramento cardíaco que permitiu a determinação de correlações clínicas e eletrocardiográficas relevantes e resolveu o problema da variabilidade espontânea e circadiana em EA. Além disso, foram identificados vários fatores clínicos associados de forma independente com os tipos mais prevalentes de EA na população



Figura 1 – Exemplos de eventos arrítmicos registrados por loop recorder implantável durante o acompanhamento do estudo. O traçado em A indica a ocorrência de batimentos ventriculares prematuros isolados (*), o registro em B demonstra a ocorrência de batimentos ventriculares prematuros polimórficos (**); episódios de taquicardia ventricular não-sustentada são demonstrados em C e D (***), e um episódio de fibrilação atrial é notado em E.

Tabela 3 – Análise multivariada demonstrando fatores preditivos para ocorrência de eventos arrítmicos detectados por loop recorder implantável

	Bradiarritmias			Taquicardia Ventricular Não-sustentada		
	RP	IC 95%	Valor de p	RP	IC 95%	Valor de p
QTc prolongado	7,28	2,01 - 26,35	0,002	-	-	-
Duração do intervalo PR	1,05	1,02 - 1,08	0,0008	-	-	-
Dilatação ventricular esquerda	-	-	-	2,83	1,01 - 7,96	0,041

RP: Razão de probabilidade; IC: Intervalo de confiança.

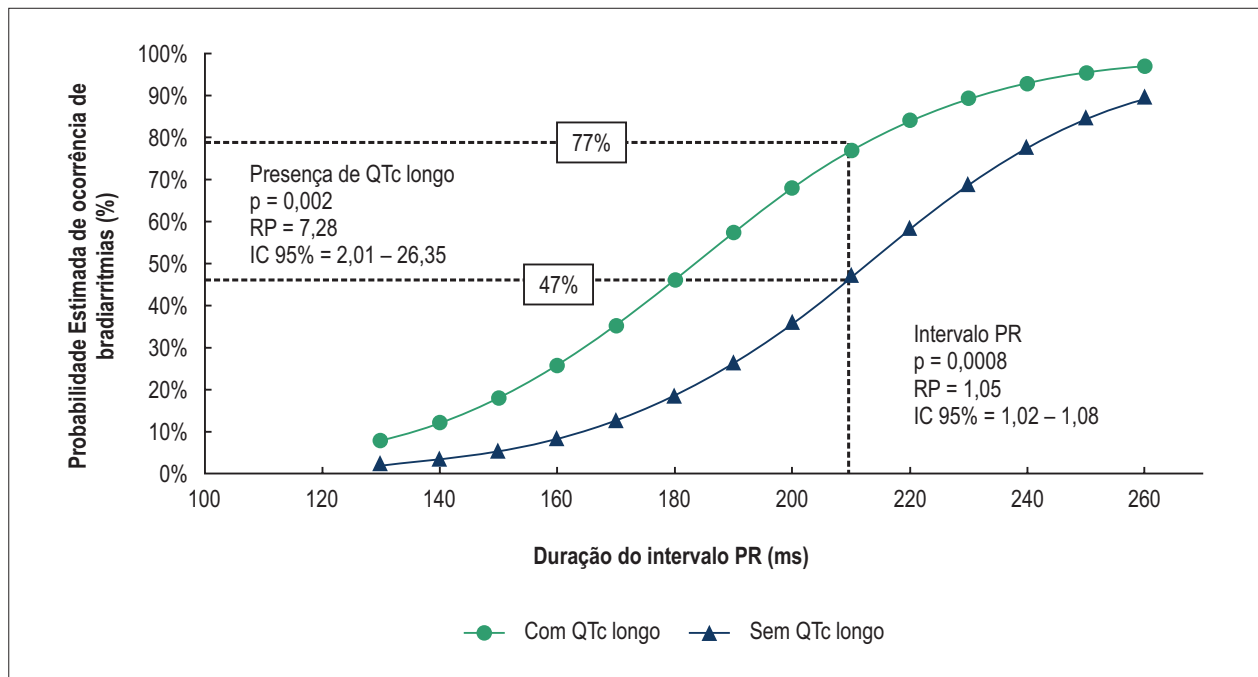


Figura 2 – Probabilidade de ocorrência de bradiarritmia detectada por loop recorder implantável em relação à duração do intervalo PR estratificado de acordo com o tipo de manifestação de QTC (com ou sem QTC longo).

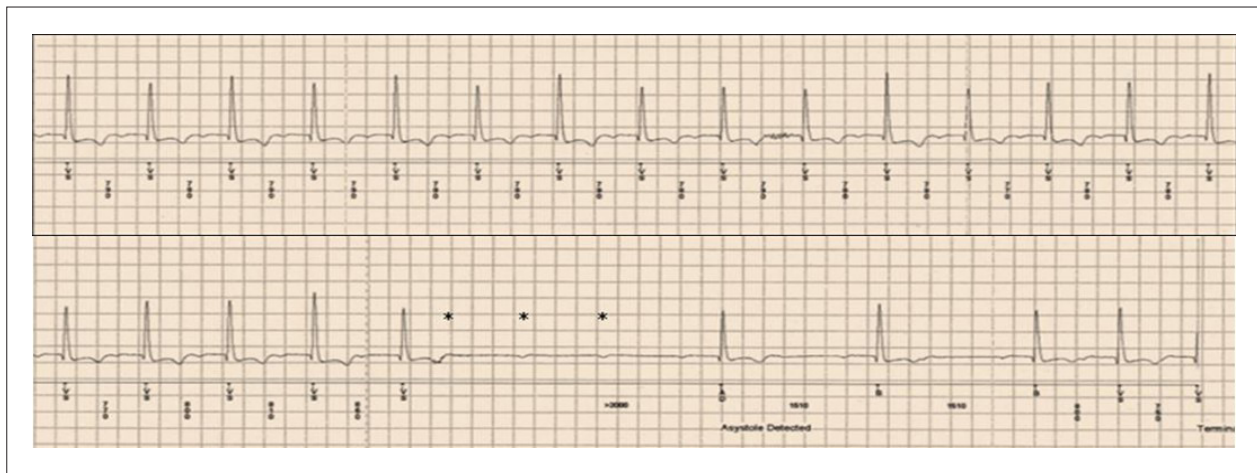


Figura 3 – Registro de episódio de bloqueio atrioventricular avançado obtido por loop recorder implantável. Os símbolos (*) indicam três ondas P bloqueadas, indicando uma pausa de 3.1s.

em diálise. Consideravelmente, as arritmias supraventriculares não tiveram implicações clínicas significativas; em contraste, as bradiarritmias e arritmias ventriculares foram associadas a eventos clínicos graves e fatais.

Nossos achados mostraram pelo menos algum tipo de ocorrência de EA em 98% dos pacientes. É difícil comparar este estudo com outros porque nenhum deles usou um ILR para diagnosticar arritmias cardíacas. Normalmente, o ILR tem sido utilizado para avaliar pacientes com síncope recorrente com perfil para risco cardíaco menos grave¹³. Além disso, estudos anteriores usando monitoramento com Holter por

24h para a detecção da população de EA em diálise relataram um índice de ocorrência altamente variável. Bozbas et cols.¹⁸ demonstraram que 85,2% de 94 pacientes em hemodiálise tiveram EA. Resultados similares foram observados por Sforzini e cols.²⁰, que detectaram EA em 76% dos 127 pacientes em hemodiálise. Em contraste, D'Elia e cols.¹¹ detectaram EA em 26,2% de 122 pacientes, sendo que um paciente teve bloqueio AV avançado, e a taxa foi a mesma observada em nosso estudo. Essa variabilidade na incidência de EA está mais relacionada às características específicas da população e dos critérios diferentes de diagnóstico utilizados em cada estudo.

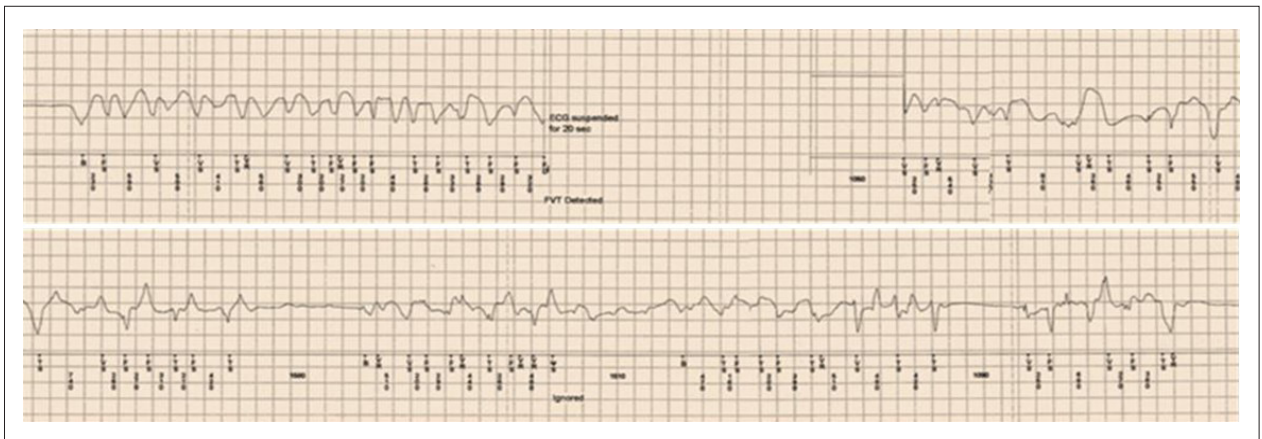


Figura 4 – Episódio fatal de taquicardia/fibrilação ventricular registrado pelo loop recorder implantável.

Muitos fatores que contribuem para o aumento da incidência de EA em pacientes em tratamento dialítico têm sido identificados. Vários estudos têm mostrado a influência de doença cardíaca estrutural^{9,21,22}, insuficiência cardíaca^{11,23,24}, anormalidades eletrolíticas^{8,10}, hipocalcemia pós diálise¹⁰, concentrações baixas de potássio e de cálcio na solução dialisante⁸, isquemia silenciosa relacionada à diálise²⁴, uso de digoxina^{8,10}, presença de hipertrofia ventricular esquerda^{8,21}, hiperparatireoidismo e hipertensão descontrolada^{22,25,26}, mas nenhum estudo adotou métodos de monitoramento eletrocardiográfico contínuo. O presente estudo demonstrou que alterações no ECG e no ecocardiograma convencionais foram independentemente associados com EA e detectados pelo ILR.

Estudos anteriores relataram que as alterações eletrocardiográficas, como o intervalo PR prolongado e os intervalos QT, têm sido considerados como fatores preditivos de eventos cardiovasculares e mortalidade em consequência de doença renal em estágio final e da população geral^{27,28}. Todos esses achados foram mais prevalentes em pacientes em diálise e têm sido associados com EA^{12,27,29}. Abe e cols.¹² demonstraram que o bloqueio AV de primeiro grau é mais prevalente em pacientes com doença renal crônica em tratamento hemodialítico (5,4%) em comparação com aqueles que não foram submetidos à diálise (1,4%) e controle saudáveis. Hage e cols.²⁷ identificaram um intervalo PR prolongado no ECG convencional em 15% dos pacientes, e tal intervalo não foi associado a pior sobrevida. Em nosso estudo, a prevalência de bloqueio AV de primeiro grau foi de 11%, sendo 12 vezes mais prevalente em pacientes com bradiarritmias. Para cada aumento de 10ms na duração do intervalo PR, a probabilidade de bradiarritmia aumentou 5% durante o acompanhamento.

Outros estudos demonstraram que o intervalo QT é significativamente maior em pacientes em diálise do que em indivíduos saudáveis. Além disso, demonstrou-se que o intervalo QT aumenta durante a diálise e foi associado com EA²⁷⁻³². Em nosso estudo, a média do intervalo QTc (436,4 ± 27,6 ms) foi semelhante aos resultados encontrados por Suzuki e cols.²⁹ (432,6 ± 24,9 ms) e ligeiramente mais

baixa do que no estudo de Hage e cols.²⁷ (447 ± 35 ms). É importante salientar que todas essas medidas estão dentro da faixa normal (≤ 450 ms em homens e ≤ 470 ms em mulheres)¹⁶. Houve, até mesmo, uma alta prevalência do QTc longo em nosso estudo (33%), sendo similar aos resultados encontrados por Hage e cols.²⁷ (39%). Esses achados estão de acordo com os dados da literatura, em que o aumento do intervalo QT e a presença de QT longo têm sido associados com ocorrência de EA. Portanto, uma avaliação cuidadosa usando ECG convencional deve ser realizada rotineiramente nessa população, pois assim, os pacientes com maior risco de EA podem ser estratificados.

Outro achado interessante do nosso estudo refere-se à dilatação do VE ocorrida em 23% dos pacientes com ocorrência quase triplicada de TV não-sustentada. Parfrey³³ relatou um estudo com 432 pacientes onde a prevalência da dilatação do VE (28%) foi ligeiramente maior do que a do nosso estudo e foi associada com DAC, hipertensão, anemia e hipoalbuminemia. Estudos anteriores demonstraram que a dilatação ventricular é um marcador de um prognóstico pobre na população em diálise e está associada com a sobre carga no volume do VE^{30,33-35}. A hipertrofia excêntrica induzida por esse mecanismo causa estiramento de cardiomiócito, apoptose e morte celular, resultando em fibrose miocárdica. A combinação desses fatores com hiperatividade neuro-hormonal e insuficiência cardíaca pode precipitar a ocorrência de EA³⁶⁻³⁹. Assim, uma avaliação ecocardiográfica, a fim de diagnosticar as mudanças estruturais, pode ajudar a identificar pacientes na população em diálise com alto risco de arritmias.

O assunto sobre preditores de ocorrência de EA é pouco explorado na literatura. Bozbas e cols.¹⁸ relataram uma relação preditiva entre hipertensão, DAC e dispersão do QT com arritmias ventriculares complexas. Os autores também observaram um relacionamento causal entre a duração da terapia de diálise e a contração prematura atrial. Mais especificamente, Nishi e cols.⁴⁰ identificaram a idade e a presença de força terminal de onda p > 0,04 milímetros/s como preditores de novos casos de FA. O nosso estudo não foi capaz de estabelecer quaisquer preditores independentes

de incidência de FA, mas identificamos preditores de TV não-sustentada e de bradiarritmia que vitimou 3% dos nossos pacientes.

Em resumo, uma conjunção de vários fatores de risco pode fornecer um cenário muito favorável para a elevada ocorrência de EA na população em diálise. Além disso, a característica aleatória de ocorrência de EA e a sua documentação requerem sincronismo absoluto, portanto, é importante enfatizar que o monitoramento prolongado com um ILR pode desempenhar um papel importante nas investigações prospectivas com o objetivo de reduzir eventos cardiovasculares nessa população de alto risco.

Limitações do estudo

Alguns aspectos deste estudo merecem consideração: em primeiro lugar, a população foi constituída de pacientes consecutivos, em hemodiálise, de alto risco pré-operatório para transplante renal, oriunda de hospital terciário e com acompanhamento interdisciplinar. Portanto, a extrapolação dos achados deste estudo para outros candidatos a transplante renal deve ser cautelosa.

Em segundo lugar, o ILR tem algumas limitações relacionadas às suas propriedades de detecção; por exemplo, a análise de eletrocardiograma é feita a partir de um ECG subcutâneo de uma única variação e a despolarização atrial é difícil de ser identificada. O algoritmo usado pelo dispositivo para identificar FA gasta dois minutos na observação da distribuição da irregularidade dos intervalos RR na representação de Lorenz, que tem a limitação de não ser capaz de auto-identificar os episódios de FA com duração inferior a este tempo. Outra limitação do ILR é a capacidade de memória limitada a 30 gravações de EA. Quando a memória ficar saturada, uma nova gravação de EA substitui a gravação mais antiga, uma característica conhecida como gravação de memória de *loop*. Em pacientes com elevada frequência de arritmias cardíacas, esse recurso limita as gravações de EA, e, assim, subestima a sua incidência real. Em nosso estudo, essa saturação foi minimizada pela redução dos intervalos das visitas para 8 semanas. Entretanto, 40% dos nossos pacientes tiveram a memória saturada o que impediu a análise de determinados tipos de EA.

Referências

1. United States Renal Data System. 2010 Annual Data Report. [Internet]: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. Bethesda; 2010. [Cited in 2014 Jun 10]. Available from: http://www.usrds.org/2010/pdf/v1_00a_intros.PDF
2. Herzog CA, Mangrum JM, Passman R. Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dial.* 2008;21(4):300-7.
3. Kanbay M, Afsar B, Goldsmith D, Covic A. Sudden death in hemodialysis: an update. *Blood Purif.* 2010;30(2):135-45.
4. De Bie MK, van Dam B, Gassbeek A, van Buren M, van Erven L, Baxx JJ, et al. The current status of interventions aiming at reducing sudden cardiac death in dialysis patients. *Eur Heart J.* 2009;30(13):1559-64.

Conclusões

O PRETRANSPLANT é o primeiro estudo a relatar o monitoramento de médio prazo de EA gravado por um ILR em uma população de RTC de alto risco. A maioria dos EA detectada não foi clinicamente relevante, mas ocorreram bradiarritmias e/ou taquiarritmias ventriculares graves. A definição das características clínicas que podem estratificar os pacientes com maior risco de EA pode ajudar a prevenir ou identificar pacientes que necessitam de acompanhamento mais rigoroso. Em nosso estudo, os fatores independentemente associados com EA foram o intervalo PR e a presença de QTc longo para bradiarritmias e, dilatação do VE para ocorrência de TV não-sustentada.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Silva RT, Martinelli M, Lima JJC, Siqueira SF, Costa R, Gowdak LHW, Paula FJ; Obtenção de dados: Silva RT, Martinelli M, Peixoto GL, Siqueira SF, Costa R, Gowdak LHW, Paula FJ; Análise e interpretação dos dados: Silva RT, Martinelli M, Peixoto GL, Lima JJC, Siqueira SF, Gowdak LHW, Paula FJ; Análise estatística: Silva RT, Martinelli M, Peixoto GL, Siqueira SF; Redação do manuscrito: Silva RT, Martinelli M, Peixoto GL, Lima JJC, Siqueira SF, Costa R; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silva RT, Martinelli M, Peixoto GL, Lima JJC, Siqueira SF, Costa R, Gowdak LHW, Paula FJ, Kalil Filho R, Ramires JAF.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Rodrigo Tavares Silva pelo Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

5. Myerburg RJ, Castellanos A. Emerging paradigms of the epidemiology and demographics of sudden cardiac arrest. *Heart Rhythm.* 2006;3(2):235-9.
6. Strippoli GF, Craig JC. Sunset for statins after AURORA? *N Engl J Med.* 2009;360(14):1455-7.
7. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005;353(3):238-48. Erratum in: *N Engl J Med.* 2005;353(15):1640.
8. Morrison G, Michelson E, Brown S, Morganroth J. Mechanism and prevention of cardiac arrhythmias in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1980;17(6):811-9.

9. Blumberg A, Häusermann M, Strub B, Jenzer HR. Cardiac arrhythmias in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron*. 1983;33(2):91-5.
10. Weber H, Schwarzer C, Stummvoll HK, Joskowicz G, Wolf A, Steinbach K, et al. Chronic hemodialysis: high risk patients for arrhythmias? *Nephron*. 1984;37(3):180-5.
11. D'Elia JA, Weinrauch LA, Gleason RE, Hampton LA, Smith-Ossman S, Yoburn DC, et al. Application of the ambulatory 24-hour electrocardiogram in the prediction of cardiac death in dialysis patients. *Arch Intern Med*. 1988;148(11):2381-5.
12. Abe S, Yoshizawa M, Nakanishi N, Yazawa T, Yokota K, Honda M, et al. Electrocardiographic abnormalities in patients receiving hemodialysis. *Am Heart J*. 1996;131(6):1137-44.
13. Brignole M, Vardas P, Hoffman E, Huikuri H, Moya A, Ricci R, et al; Task Force members of EHRA Scientific Documents Committee. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace*. 2009;11(5):671-87. Erratum in: *Europace*. 2009;11(6):836.
14. Bloch Thomsen PE, Jons C, Raatikainen P, Moersch Joergensen R, Hartikainen J, Virtanen V, et al. Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) Study. *Circulation*. 2010;122(13):1258-64.
15. Gowdak LH, de Paula FJ, César LA, Bortolotto LA, de Lima JJ. A new risk score model to predict the presence of significant coronary artery disease in renal transplant candidates. *Transplant Res*. 2013;2(1):18.
16. Pastore CA, Pinho C, Germiniani H, Samesima N, Mano R, Gruppi CJ, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre análise e emissão de laudos eletrocardiográficos. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(3 supl 2):1-19.
17. Esperer HD, Esperer C, Cohen RJ. Cardiac arrhythmias imprint specific signatures on Lorenz plots. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2008;13(1):44-60.
18. Bozbas H, Atar I, Yildirim A, Ozgul A, Uyar M, Muderrisoğlu H, et al. Prevalence and predictors of arrhythmia in end stage renal disease patients on hemodialysis. *Ren Fail*. 2007;29(3):331-9.
19. Lwanga SK, Lemeshow S. Sample size determination in health studies: a practical manual. Geneva: World Health Organization; 1991.
20. Sforzini S, Latini R, Mingardi G, Vicentini A, Redaelli B. Ventricular arrhythmias and four-year mortality in haemodialysis patients. *Gruppo Emodialisi e Patologie Cardiovascolari*. *Lancet*. 1992;339(8787):212-3.
21. Gross ML, Ritz E. Hypertrophy and fibrosis in the cardiomyopathy of uremia – beyond coronary heart disease. *Semin Dial*. 2008;21(4):308-18.
22. de Lima JJ, Vieira ML, Lopes HF, Gruppi CJ, Medeiros CJ, Ianhez LE, et al. Blood pressure and the risk of complex arrhythmia in renal insufficiency, hemodialysis and renal transplant patients. *Am J Hypertens*. 1999;12(2 Pt 1):204-8.
23. Wizemann V, Kramer W, Funke T, Schutterle G. Dialysis-induced cardiac arrhythmias: fact or fiction? Importance of preexisting cardiac disease in the induction of arrhythmias during renal replacement therapy. *Nephron*. 1985;39(4):356-60.
24. Burton JO, Korsheed S, Grundy BJ, McIntyre CW. Hemodialysis-induced left ventricular dysfunction is associated with an increase in ventricular arrhythmias. *Ren Fail*. 2008;30(7):701-9.
25. Ramirez G, Brueggemeyer CD, Newton JL. Cardiac arrhythmias on hemodialysis in chronic renal failure patients. *Nephron*. 1984;36(4):212-8.
26. De Lima JJ, Lopes HF, Gruppi CJ, Abensur H, Giorgi MC, Krieger EM, et al. Blood pressure influences the occurrence of complex ventricular arrhythmia in hemodialysis patients. *Hypertension*. 1995;26(6 Pt 2):1200-3.
27. Hage FG, de Mattos AM, Khamash H, Mehta S, Warnock D, Iskandrian AE. QT prolongation is an independent predictor of mortality in end-stage renal disease. *Clin Cardiol*. 2010;33(6):361-6.
28. Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, McCabe EL, Newton-Cheh C, Levy D, et al. Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. *JAMA*. 2009;301(24):2571-7.
29. Suzuki R, Tsumura K, Inoue R, Kishimoto H, Morii H. QT interval prolongation in the patients receiving maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol*. 1998;49(4):240-4.
30. Green D, Roberts PR, New DJ, Kalra PA. Sudden cardiac death in hemodialysis patients: an in-depth review. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(6):921-9.
31. Selby NM, McIntyre CW. The acute cardiac effects of dialysis. *Semin Dial*. 2007;20(3):220-8.
32. Valentim B, Pereira A, Coelho P, Pereira T. Study of ventricular electrical systole in patients with end-stage kidney disease on hemodialysis. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(3):261-8.
33. Parfrey PS. Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15 Suppl 5:58-68.
34. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(7):1277-85.
35. Shamseddin MK, Parfrey OS. Sudden cardiac death in chronic kidney disease: epidemiology and prevention. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(3):145-54.
36. Mall G, Huther W, Schneider J, Lundin P, Ritz E. Diffuse intermyocardiocytic fibrosis in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5(1):39-44.
37. Ritz E, Rambašek M, Mall G, Ruffmann K, Mandelbaum A. Cardiac changes in uraemia and their possible relationship to cardiovascular instability on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1990;5 Suppl 1:93-7.
38. Remppis A, Ritz E. Cardiac problems in the dialysis patient: beyond coronary disease. *Semin Dial*. 2008;21(4):319-25.
39. Vonend O, Rump LC, Ritz E. Sympathetic overactivity – the Cinderella of cardiovascular risk factor in dialysis patients. *Semin Dial*. 2008;21(4):326-30.
40. Nishi K, Fujimoto S, Hisanaga S, Ogawa O, Kitamura K. Electrocardiographic assessment of incident atrial fibrillation in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2013;17(1):16-23.