

RODRIGO TAVARES SILVA

**Avaliação dos eventos arrítmicos em candidatos a
transplante renal pela monitorização cardíaca com
looper implantável**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Martino Martinelli Filho

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Rodrigo Tavares

Avaliação dos eventos arrítmicos em candidatos a transplante renal pela monitorização cardíaca com *looper* implantável / Rodrigo Tavares Silva. - São Paulo, 2011.

Tese (doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.

Orientador: Martino Martinelli Filho.

Descritores: 1.Diálise 2.Transplante de rim 3.Arritmias cardíacas/diagnóstico
4.Eletrocardiografia ambulatorial/instrumentação 5.Morte súbita cardíaca

USP/FM/DBD-189/11

Dedicatória

Dedico esta tese à minha família.

*À minha amada esposa **Karine**, pela paciência, companheirismo e amor incondicional ao longo de todos esses anos. Você sempre acreditou, muitas vezes até mais do que eu, e aqui chegamos juntos.*

*À minha tão querida filha **Sabrina**, simplesmente pelo fato de existir. Seu olhar sincero é capaz de renovar minhas energias todos os dias.*

*Ao meu pai **Antonio Carlos**, o maior exemplo de perseverança e honestidade que já conheci. Homem simples, de caráter íntegro e que conseguiu vencer, sem se deixar abater pelos obstáculos que encontrou. Seu apoio foi essencial, e tornou possível o alcance dos meus sonhos. Obrigado, pai, por tudo!*

*À minha mãe **Maria Elza**, pelo amor e dedicação incomparável aos filhos. Dedicção que a fez renunciar inúmeras vezes aos seus sonhos, para que pudesse realizar os meus, e assim chegar até aqui. Você tem meu infinito amor e respeito.*

*Aos meus amados irmãos **Fausto, Lucas e Caio**, pelo apoio, amizade e principalmente pela nossa união, que tem nos permitido caminhar juntos e vencer os obstáculos da vida.*

Agradecimientos

Ao Prof. Dr. Martino Martinelli Filho, meu orientador e mentor, por ter me guiado com toda dedicação e segurança. Meus sinceros agradecimentos pelo apoio incondicional, desde o início, pelo profissionalismo invejável, pelo caráter singular e inteligência exemplar e, finalmente, pela amizade e confiança depositada em todos esses anos de trabalho e convivência.

Ao Prof. Dr. Roberto Costa, exemplo de cirurgião e pesquisador, pelos conhecimentos transmitidos no dia a dia, pelas inúmeras oportunidades de crescimento oferecidas a mim, por sua energia e entusiasmo contagiantes, e finalmente pela amizade, respeito e confiança em mim todos esses anos.

Ao Prof. Dr. José Jayme Galvão de Lima, exemplo de profissional sério e dedicado, por ter me acolhido carinhosamente e possibilitado a realização deste estudo, do qual é pedra fundamental.

Ao Prof. Dr. Luis Henrique Gowdak, pelo incentivo, confiança e apoio para que eu pudesse realizar esta tese. Seus conselhos tornaram mais fáceis essa caminhada árdua.

Ao Prof. Dr. Flávio Jota de Paula, pelo carinho e entusiasmo em participar deste trabalho.

À Dra. Elizabeth Sartori Crevelari, grande amiga e cirurgiã, responsável por grande parte da minha formação cirúrgica. Obrigado pelo apoio neste estudo.

À Dra. Silvana Nishióka e ao Dr. Anísio Pedrosa, muito obrigado, pelos anos de convivência, ensinamentos e amizade.

Ao Dr. W. Tamaki que sempre me apoiou e incentivou desde o início da caminhada na especialidade.

Ao Dr. Carlos Eduardo Batista de Lima, muito mais que amigo, um cúmplice de toda a minha trajetória no Instituto do Coração (InCor) e irmão de coração.

Ao Dr. Ricardo Alkmim Teixeira, amigo de longa data e parceiro do dia a dia, obrigado, pelos conselhos e ensinamentos.

Ao Dr. Júlio César de Oliveira, pelos anos de convivência, pela paciência, disponibilidade e por transmitir, sempre com alegria e competência, o que sabia.

À Enf. Luciene Dias de Jesus, pela amizade, confiança, apoio e dedicação incontestável na sustentação clínica deste projeto.

Ao engenheiro Sérgio Siqueira, pelo apoio e incentivo com a tese, mas sobretudo pela amizade e respeito para comigo.

Às amigas Janete Jenel e Thacila Mozzaquatro, por estarem sempre presentes, colaborando com competência e com carinho.

A todos os **médicos estagiários** que conviveram comigo na Unidade de Estimulação Cardíaca Artificial do Instituto do Coração (InCor); cada um sabe o quanto foram importantes no meu crescimento científico, na realização desta tese e principalmente na partilha de cada dia.

Aos amigos do **Centro Cirúrgico** do Instituto do Coração (InCor), pelo carinho com que sempre me trataram.

Aos **amigos do Instituto do Coração (InCor)**, onde me sinto em casa, berço da minha formação cardiológica e onde desfruto da amizade de pessoas admiráveis.

Às **amigas da Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca Artificial do Instituto do Coração (InCor)**, Cristina, Jeane, Paula, Monica, Camila, Michele, pela dedicação e alegria na convivência diária.

Às **amigas da Unidade Cirúrgica de Estimulação Cardíaca Artificial do Instituto do Coração (InCor)**, Kátia, Neide e Regina, pela confiança e carinho com que sempre me trataram.

Aos meus segundos pais, **José Antunes e Carmen**, pelo carinho, generosidade e disponibilidade para me ajudar sempre que precisei. Sou eternamente grato!

Às minhas irmãs agregadas **Milena, Karen e Kelly**, muito obrigado pelo apoio, carinho e amizade.

Ao **Dr. Eduardo Maniglia Puccinelli**, pelo apoio e amizade incondicionais, por possibilitar em muitos momentos minha dedicação exclusiva a esta tese.

Aos meus queridos e mais próximos **amigos**, pelo carinho e compreensão durante os períodos de ausência.

À **Creusa Maria Roveri Dal Bó**, pela disposição e grande ajuda na realização das análises estatísticas dessa tese.

À **Neusa Rodrigues Dini, Juliana Lattari Sobrinho e Eva Malheiros G. de Oliveira**, pela compreensão, profissionalismo, paciência e atenção durante todo o período da pós-graduação.

Aos membros participantes da minha banca de qualificação, o **Dr. João Pimenta**, o **Dr. Flavio Jota de Paula** e o **Dr. José Jayme Galvão de Lima** pelas sugestões que contribuíram para a finalização desta tese.

À empresa **Medtronic do Brasil**[®], pelo valioso apoio que tornou possível a realização desta tese.

A todos os **pacientes e acompanhantes** que participaram deste estudo, pela confiança depositada em nossa equipe.

É impossível avaliar a força que possuímos sem medir o tamanho do obstáculo que podemos vencer, nem o valor de uma ação sem sabermos o sacrifício que ela comporta.

Henry Ward Beecher

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação. 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Normas do Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa, de janeiro de 2009.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FÍGURAS

LISTA DE GRÁFICOS

RESUMO

SUMMARY

1.	INTRODUÇÃO.....	1
1.1.	Doença renal crônica: conceito e classificação.....	2
1.2.	Panorama da doença renal crônica dialítica.....	4
1.3.	Mortalidade na doença renal crônica dialítica.....	6
1.4.	Papel da morte súbita cardíaca na doença renal crônica dialítica.....	7
1.5.	Fatores de risco associados à morte súbita cardíaca na população dialítica.....	9
1.6.	Eventos arrítmicos na população com doença renal crônica dialítica.....	12
1.7.	Monitor de eventos arrítmicos implantável.....	17
2.	OBJETIVOS.....	20
2.1.	Primário.....	21
2.2.	Secundários.....	21
3.	MÉTODOS.....	22
3.1.	Tipo de estudo e população.....	23
3.1.1.	Critérios de inclusão.....	24
3.1.2.	Critérios de exclusão.....	24

3.2.	Protocolo de avaliação clínica.....	26
3.2.1.	Dados clínicos e epidemiológicos.....	26
3.3.	Protocolo de exames complementares.....	29
3.3.1.	Eletrocardiograma convencional.....	29
3.3.2.	Eletrocardiograma de alta resolução.....	30
3.3.3.	Ecocardiograma transtorácico.....	31
3.3.4.	Cintilografia de perfusão miocárdica.....	31
3.3.5.	Tratamento nefrológico.....	32
3.4.	Monitorização dos eventos arrítmicos – <i>looper</i> implantável.....	32
3.4.1.	Especificações técnicas e características físicas.....	33
3.4.2.	Procedimento cirúrgico – <i>looper</i> implantável.....	33
3.4.3.	Descrição do sistema de registo dos eventos arrítmicos.....	35
3.4.4.	Seguimento clínico e eletrónico pós-procedimento com o <i>looper</i> implantável.....	38
3.5.	Variáveis analisadas.....	39
3.5.1.	Avaliação e classificação dos eventos arrítmicos detectados pelo <i>looper</i> implantável.....	39
3.5.2.	Registo dos eventos clínicos fatais e não fatais.....	41
3.6.	Descrição da população do estudo.....	43
3.6.1.	Seleção de pacientes.....	43
3.6.2.	Ritmo dos procedimentos cirúrgicos com <i>looper</i> implantável.....	45
3.6.3.	Características da casuística.....	46
3.7.	Considerações éticas.....	50
3.8.	Análise Estatística.....	50
4.	RESULTADOS.....	53

4.1.	Fatores preditores para a ocorrência de eventos arrítmicos.....	62
4.2.	Taxa de ocorrência de eventos clínicos fatais, não fatais e de transplante renal.....	66
4.3.	Significância prognóstica dos eventos arrítmicos diagnosticados pelo <i>looper</i> implantável na ocorrência dos eventos fatais e associação com eventos não fatais.....	70
4.4.	Papel do <i>looper</i> implantável na detecção dos mecanismos envolvidos nos desfechos fatais.....	72
4.5.	Importância da terapia de hemodiálise na ocorrência dos eventos arrítmicos.....	73
5.	DISCUSSÃO.....	77
5.1.	Implicações clínicas.....	93
5.2.	Limitações do estudo.....	94
6.	CONCLUSÕES.....	96
7.	ANEXOS.....	98
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	113
9.	APÊNDICE	

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
AE	Átrio esquerdo
AST	<i>American Society of Transplantation</i>
AVE	Acidente vascular encefálico
BAV	Bloqueios atrioventriculares
BDAS	Bloqueio divisional antero-superior
BRA	Bloqueadores dos receptores de angiotensina
BRD	Bloqueio de ramo direito
BRE	Bloqueio de ramo esquerdo
CF	Classe funcional
CV	Cardiovasculares
DAC	Doença arterial coronariana
DdVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DRC	Doença renal crônica
DsVE	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
EA	Eventos arrítmicos
EAP	Edema agudo de pulmão
ECG	Eletrocardiograma convencional
ECG-AR	Eletrocardiograma de alta resolução
ECV	Eventos cardiovasculares
EUA	Estados Unidos da América
EV	Extrassístoles ventriculares
FA	Fibrilação atrial
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FV	Fibrilação ventricular
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HC-FMUSP	Hosp. Clínicas da Fac. de Medicina da Universidade de São Paulo
<i>Holter 24h</i>	<i>Holter de 24 horas</i>
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda

IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
IECA	Inibidores da enzima conversora da angiotensina
IMC	Índice de massa corpórea
InCor	Instituto do Coração
ITU	Infecção do trato urinário
IVP	Insuficiência vascular periférica
LI	<i>Looper</i> implantável
MSC	Morte súbita cardíaca
NCV	Não cardiovascular
<i>NYHA</i>	<i>New York Heart Association</i>
PAC	Pacientes
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PP	Parede posterior
P25	Percentil 25
P75	Percentil 75
QTc	Intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SS	Septo interventricular
TA	Taquicardia atrial
TANS	Taquicardia atrial não sustentada
TFG	Taxa de filtração glomerular
TV	Taquicardia ventricular
TVNS	Taquicardia ventricular não sustentada
TVS	Taquicardia ventricular sustentada
<i>USRDS</i>	<i>United States Renal Data System</i>
VE	Ventrículo esquerdo
Vol Dd	Volume diastólico ventrículo esquerdo
Vol Sist	Volume sistólico ventrículo esquerdo

LISTA DE SÍMBOLOS

%	por cento
±	mais ou menos
<	menor que
>	maior que
≥	maior ou igual
≤	menor ou igual
=	igual
+	mais
°	graus
↑	elevada
®	marca registrada
Δ	intervalo
bpm	batimentos por minutos
dp	desvio padrão
g	gramas
g/m ²	gramas por metro quadrado
h	horas
HR	<i>hazard ratio</i>
IC 95%	intervalo de confiança de 95%
K	potássio sérico
kg/m ²	kilogramas por metro quadrado
mEq/l	milequivalentes por litro
mg/dl	miligramas por decilitro
min	minutos
ml	mililitros
mm	milímetros
mm Hg	milímetros de mercúrio
ms	milissegundos
mV	milivolts
n	número de pacientes
OR	<i>odds ratio</i>
<i>p</i>	nível descritivo de probabilidade estatística
s	segundos
vs	versus

LISTA DE TABELAS

	Pag.
Tabela 1. Classificação dos estágios de gravidade da doença renal crônica.....	3
Tabela 2. Características clínicas, demográficas e epidemiológicas da população do estudo.....	47
Tabela 3. Características eletrocardiográficas e funcionais da casuística.....	49
Tabela 4. Painel descritivo dos eventos arrítmicos detectados pelo <i>looper</i> implantável na população do estudo.....	55
Tabela 5. Análise multivariada demonstrando os fatores preditores para ocorrência dos eventos arrítmicos detectados pelo <i>looper</i> implantável.....	63
Tabela 6. Associação dos eventos arrítmicos detectados pelo <i>looper</i> implantável e o mecanismo de morte: súbito <i>vs</i> não súbito.....	71
Tabela 7. Associação dos eventos arrítmicos diagnosticados pelo <i>looper</i> implantável na ocorrência de eventos clínicos não fatais.....	72

LISTA DE FIGURAS

	Pag.
Figura 1. Representação gráfica da influência da taxa de filtração glomerular na ocorrência de óbitos e eventos cardiovasculares em pacientes com doença renal crônica.....	4
Figura 2. Modelo biológico proposto por Myerbug, que explica a complexa interação entre os mecanismos que desencadeiam os EA e a morte súbita cardíaca.....	8
Figura 3. Associação de fatores funcionais e estruturais possivelmente envolvidos na base eletrofisiológica de ocorrência de EA e MSC na população em diálise.....	11
Figura 4. Demonstração do <i>looper</i> implantável e exemplo de registro da atividade elétrica cardíaca.....	17
Figura 5. Delineamento do estudo.	25
Figura 6. Ferramenta auxiliar <i>Vector check</i>	34
Figura 7. Descrição dos modos de registro e armazenamento dos eventos cardíacos diagnosticados pelo <i>looper</i> implantável.....	35
Figura 8. Ilustração do dispositivo Assistente do paciente e seu modo de utilização para registro manual dos episódios.....	36
Figura 9. Fluxograma descritivo da população entrevistada e fatores que definiram a casuística do estudo.....	44
Figura 10. Registro de episódio de bloqueio atrioventricular avançado obtido pela monitorização cardíaca com <i>looper</i> implantável.....	56
Figura 11. Episódio de assistolia ventricular registrado pelo <i>looper</i> implantável.....	57
Figura 12. Episódio de bradiarritmia fatal registrado pelo <i>looper</i> implantável.....	58
Figura 13. Episódio fatal de taquicardia ventricular/fibrilação ventricular registrado pelo <i>looper</i> implantável.....	59

Figura 14.	Exemplos de eventos arrítmicos não fatais registrados pelo <i>loop</i> implantável no seguimento do estudo.....	60
Figura 15.	Taxas de ocorrência, mecanismos e etiologia dos óbitos.....	68
Figura 16.	Taxa de eventos clínicos não fatais e transplante renal no seguimento clínico da população estudada.....	69

LISTA DE GRÁFICOS

	Pag.
Gráfico 1. Demonstração da taxa mensal de procedimentos cirúrgicos com <i>looper</i> implantável durante a inclusão dos pacientes.....	45
Gráfico 2. Curva de Kaplan-Meier demonstrando a probabilidade estimada de ocorrência de eventos arrítmicos durante o seguimento clínico dos pacientes após o <i>looper</i> implantável.....	61
Gráfico 3. Modelo de regressão logística de probabilidade de ocorrência de bradiarritmias detectadas pelo <i>looper</i> implantável em relação à duração do intervalo PR e o diagnóstico de QT longo.....	64
Gráfico 4. Modelo de regressão logística para probabilidade de ocorrência de arritmias ventriculares detectadas pelo <i>looper</i> implantável em relação à duração do intervalo QTc e o diagnóstico de IC.....	65
Gráfico 5. Curva de Kaplan-Meier demonstrando a probabilidade estimada de sobrevida livre de evento fatal no seguimento clínico da população.....	66
Gráfico 6. Comparação da taxa de eventos arrítmicos detectados por hora de monitorização com <i>looper</i> implantável nos períodos intradiálise e interdiálise.....	74
Gráfico 7. Comparação da taxa de eventos arrítmicos detectados, por hora de monitorização pelo <i>looper</i> implantável, nos intervalos curto 1, curto 2 e longo do período interdiálise.....	76

Resumo

Silva, RT. *Avaliação dos eventos arrítmicos em candidatos a transplante renal pela monitorização cardíaca com looper implantável* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011.122p.

INTRODUÇÃO: pacientes com doença renal crônica em diálise apresentam elevada mortalidade anual, principalmente decorrente de eventos cardiovasculares, com destaque para morte súbita cardíaca (MSC). Os eventos arrítmicos (EA) são considerados os principais responsáveis pela MSC, tornando relevante a sua avaliação. Dispositivos cardíacos modernos como o *looper* implantável, que tem capacidade de monitorar o ritmo cardíaco por longo período de tempo e diagnosticar EA, podem contribuir na estratificação de risco desta população. **OBJETIVOS:** avaliar a taxa de ocorrência dos EA em candidatos a transplante renal com *looper* implantável e identificar fatores associados; determinar a significância prognóstica dos EA na MSC e mortalidade total; avaliar eficiência diagnóstica do *looper* e o papel da diálise. **MÉTODOS:** estudo clínico observacional, prospectivo e aberto que incluiu cem candidatos a transplante renal, em hemodiálise e com alto risco para transplante (idade ≥ 50 anos, DM ou doença cardiovascular). Entre junho/2009 e janeiro/2010, os pacientes foram submetidos ao implante do *looper* para detecção dos EA e seguimento clínico de um ano. A idade média do grupo foi 59 anos; 65% homens; 97% hipertensos, 70% diabéticos, 34% com infarto prévio e tempo médio de 53,8 meses em hemodiálise. O diagnóstico dos EA seguiu protocolo específico e foram descritos todos os eventos clínicos fatais e não fatais. A estatística incluiu: análise descritiva dos EA, associação destes com variáveis exploratórias pelos testes de qui-quadrado, exato de Fischer, t-Student, Mann-Whitney e regressão logística *stepwise selection* para análise multivariada ($p < 0,05$). **RESULTADOS:** foram diagnosticados 5075 EA em 98 pacientes em seguimento médio de 425 dias. A taxa de ocorrência dos EA na casuística foi: bradiarritmias (25%), arritmias supraventriculares (94%) e arritmias ventriculares (79%). Os EA mais comuns foram: taquicardia sinusal (39%) e atrial não sustentada (27%), extrassístoles ventriculares e atriais isoladas (16% e 5,4%) e taquicardia ventricular não sustentada (TVNS - 5,3%). Foram preditores para ocorrência dos EA: duração intervalo PR ($p = 0,0008$; OR=1,05; IC-95%=1,02–1,08) e QT longo ($p = 0,002$; OR=7,28; IC-95%=2,01–26,35) para bradiarritmias; duração intervalo QTc ($p = 0,022$; OR=1,02; IC-95%=1,01–1,04) e presença de insuficiência cardíaca ($p = 0,034$; OR=9,87; IC-95%=1,17–82,79) para arritmias ventriculares e dilatação ventricular esquerda ($p = 0,041$; OR=2,83; IC-95%=1,01–7,96) para TVNS. Ocorreram 35 eventos clínicos não fatais, 14 transplantes renais e 18 óbitos. Dentre os óbitos, 38,9% foram cardiovasculares súbitos: quatro arritmogênicos, um IAM e dois indeterminados. Não houve associação entre EA e eventos fatais; fibrilação atrial e bradiarritmias tiveram associação significativa com eventos não fatais. O mecanismo de morte (aritmogênico) foi elucidado pelo *looper* em quatro pacientes com MSC; um paciente apresentou bloqueio atrioventricular e necessitou de marca-passo. A taxa de EA foi superior no período intradiálise em comparação ao interdiálise ($p < 0,001$). **CONCLUSÕES:** neste estudo, que avaliou a monitorização cardíaca prolongada com *looper* implantável em candidatos a transplante renal, a taxa de ocorrência de EA foi elevada; foram preditores dos EA: a duração intervalo PR e presença de QT longo

para bradiarritmias, duração intervalo QTc e insuficiência cardíaca para arritmias ventriculares e dilatação ventricular para TVNS; a taxa de mortalidade foi elevada, com importante contribuição da MSC; não houve associação entre EA e mortalidade total ou súbita; houve associação entre as bradiarritmias e a fibrilação atrial com a ocorrência de eventos não fatais; os EA foram mais frequentes no período intradiálise; o *looper* implantável foi eficiente na elucidação diagnóstica, com poucas complicações.

Descritores: 1.Diálise 2.Transplante de rim 3.Arritmias cardíacas/diagnóstico
4.Eletrocardiografia ambulatorial/instrumentação 5.Morte súbita cardíaca

Summary

Silva, RT. *Long-term recording of arrhythmic events with implantable cardiac monitor in renal transplant candidates* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2011.122p

INTRODUCTION: chronic kidney disease patients undergoing dialysis have a high annual mortality rate, mainly due to cardiovascular disease. Sudden cardiac death (SCD), attributed to arrhythmic mechanisms, is considered the major cause of these high death rates. The implantable loop recorder (ILR), a modern cardiac device has the ability for long-term cardiac rhythm monitoring and diagnosing arrhythmic events (AE), which in fact may contribute to the risk stratification of this population. **OBJECTIVES:** this study was designed to evaluate the incidence and predictors of AE in renal transplant candidates with ILR; to determine the prognostic significance of AE in SCD and all-cause mortality, evaluate the diagnostic effectiveness of ILR and the role of dialysis. **METHODS:** a prospective, open, observational clinical study was conducted, including one hundred renal transplant candidates undergoing hemodialysis, at high risk for transplantation (age ≥ 50 years, diabetes or cardiovascular disease). Between June/2009 and January/2010, patients received an ILR for detection of AE with a one-year follow-up. Mean age of the group was 59 years; 65% were men; 97% hypertensive, 70% diabetic, 34% had previous myocardial infarction and mean hemodialysis time was 53.8 months. The diagnosis of AE followed specific protocol and all fatal and non-fatal clinical events were described. The statistical analysis included: descriptive analysis of AE, an association between these events and exploratory variables by chi-square tests, Fisher exact test, Student's t test, Mann-Whitney test and logistic regression using stepwise selection for multivariate analysis ($p < 0.05$). **RESULTS:** during mean follow-up of 425 days, 5075 AE were diagnosed by ILR in 98 patients. The rate of occurrence of EA in this patients was: bradyarrhythmias (25%), supraventricular arrhythmias (94%) and ventricular arrhythmias (79%). The most common AE were: sinus tachycardia (39%), nonsustained atrial tachycardia (27%), isolated premature ventricular beats (16%), isolated premature atrial beats (5.4%) and nonsustained ventricular tachycardia (NSVT - 5.3%). Predictors for the occurrence of AE were: duration of PR interval ($p = 0.0008$; OR=1.05; 95%CI=1.02–1.08) and long QT ($p = 0.002$; OR=7.28; 95%CI=2.01–26.35) for bradyarrhythmia; duration of QTc interval ($p = 0.022$; OR=1.02; 95%CI=1.01–1.04) and presence of heart failure ($p = 0.034$; OR=9.87; 95%CI=1.17–82.79) for ventricular arrhythmia and left ventricular dilatation ($p = 0.041$; OR=2.83; 95%CI=1.01–7.96) for NSVT. There were 35 non-fatal clinical events, 14 renal transplantations and 18 deaths during follow-up. Regarding causes of death, 38.9% were due to sudden cardiovascular event: four were arrhythmogenic, one resulted from acute myocardial infarction and two were indeterminate. There was no association between AE and all cause or sudden mortality; bradyarrhythmias and atrial fibrillation were associated with the occurrence of non-fatal clinical events. The mechanism of death (arrhythmogenic) was elucidated by ILR in four patients with SCD; one patient had atrioventricular block and required pacemaker insertion. The rate of AE was higher in the intradyalitic period compared to interdialytic ($p < 0.001$). **CONCLUSIONS:** in this study, which evaluate long-term cardiac rhythm monitoring with ILR in renal transplant candidates, the incidence of AE was high; predictors for the occurrence of

AE were: duration of PR interval and presence of long QT for bradyarrhythmia, duration of QTc interval and heart failure for ventricular arrhythmia and left ventricular dilatation for NSVT; mortality rate was high and SCD made an important contribution. There was no association between AE and all-cause mortality and SCD; bradyarrhythmias and atrial fibrillation were associated with non-fatal events; the EA rate was higher at intradialytic period; the ILR was efficient in elucidating diagnoses and had few complications.

Descriptors: 1. Dialysis 2. Kidney transplantation 3. Cardiac arrhythmias/diagnosis
4. Ambulatory electrocardiography/instrumentation 5. Sudden cardiac death

1. Introdução

A doença renal crônica (DRC) acomete milhares de pacientes em todo o mundo. No subgrupo de pacientes em terapia dialítica, a taxa de mortalidade anual é extremamente elevada (21%) e decorre principalmente de eventos cardiovasculares (ECV), com destaque para a morte súbita cardíaca (MSC)^{1,2}. Caracteristicamente, a população dialítica apresenta inúmeros fatores de risco para a MSC, ditos tradicionais e não tradicionais como uremia crônica e oscilação hidroeletrolítica, o que faz dela uma população peculiar. A conjunção destes fatores parece ter papel relevante para a ocorrência da MSC nesta população. Neste contexto, os eventos arrítmicos (EA) têm sido considerados os principais responsáveis pela MSC, o que torna sua avaliação muito relevante do ponto de vista clínico². A utilização de dispositivos cardíacos modernos como o *looper* implantável, que tem a capacidade de monitorar o ritmo cardíaco por um longo período de tempo e diagnosticar os EA, pode contribuir na estratificação de risco desta população.

1.1. Doença renal crônica: conceito e classificação

A DRC é um grave problema de saúde pública, que aflige milhares de pacientes em todo o mundo e que nas últimas décadas tem apresentado incidência e prevalência crescentes^{1,2}. Isso decorre principalmente do aumento da expectativa de vida da população e da prevalência crescente de *diabetes mellitus* (DM) e de hipertensão arterial sistêmica (HAS). Inúmeras doenças renais primárias ou sistêmicas podem, por meio de mecanismos distintos de agressão renal, resultar em

DRC¹. Esta ocorre quando há dano irreversível à função renal, e sua definição engloba a presença de: 1) lesão renal com duração ≥ 3 meses, confirmada por biópsia ou marcadores de lesão renal (presença de hematúria glomerular, proteinúria ou alteração em exame de imagem), independente da taxa de filtração glomerular (TFG) ou, 2) redução da TFG $< 60 \text{ ml/min}^{-1}/1,73\text{m}^2$ com duração ≥ 3 meses com ou sem lesão renal.

Em 2002, a *National Kidney Foundation* propôs uma valiosa classificação prognóstica para pacientes com DRC, que os define em estágios de gravidade (1 a 5), de acordo com a magnitude de redução da TFG (Tabela 1)^{1,3}.

Tabela 1 - Classificação dos estágios de gravidade da doença renal crônica

ESTÁGIOS	TFG (ml/min/1,73m ²)	DESCRIÇÃO
1	≥ 90	TFG preservada + lesão renal
2	60 - 89	redução leve TFG + lesão renal
3	30 - 59	redução moderada TFG
4	15 - 29	redução acentuada TFG
5	< 15 ou terapia de diálise	falência renal (estágio final)

FONTE: *National Kidney Foundation*³.

LEGENDA: TFG: taxa de filtração glomerular; \geq : maior ou igual; $<$: menor.

À medida que ocorre o declínio na TFG, há também um incremento na taxa de mortalidade e de ECV nos pacientes com DRC (Figura 1)^{1,3,4}. Neste sentido, o pior cenário acontece na população com DRC em estágio 5. Esta população também é denominada de DRC dialítica, terminal ou avançada, e se caracteriza pela redução na TFG $< 15 \text{ ml/min}^{-1}/1,73 \text{ m}^2$ ou necessidade de terapia dialítica, e por elevada morbidade e mortalidade. Os aspectos peculiares da uremia crônica associados à

terapia de diálise fazem com que essa população se torne um grande desafio para a comunidade científica^{1,4}.

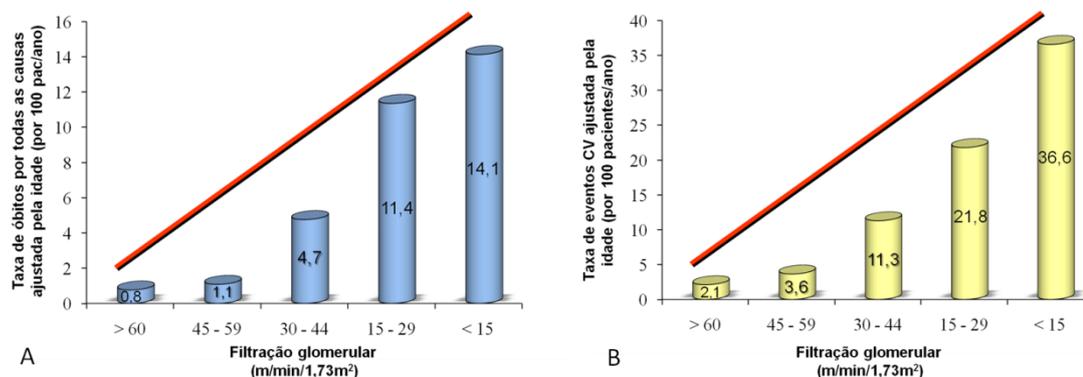


Figura 1 – Representação gráfica da influência da taxa de filtração glomerular na ocorrência de óbitos (A) e eventos cardiovasculares (B) em pacientes com doença renal crônica. A redução da taxa de filtração glomerular está associada ao incremento progressivo da taxa de óbitos (A) e eventos cardiovasculares (B), sendo que as maiores taxas ocorrem nos pacientes com doença renal crônica dialítica. Adaptado de Go AS *et al.* Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Eng J Med.* 2004;351:1296-305⁴. Legenda: CV= cardiovasculares; pac= pacientes

1.2. Panorama da doença renal crônica dialítica

Habitualmente, enquanto se aguarda o transplante renal, a terapia de substituição renal pela diálise crônica é o tratamento mais utilizado pelos pacientes com DRC terminal. O método mais comum é a hemodiálise, responsável por quase 90% dessa modalidade terapêutica⁵.

A prevalência de pacientes em terapia dialítica crônica tem crescido anualmente em todo o mundo^{1,2}. Nos Estados Unidos (EUA), estima-se que 0,1% da

população adulta e 1,5% dos pacientes com DRC estejam em terapia dialítica¹. Isso representa um contingente atual de 535.166 pacientes, mas com projeções que superam 700.000 indivíduos no ano de 2020³. No Brasil, dados do Ministério da Saúde têm demonstrado incremento expressivo no número de pacientes em diálise, a saber: no ano de 2000, 2005 e 2007 eram respectivamente 60.796, 81.384 e 94.282 pacientes⁶. Outro registro importante é o da Sociedade Brasileira de Nefrologia, que coleta periodicamente informações sobre a terapia de diálise no Brasil desde 1999. Os dados referentes ao último Censo Brasileiro de Diálise (2008) demonstraram que o número estimado de pacientes em diálise foi de 87.044 e a prevalência foi de 468 pacientes por milhão de habitantes⁵.

Paralelamente ao aumento da demanda da terapia dialítica, houve importantes avanços técnicos nesta modalidade. O desenvolvimento de máquinas de hemodiálise com vários dispositivos de segurança, filtros biocompatíveis, maior eficácia no tratamento da água, difusão da técnica de prescrição da diálise baseada no modelo da cinética da ureia e avanço no manejo clínico-terapêutico dos pacientes proporcionaram melhora na morbidade e mortalidade da população em diálise^{7,8,9}. No entanto, mesmo com toda a evolução científica, estes pacientes apresentam mortalidade extremamente elevada, atingindo índices de 10 a 30 vezes maiores que na população geral, pareada por idade e sexo¹.

1.3. Mortalidade na doença renal crônica dialítica

Nos EUA, o registro *United States Renal Data System (USRDS)* é responsável por publicar, anualmente, informações relevantes referentes à população com DRC. Em sua última edição, com dados coletados até 2008, a taxa de mortalidade dos pacientes em diálise foi de 210 casos por mil pacientes/diálise/ano². Estudos prévios demonstram taxas de mortalidade semelhantes, corroborando o prognóstico reservado nessa população^{10,11}. No Brasil, a taxa de mortalidade foi de 152 casos por mil pacientes em diálise no ano de 2008, mas acredita-se que estes dados estejam subestimados devido à precariedade do sistema de informação em saúde⁵.

Nesta última publicação do *USRDS*, as principais causas de morte na população com DRC em diálise foram atribuídas a ECV (42,5%), infecções (11,8%), retirada da terapia dialítica (9%) e doenças malignas (3,7%)².

Até recentemente, acreditava-se que a doença coronária seria a principal responsável pelos ECV fatais ocorridos nos pacientes em diálise. No entanto, as publicações do estudo *German Diabetes and Dialysis – 4D* e o registro *USRDS* demonstram que o infarto agudo do miocárdio (IAM) é responsável por menos de 15% da mortalidade cardiovascular (5,3% da mortalidade total)^{2,12,13}.

A principal responsável pelos ECV fatais nos pacientes em diálise é a MSC, que corresponde a 60% da mortalidade cardiovascular e a 26,1% da mortalidade total, sendo normalmente atribuída à ocorrência de EA². Estes dados são semelhantes aos publicados nas edições anteriores do *USRDS* e consistentes com outros estudos –

4D e HEMO^{13,14,15}. Outra importante causa de óbito cardiovascular é a insuficiência cardíaca, responsável por 12% dos ECV fatais (5,2% da mortalidade total)².

1.4. Papel da morte súbita cardíaca na doença renal crônica dialítica

A real incidência de MSC na população geral ainda é desconhecida. As estimativas norte-americanas variam de 200.000 a 450.000 mortes cardíacas súbitas por ano. A maioria destes dados é baseada em estudos retrospectivos por meio de análise de atestados de óbitos, utilizando metodologia e critérios de classificação heterogêneos. Nesse sentido, um dos problemas tem sido relacionado a não uniformidade do conceito de MSC, no que tange à questão temporal decorrente entre o início dos sintomas e o evento fatal^{16,17}.

A MSC é responsável por aproximadamente 50% da mortalidade cardiovascular na população geral e por cerca de 60% nos pacientes em terapia dialítica^{2,16,18}. Em ambos os cenários, atribui-se aos mecanismos arritmogênicos, sobretudo as taquiarritmias ventriculares malignas, a responsabilidade pelos desfechos fatais^{2,10,11,18}. Nos pacientes em diálise, mecanismos cardiovasculares e não cardíacos podem estar envolvidos e, a despeito dos avanços nas pesquisas científicas, o diagnóstico etiológico da MSC é ainda um grande desafio^{2,11,19,20,21,22,23}. Neste contexto, os EA parecem ter um papel fundamental^{2, 10,11}.

A relação entre EA e MSC é bem conhecida, e uma das explicações mais aceitas tem sido o modelo biológico proposto por Myerburg *et al*²⁴. Neste, uma complexa interação entre as alterações cardíacas estruturais (substrato anatômico

anormal – decorrente de fibrose, cicatriz de tecido isquêmico, hipertrofia ventricular e processos inflamatórios) e a ocorrência de alterações funcionais (distúrbios transitórios) pode promover alterações na estabilidade elétrica do miocárdio permitindo a ocorrência de extrassístoles ventriculares. Estas, por sua vez, podem ser gatilhos para a ocorrência de arritmias malignas, que em ambientes propícios podem se perpetuar e desencadear o evento fatal (Figura 2).

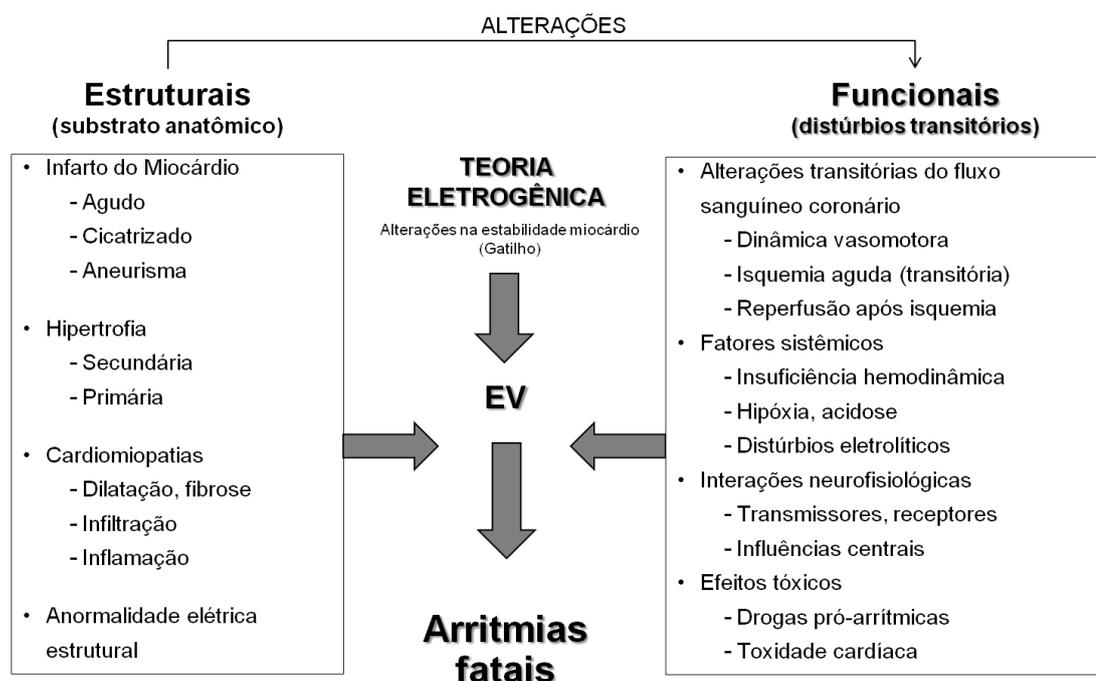


Figura 2 – Modelo biológico proposto por Myerburg, que explica a complexa interação entre os mecanismos que desencadeiam EA e a morte súbita cardíaca. Adaptado de Meyburg *et al*²⁴. A biological approach to sudden cardiac death: structure, function and cause. *Am J Cardiol.* 1989;63:1512-6. Legenda: EV: extrassístoles ventriculares

A cascata fisiopatológica de EA que culmina com a MSC, geralmente tem início com a ocorrência de taquicardia ventricular sustentada (TVS), que se degenera para fibrilação ventricular (FV) e culmina em assistolia. Bradiarritmias e a

dissociação eletromecânica podem ser encontradas como evento elétrico primário, principalmente em paciente com insuficiência cardíaca (IC) avançada. Outras possibilidades são a TV polimórfica e a *Torsade de Pointes*, que estão associadas às canalopatias ou anormalidades cardíacas adquiridas, e em menor frequência à presença de feixes acessórios e fibrilação atrial (FA) entre outras¹⁸.

1.5. Fatores de risco associados à morte súbita cardíaca na população dialítica

A população em terapia dialítica apresenta elevada prevalência de fatores de risco reconhecidos para MSC. Além dos ditos tradicionais: HAS, DM, dislipidemia e doença arterial coronariana (DAC), apresentam adicionalmente outros fatores, ditos não tradicionais, que elevam sobremaneira o risco de MSC e conferem peculiaridade a esta população. Dentre os últimos destacam-se a exposição crônica à uremia, a própria terapia de diálise, distúrbios eletrolíticos, instabilidade fluido-hemodinâmica, elevada prevalência de alterações cardíacas estruturais (hipertrofia do ventrículo esquerdo, disfunção sistólica e diastólica, presença de calcificação e fibrose cardíaca), alterações autonômicas, aterosclerose prematura e isquemia miocárdica^{10,11,19,20,23,25}. A conjunção destes fatores de risco pode criar o ambiente propício para a ocorrência de EA, determinado pela presença de substrato anatômico arritmogênico e a elevada prevalência de fatores disparadores (distúrbios funcionais)^{17, 23, 24,26}.

Nesse sentido, o substrato anatômico arritmogênico pode ser representado por diversas condições. A mais frequente é a hipertrofia ventricular, presente em 75% dos pacientes em diálise, um importante preditor de mortalidade e ocorrência de EA^{17,27,28,29}. Além disso, a fibrose miocárdica e o remodelamento cardíaco com dilatação intracavitária e alterações de contratilidade são fatores estruturais importantes na base eletrofisiológica das arritmias^{10,19,20,30}.

No que diz respeito aos fatores disparadores, geralmente são representados por eventos isquêmicos e extrassístoles ventriculares, que em zona de bloqueio unidirecional e condução lenta (substrato anatômico), podem deflagrar os EA por mecanismo de reentrada¹⁶. Diversos fatores podem desencadear os eventos disparadores: alterações hemodinâmicas agudas (oscilações decorrentes da diálise) ou crônicas (sobrecarga pressórica e volêmica), distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-base, isquemia miocárdica, disfunção endotelial, alterações do sistema nervoso autônomo e renina-angiotensina-aldosterona, inflamação, anemia, hiperparatireoidismo e terapia medicamentosa inadequada (digital)^{10,11,19-21, 31,32}.

É justamente essa elevada prevalência de alterações estruturais e funcionais que pode tornar a população com doença renal crônica em terapia dialítica especialmente vulnerável à ocorrência de EA e MSC (Figura 3)^{17,24}.

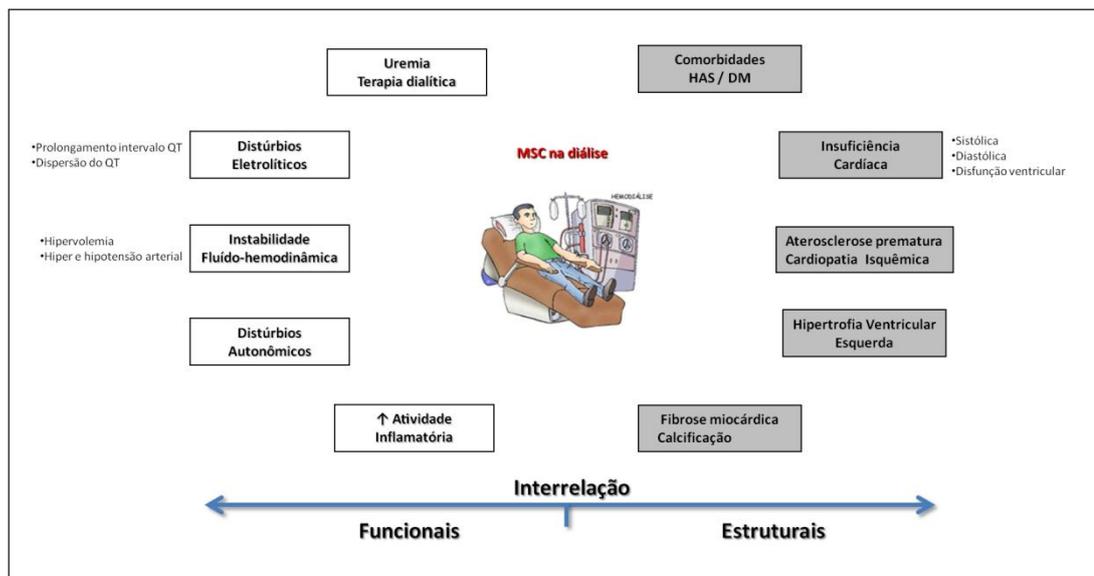


Figura 3 – Associação de fatores funcionais e estruturais que possivelmente estão envolvidos na complexa base eletrofisiológica de ocorrência de EA e morte súbita cardíaca na população em diálise. Adaptado de Kanbay M *et al.*¹⁷. Sudden death in hemodialysis: an update. *Blood Purif.* 2010;30:135-45. Legenda: DM: *diabetes mellitus*; HAS: hipertensão arterial sistêmica; MSC: morte súbita cardíaca; ↑: elevada

Neste contexto, a identificação de preditores clínicos e funcionais que possam discriminar com adequada acurácia os pacientes com maior risco de MSC tem sido constantemente almejada. A presença de disfunção ventricular esquerda, apontada como o melhor parâmetro isolado para discriminar o alto risco de MSC, principalmente em pacientes isquêmicos, é pouco prevalente (~15%) nos pacientes em diálise, o que limita o seu caráter estratificador^{10,33}. Outros métodos de estratificação já foram estudados: eletrocardiograma de alta resolução (ECG-AR)^{34,35}, duração e dispersão do intervalo QT^{36,37,38}, variabilidade da frequência cardíaca ao *Holter* de 24 horas (*Holter* 24h)³⁹, mas ainda carecem de evidências científicas mais robustas.

Esta lacuna na estratificação de risco eficiente para MSC tem estimulado a comunidade científica na busca de marcadores mais específicos^{23,30,32,40,41}. É nesse sentido que se tem reacendido o papel dos EA, não só como possível preditor de eventos fatais, mas também como fator etiológico imediatamente responsável pela MSC.

A compreensão deste processo fisiopatológico é fundamental, pois possibilita o desenvolvimento de intervenções específicas com fins de minimizar as elevadas taxas de MSC nesta população.

1.6. Eventos arrítmicos na população com doença renal crônica dialítica

O desafio de elucidar o comportamento, a importância prognóstica dos EA nos pacientes em diálise crônica e a associação com a MSC têm atravessado décadas, e ainda permanecem atuais.

De modo geral, esta população apresenta grande diversidade de alterações eletrocardiográficas na prática clínica^{31,32}. É surpreendente, e não raro, a escassez de sintomas associados, contrastando com variados e complexos distúrbios do ritmo cardíaco, os quais, por sua vez, têm sido considerados precursores de ECV súbitos^{10, 11, 31,32}.

Estudos prévios que abordaram a incidência e prevalência de EA na população em diálise demonstraram ampla faixa de detecção. A taxa de ectopias ventriculares acometeu entre 33 e 86% dos pacientes. Arritmias ventriculares complexas foram menos prevalentes; enquanto em um estudo não foram

diagnosticadas, em outros foram registradas em até 66% dos pacientes. Esta ampla faixa de detecção se deve a vários fatores: heterogeneidade nos critérios de seleção, nos períodos de seguimento e nas definições utilizadas de EA, além de diversas metodologias empregadas com acurácias diferentes para diagnóstico dos EA: eletrocardiograma convencional (ECG), telemetria nas sessões de diálise, teste ergométrico e *Holter* 24h^{31, 32, 41,42, 43,44, 45}.

Os primeiros relatos que avaliaram a ocorrência de EA nos pacientes em diálise datam das décadas de 1950 e 1960. Nestes, pesquisadores reportaram a presença de arritmias atriais e ventriculares em pacientes com doença renal crônica ou aguda nos traçados eletrocardiográficos durante sessões de hemodiálise, e demonstraram a associação entre a ocorrência de EA e o uso de digoxina^{44,46}. Mais tarde, já em 1978, Avram *et al.*⁴⁵ demonstraram que arritmias ventriculares foram diagnosticadas em mais da metade de pacientes em diálise monitorados por 24h e que não houve associação entre ocorrência destes EA e os períodos pré, inter ou pós-diálise.

Os primeiros estudos com a utilização de monitorização cardíaca com sistema *Holter* 24h na população em diálise surgiram ao final da década de 1970^{42-44,47}. De modo geral, demonstraram que arritmias supraventriculares foram infrequentes e não apresentaram relevância clínica; à exceção de um paciente que apresentou taquicardia supraventricular durante episódio de pericardite⁴³. As arritmias ventriculares foram detectadas mais frequentemente, com taxas entre 33 e 76%. Em sua maioria, as arritmias ventriculares eram de baixa complexidade (extrassístoles ventriculares). No entanto, Blumberg *et al.*⁴³, apesar da pequena casuística, demonstraram que 18% dos pacientes em diálise apresentaram arritmias

ventriculares potencialmente graves. Os principais fatores associados à presença de arritmias ventriculares foram: hipocalcemia pós-hemodiálise ($<3,3$ mEq/l)⁴², baixa concentração de potássio no dialisato⁴⁴, uso de digoxina⁴²⁻⁴⁴, presença de hipertrofia ventricular ao ecocardiograma⁴⁴, cardiopatia pré-existente⁴³, a elevação do paratormônio total e a porção C terminal⁴⁷ e hipertensão arterial sistólica ao fim da diálise⁴⁷. Na mesma época, Malone *et al.*⁴⁸ apresentaram resultados nos quais 66% dos pacientes do estudo apresentavam arritmia ventricular complexa, definidas como ≥ 3 pela classificação de Lown⁴⁹.

A associação entre diálise e a ocorrência de EA sempre foi controversa, visto a existência de estudos com resultados contraditórios. A diálise parece exercer dois efeitos: em alguns pacientes parece ter papel potencializador para EA, com intensificação após o início das sessões e duração até 5 h após o término^{43,44}; enquanto que em outros, a diálise não interfere no comportamento arritmogênico⁵⁰. Wizemann *et al.*⁵¹, em avaliação de 18 pacientes, sendo oito com DAC confirmada angiograficamente e nenhum paciente em uso de digital, concluíram que a terapia dialítica não aumentava a incidência de arritmias ventriculares. Neste estudo, os EA foram dependentes primariamente da presença de DAC.

Em 1988, pesquisadores de um grupo italiano⁵² publicaram estudo multicêntrico randomizado com 127 pacientes em hemodiálise e submetidos à avaliação arritmogênica com *Holter* 24h. As arritmias ventriculares foram detectadas em 76% dos pacientes, sendo que 21% foram diagnosticadas como 4A ou B, segundo a classificação de Lown⁴⁹, e 29% apresentavam ≥ 2 extrassístoles ventriculares por hora. Ademais, documentou-se o efeito arritmogênico das sessões de hemodiálise, particularmente nos pacientes que já apresentavam arritmias ventriculares complexas

e frequentes antes das sessões. Mais tarde, em seguimento de 3 anos dessa população, Sforzini *et al.*⁵³ evidenciaram mortalidade total de 28%, sendo que aproximadamente 44% destas foram decorrentes de eventos cardiovasculares (MSC 11%) e que, embora as arritmias ventriculares fossem frequentes (incidência de 76%), não se correlacionaram com a mortalidade por todas as causas.

Ainda utilizando o *Holter* 24h para a detecção de EA, num esforço para definir os riscos de MSC na população em diálise, D'Elia *et al.*⁴¹ avaliaram prospectivamente 122 pacientes. Definiu-se *Holter* 24h anormal como a presença de bloqueio atrioventricular (BAV) $\geq 2^\circ$ grau e arritmias ventriculares grau ≥ 3 pela classificação de Lown⁴⁹. Trinta e dois pacientes (26,2%) apresentaram *Holter* 24h anormal. A sobrevida após 12 meses nos pacientes com exame normal e anormal foi, respectivamente, 83% e 44%²⁹.

Achados interessantes, relacionados a alterações eletrocardiográficas em 221 pacientes em hemodiálise crônica, foram demonstrados por Abe *et al.*³¹ após a realização de ECG e *Holter* 24h. Alterações eletrocardiográficas foram registradas em 65% dos pacientes, sendo as mais frequentes: hipertrofia ventricular esquerda (18,5%), hipertrofia ventricular esquerda + isquemia (10%), extrassistolia ventricular (11,8%), isquemia miocárdica (7,2%), extrassistolia supraventricular (6,8%), alterações não específicas do segmento ST (5,9%), bloqueio atrioventricular de 1º grau (5,4%) e FA (5,4%). Nestes foram excluídas bradicardia, taquicardia e arritmia sinusal. Essas alterações foram mais prevalentes em pacientes do sexo masculino, em idade avançada, diabéticos e hipertensos, e diminuíram com o tempo de terapia em diálise. Comparativamente a pacientes com DRC não dialíticos e à população normal (pareadas por idade e sexo), a taxa de alterações ao ECG foi significativamente

maior. Nesta mesma casuística, 72 pacientes com EA identificados pelo ECG ou com dor torácica foram selecionados para avaliação com *Holter* 24h. Os achados mais relevantes foram: ritmo sinusal (97%), FA (3%), extrassistolia supraventricular (94%) e extrassistolia ventricular (86%), sendo que, destas últimas, 35% foram grau >3 na classificação de Lown⁴⁹.

Em 2007, Bozbas *et al.*³² demonstraram prevalência de ectopias ventriculares em 85,1% dos pacientes em diálise, sendo que em 37,2% foram classificadas como arritmias ventriculares complexas (Lown ≥ 3)⁴⁹. Neste mesmo estudo, a taxa de ectopias atriais foi de 56,4% e a de FA foi 16%³².

Em suma, os pacientes com DRC e em terapia dialítica são um grupo de alto risco para a ocorrência de EA, os quais podem ser silenciosos, oligossintomáticos e, por vezes, precursores de eventos potencialmente fatais.

Assim, se por um lado a evolução tecnológica permitiu uma verdadeira revolução no tratamento desta população, tanto no que se refere às técnicas dialíticas, como também no tratamento das comorbidades associadas, por outro lado o diagnóstico dos EA continua sendo realizado por métodos tradicionais como o ECG, teste ergométrico ou monitorização com *Holter* 24h, que limitam temporalmente a sua detecção e as correlações clínicas.

É neste cenário que ferramentas diagnósticas inovadoras e com maior acurácia na detecção de EA podem contribuir para elucidar os mecanismos envolvidos na sua gênese e o seu papel na estratificação de risco de MSC na população em diálise.

1.7. Monitor de eventos arrítmicos implantável

A documentação de EA na população em diálise crônica tem sido restrita à monitorização por telemetria nas sessões de hemodiálise, utilização de ECG ou *Holter* 24h, realizados em momentos aleatórios e com duração limitada. Estudos utilizando estratégias de monitorização de EA por tempo prolongado (>96 h) na população em diálise ainda não foram realizados.

O monitor de EA subcutâneo, também conhecido como *looper* implantável, é uma ferramenta diagnóstica padrão para a avaliação de EA, sobretudo em situações que envolvem variação sazonal de substrato ou desencadeantes destes eventos. É um dispositivo cardíaco eletrônico, implantado no subcutâneo e que tem a capacidade de monitorizar continuamente, registrar e armazenar a atividade elétrica cardíaca de forma similar à derivação isolada do ECG (Figura 4).

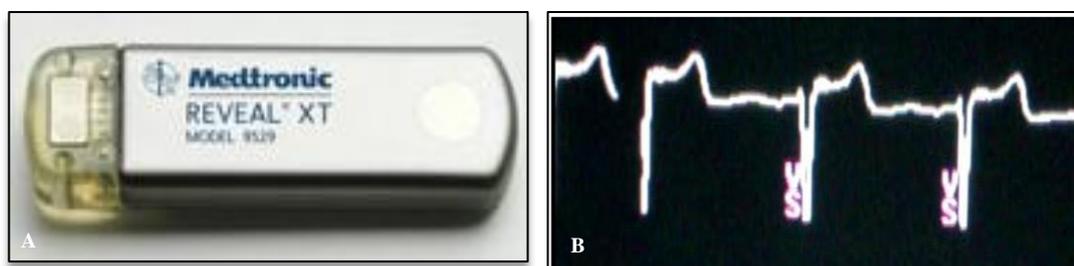


Figura 4 – Demonstração do *looper* implantável (A) e exemplo de registro da atividade elétrica cardíaca (B) – semelhante à derivação isolada de eletrocardiograma convencional

O *looper* implantável tem inúmeras características favoráveis ao diagnóstico de EA: longo período de monitorização (até 36 meses); registro do ritmo cardíaco

iniciado por atuação do paciente na presença de sintomas; função de detecção automática dos EA; aumento na capacidade de armazenamento dos registros (memória); tamanho reduzido do dispositivo e pouca interferência na atividade cotidiana dos pacientes⁵⁴.

Até recentemente, a utilização clínica do *looper* implantável vinha sendo praticamente restrita à avaliação de pacientes com quadro de síncope de origem inexplicada ou de palpitações não documentadas^{55,56,57,58,59}.

Em 2009, um grupo de pesquisadores compilou os estudos mais importantes e publicou um documento com as principais aplicações do *looper* implantável⁵⁴.

Esse dispositivo também tem sido útil no monitoramento da FA recorrente pós-ablação por radiofrequência e na estratificação de risco de EA em pacientes isquêmicos com disfunção ventricular^{60,61,62}. Em relação à estratificação de risco, isso foi demonstrado pelo estudo CARISMA⁶², que avaliou a incidência e significância prognóstica dos EA detectados pelo *looper* implantável em 297 pacientes com disfunção ventricular grave (FEVE $\leq 40\%$) pós-IAM. Após 2 anos de seguimento, foram documentados EA em 46% dos pacientes e taxa de mortalidade de 12%. Os principais achados foram: elevada incidência de BAV de alto grau (9,8%); a sua associação preditora com mortalidade cardíaca ($p < 0,001$) e com mortalidade total ($p < 0,001$); e a definição de bradicardia sinusal como preditor de mortalidade cardíaca ($p < 0,012$).

Esses achados sugerem que o *looper* implantável também possa ser útil na estratificação de risco de MSC na população em terapia dialítica. Isso porque, essa inovadora metodologia, dotada de prolongado e inigualável período de monitorização eletrocardiográfica em relação aos métodos convencionais, cria um

cenário ideal para a avaliação de pacientes renais crônicos com alterações metabólicas sazonais e intermitentes, reconhecidos fatores desencadeantes para a ocorrência de EA.

Tendo em vista essas perspectivas e da absoluta falta de evidências científicas sobre o papel do *looper* implantável na avaliação da população dialítica, foi planejado esse estudo.

2. Objetivos

2.1. Primário

Avaliar a taxa de ocorrência dos EA em pacientes com doença renal crônica avançada, em hemodiálise e candidatos a transplante renal, por meio da monitorização eletrocardiográfica de longa duração com *looper* implantável.

2.2. Secundários

- Identificar variáveis clínicas, laboratoriais e terapêuticas associadas à ocorrência dos EA;
- Estabelecer a significância prognóstica dos EA na mortalidade súbita e por todas as causas;
- Avaliar a eficiência do *looper* implantável, considerando a capacidade de esclarecer a participação dos EA na mortalidade súbita e a taxa de complicações;
- Avaliar a influência da terapia de hemodiálise na ocorrência de EA.

3. Métodos

3.1. Tipo de estudo e população

Foi realizado um estudo clínico observacional, descritivo, prospectivo e aberto na Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca Artificial do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). No período de março a dezembro de 2009, foram incluídos cem pacientes consecutivos com DRC avançada em hemodiálise e candidatos a transplante renal em seguimento no ambulatório da Unidade Clínica de Hipertensão Arterial do Instituto do Coração (InCor). Os pacientes foram encaminhados pela Unidade de Transplante Renal da Divisão de Urologia do HC-FMUSP para determinação do risco cardiovascular pré-transplante renal na Unidade Clínica de Hipertensão Arterial.

Todos os pacientes selecionados assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B). Todos realizavam hemodiálise, com periodicidade de três vezes por semana e duração de 4 h cada sessão, em centros de diálise na rede pública de saúde, da região metropolitana de São Paulo.

3.1.1. Critérios de inclusão

Foram incluídos os pacientes com os seguintes critérios:

- Terapia de substituição renal por hemodiálise crônica
- Alto risco cardiovascular pré-transplante renal de acordo com critérios da

*American Society of Transplantation (AST)*⁶³, definidos pela presença de um dos seguintes fatores:

- Idade ≥ 50 anos ou
- DM ou
- Doença cardiovascular manifesta (IAM, angina, acidente vascular

cerebral, disfunção ventricular ou aterosclerose extracardíaca)

- Intervalo máximo de 2 anos entre avaliação cardiovascular pré-operatória inicial e inclusão no estudo.

3.1.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes com idade < 20 anos, gestantes, amplitude de onda R pré-implante $\leq 0,5$ mV (determinada pelo *Vector Check*), portadores ou com indicação de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (marca-passo, ressincronizador cardíaco ou cardiodesfibrilador implantável), transplante renal prévio, intervenção cardiovascular programada (angioplastia coronária, cirurgia cardíaca) previamente à inclusão no estudo, ECV < 1 mês da inclusão (síndrome coronária aguda, insuficiência cardíaca descompensada, eventos vasculares cerebrais,

tromboembolismo pulmonar, doença vascular periférica), doença infecciosa ou inflamatória aguda, distúrbios emocionais ou psicológicos graves e expectativa de vida inferior ao seguimento planejado.

Os pacientes selecionados para o estudo foram submetidos à avaliação clínica protocolar, e posteriormente, ao procedimento cirúrgico com *looper* implantável, conforme delineamento representado na Figura 5.

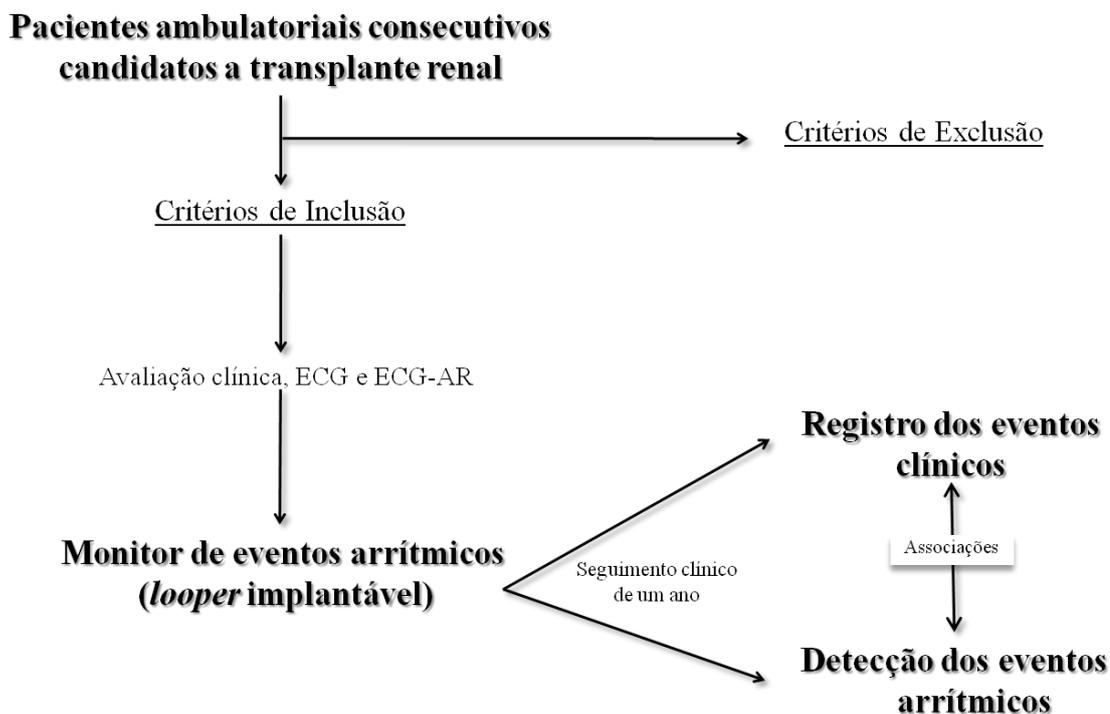


Figura 5 – Delineamento do estudo. Os pacientes com doença renal crônica avançada em hemodiálise que apresentaram os critérios de elegibilidade para o estudo foram submetidos à avaliação clínica, eletrocardiográfica e implante do dispositivo (*looper* implantável) com objetivo de detecção de eventos arrítmicos e associação com eventos clínicos. Legenda: ECG=eletrocardiograma convencional; ECG-AR = eletrocardiograma de alta resolução

3.2. Protocolo de avaliação clínica

Os pacientes selecionados para o estudo foram submetidos à avaliação cardiológica padronizada, que consistia em anamnese, exame físico, revisão de prontuário médico e preenchimento de ficha clínica antes da liberação para procedimento cirúrgico do *looper* implantável. Foram pesquisados, classificados e armazenados prospectivamente os parâmetros clínicos e epidemiológicos da avaliação inicial e do seguimento ambulatorial.

3.2.1. Dados clínicos e epidemiológicos

Neste estudo, foram considerados relevantes os dados clínicos e epidemiológicos a seguir:

- Idade
- Gênero
- Hipertensão arterial sistêmica

Em todas as consultas ambulatoriais durante o seguimento clínico, a pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) foram medidas no membro superior do lado contralateral da fístula arteriovenosa com esfigmomanômetro aneróide, após 5 min de repouso, na posição sentada, pernas descruzadas e consideradas respectivamente as fases I e V de sons de *Korotkoff* como PAS e PAD. O diagnóstico prévio ou atual de HAS foi baseado nas atuais diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e de acordo com os seguintes critérios: valores de

PAS ≥ 140 mm Hg e/ou PAD ≥ 90 mm Hg ou uso de medicação anti-hipertensiva com diagnóstico prévio de HAS⁶⁴.

- *Diabetes mellitus*

O diagnóstico de DM foi feito através de exames laboratoriais, revisão do prontuário médico e informações obtidas do paciente. Os critérios laboratoriais utilizados no diagnóstico foram: duas dosagens de glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl ou glicemia ≥ 200 mg/dl após 2 h de sobrecarga com 75 g de glicose ou sinais e sintomas de hiperglicemia e glicemia ≥ 200 mg/dl ou uso de hipoglicemiante oral e/ou insulina⁶⁵.

- Dislipidemia

Foram considerados dislipidêmicos os pacientes cujos exames laboratoriais ou revisão do prontuário médico apresentaram nível sérico de triglicerídeos ≥ 200 mg/dl ou colesterol total > 240 mg/dl ou LDL colesterol > 130 mg/dl⁶⁶.

- Obesidade

Pacientes com índice de massa corpórea ≥ 30 kg/m²⁶⁷.

- Tabagismo

Foram considerados tabagistas os pacientes que referiram uso regular de tabaco no último mês antes da inclusão no estudo.

- Doença arterial coronariana

Os pacientes que apresentaram pelo menos uma estenose ≥ 50 % em ramo coronário epicárdico foram considerados portadores de DAC. Os exames de cinecoronariografias foram solicitados exclusivamente a critério da equipe que presta assistência ambulatorial ao paciente.

- Angina

Caracterizada por dor ou desconforto retroesternal, habitualmente com duração <20 min, podendo ser desencadeada em repouso, pelo exercício físico, *stress* emocional ou nas sessões de diálise, associada ou não a alterações eletrocardiográficas e alívio em repouso, nitrato sublingual ou interrupção da diálise.

- Infarto do miocárdio

História de infarto do miocárdio comprovada por meio de registros médicos, sintomas isquêmicos (dor típica/desconforto respiratório), presença de alterações eletrocardiográficas indicativas de lesão miocárdica ou de alterações laboratoriais, de perfusão ou de contração segmentar do miocárdio.

- Insuficiência cardíaca

Presença de sintomas ou sinais clínicos de congestão pulmonar de magnitude suficiente para limitar de forma incapacitante a realização de atividades físicas⁶⁸.

- Acidente vascular encefálico (AVE)

Presença de déficit neurológico focal ou global, de aparecimento súbito ou progressivo, reversível ou não, mas com duração >24 h ou levando à morte; não associado a traumatismo encefálico ou distúrbios metabólicos e com confirmação radiológica, ou o diagnóstico realizado por neurologista.

- Insuficiência vascular periférica (IVP)

Caracterizou-se pela ausência de pulsos periféricos ao exame clínico, diagnóstico de claudicação intermitente, síndrome vascular aguda, intervenção vascular, história de amputação ou diagnóstico estabelecido por cirurgião vascular.

- Terapia medicamentosa

Foram avaliados os dados referentes ao uso e dosagem das medicações: inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), betabloqueadores, hipolipemiantes, ácido acetilsalicílico, antiarrítmicos e anticoagulantes orais. As medicações de uso habitual nas sessões de hemodiálise foram registradas.

- Tempo de terapia em hemodiálise

Intervalo de tempo (meses) decorrido entre o início da terapia de hemodiálise e a data da última avaliação clínica.

3.3. Protocolo de exames complementares

O protocolo de avaliação de risco cardiovascular pré-transplante renal utilizado na Unidade de Hipertensão Arterial do Instituto do Coração (InCor) inclui exames laboratoriais, ECG, ecocardiograma bidimensional, cintilografia miocárdica e, por vezes, cinecoronariografia invasiva. À exceção do ECG e ECG-AR, que apresentaram rotina diferenciada de execução, os demais exames foram realizados de acordo com a solicitação daquele serviço.

3.3.1. Eletrocardiograma convencional

O ECG foi realizado antes da primeira sessão de hemodiálise semanal, normalmente às segundas-feiras. A interpretação e análise dos traçados foram feitas

pelo Serviço de Eletrocardiologia do Instituto do Coração (InCor) de acordo com normativas da SBC⁶⁹.

Os parâmetros avaliados pelo ECG foram: determinação do ritmo e presença de bloqueios atrioventriculares ou intraventriculares; frequência cardíaca (FC), duração e morfologia da onda P e do QRS (aferição manual e eletrônica automática); duração dos intervalos PR, QT e QT corrigido (fórmula de Bazet); dispersão (diferença entre mínima e máxima duração) dos intervalos QT e QTc e sobrecargas atrial e ventricular. Foram definidos os seguintes valores: distúrbio de condução intraventricular = duração do QRS ≥ 120 ms; QT prolongado = duração do intervalo QT corrigido >450 ms (homens) e >470 ms (mulheres); dispersão do QT prolongada = ≥ 60 ms.

3.3.2. Eletrocardiograma de alta resolução

Exame não invasivo, que utiliza três derivações simultâneas na detecção anormal do potencial elétrico tardio, os quais normalmente são implicados na presença de substrato para ocorrência de arritmias ventriculares. O exame foi realizado no mesmo dia do ECG e analisado pelo Serviço de Eletrocardiologia do Instituto do Coração (InCor).

3.3.3. Ecocardiograma transtorácico

Os pacientes foram submetidos à avaliação ecocardiográfica conforme a rotina ambulatorial da Unidade de Hipertensão. A análise e aferição dos parâmetros cardíacos foram realizadas segundo as recomendações do Serviço de Ecocardiografia do Instituto do Coração (InCor) e da SBC⁷⁰. Neste estudo, foram utilizados os seguintes parâmetros avaliados: volume sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo (VE), diâmetro do átrio esquerdo, diâmetro sistólico e diastólico final do VE, fração de ejeção VE (FEVE), índice de massa cardíaca, presença e grau de disfunção diastólica, alterações de contratilidade segmentar e alterações do ventrículo direito (dilatação/hipocontratilidade). De acordo com os resultados ecocardiográficos, os pacientes foram classificados com dilatação do VE: diâmetro diastólico >55 mm ou sistólico >39 mm/33 mm (homens/mulheres); disfunção sistólica VE: FEVE ≤50%; hipertrofia ventricular esquerda (HVE): índice de massa cardíaca >115 g/m² (homens) e >95 g/m² (mulheres).

3.3.4. Cintilografia de perfusão miocárdica

Os exames de cintilografia de perfusão miocárdica foram realizados no serviço de Medicina Nuclear do Instituto do Coração (InCor) e os resultados foram considerados: normais; isquêmicos – na presença de defeitos reversíveis (hipoperfusão transitória) ou alterados – na presença de defeitos fixos na perfusão

miocárdica, disfunção ventricular ou alterações de contratilidade segmentar do miocárdio.

3.3.5. Tratamento nefrológico

A terapia nefrologia foi mantida de acordo com as necessidades individuais dos pacientes e a critério da equipe responsável nos centros de hemodiálise. Neste estudo, não foram contemplados os aspectos técnicos da hemodiálise, como a composição e as características do dialisato.

3.4. Monitorização dos eventos arrítmicos – *looper* implantável

O *looper* implantável é um dispositivo cardíaco eletrônico programável, implantado no subcutâneo e que tem capacidade de monitorizar continuamente, registrar e armazenar a atividade elétrica cardíaca de forma similar à derivação isolada do ECG. Deste modo, é capaz de diagnosticar e registrar a ocorrência dos EA.

O *looper* implantável utilizado no estudo foi o *Reveal[®] XT Insertable Loop Recorder*, produzido pela empresa Medtronic[®] e pertence à geração mais recente destes monitores de eventos. Todos os dispositivos implantados foram fornecidos e custeados, em forma de doação, pela empresa fabricante.

A liberação para utilização clínica e comercialização deste modelo no Brasil foi publicada na página 37 do suplemento do Diário Oficial da União em 26 de janeiro de 2009.

3.4.1. Especificações técnicas e características físicas

Uma das principais características do *looper* implantável é a dimensão reduzida comparativamente aos marca-passos, ressincronizadores e cardio-desfibriladores. As dimensões do *Reveal[®] XT ILR* são: altura de 62 mm, largura de 19 mm e profundidade de 8 mm. O peso é de 15 g e o volume de 9 cm³. O material de contato com o tecido humano é constituído de titânio, poliuretano e silicone. O isolante é de parileno e a bateria de lítio, tendo longevidade estimada de 3 anos. Além disso, diferentemente dos outros dispositivos cardíacos eletrônicos, não apresenta contraindicação na realização de ressonância magnética.

3.4.2. Procedimento cirúrgico – *looper* implantável

Os pacientes incluídos no estudo, concomitantemente ao protocolo clínico de avaliação, realizaram exames pré-operatórios (hemograma e coagulograma) e após confirmação dos resultados, realizaram o agendamento para o implante do dispositivo.

Os procedimentos cirúrgicos foram realizados em ambiente de centro cirúrgico, em dia interdialítico, com anestesia local e sedação endovenosa e sob os cuidados da equipe médica da Unidade Cirúrgica de Estimulação Cardíaca do Instituto do Coração (InCor).

A escolha do local para implante no tórax e a posição do *looper* implantável são fundamentais para uma captação dos sinais cardíacos com maior amplitude. Isso possibilita a detecção adequada dos EA e minimiza interferências na interpretação

dos traçados eletrocardiográficos. Para isso, utiliza-se ferramenta auxiliar denominada *Vector check*, que avalia e determina o melhor local e posição para o implante imediatamente antes do procedimento cirúrgico (Figura 6).

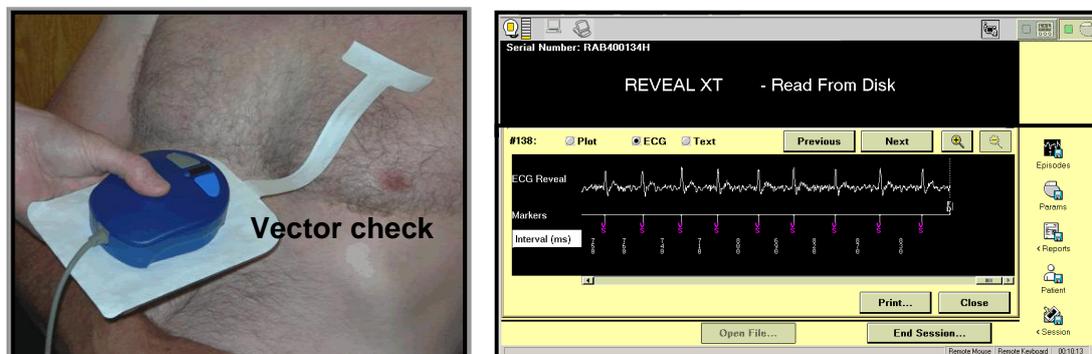


Figura 6 – Ferramenta auxiliar *Vector check*. Utilizada na avaliação pré-operatória do *looper* implantável com o objetivo de determinar o local e a posição ideal do dispositivo na região torácica

A posição do *looper* implantável no tórax foi discriminada tendo o esterno como referência: paralela (angulação de 0°), perpendicular (angulação de 90°) e oblíqua (angulação entre 0° e 90°). Foram selecionados o local e a posição com maior amplitude e estabilidade de onda R. Os critérios mínimos preconizados foram amplitude da onda R $\geq 0,5$ mV e amplitude pico a pico da onda R pelo menos o dobro das amplitudes máximas das ondas P e T. A avaliação dos parâmetros eletrofisiológicos foi realizada por programadores dedicados específicos da empresa fabricante (Medtronic CareLink® 2090).

A remoção do *looper* implantável foi contemplada em caso de desejo do paciente; após o desgaste da bateria ou em caso de óbito.

3.4.3. Descrição do sistema de registro dos eventos arrítmicos

O *looper* implantável monitoriza continuamente a atividade elétrica do coração e analisa os eventos ventriculares, de forma a detectar os episódios arrítmicos. A capacidade de armazenamento dos EA é de 49,5 min e os registros podem ser feitos de dois modos: manual (acionado pelo paciente) e automático (Figura 7).

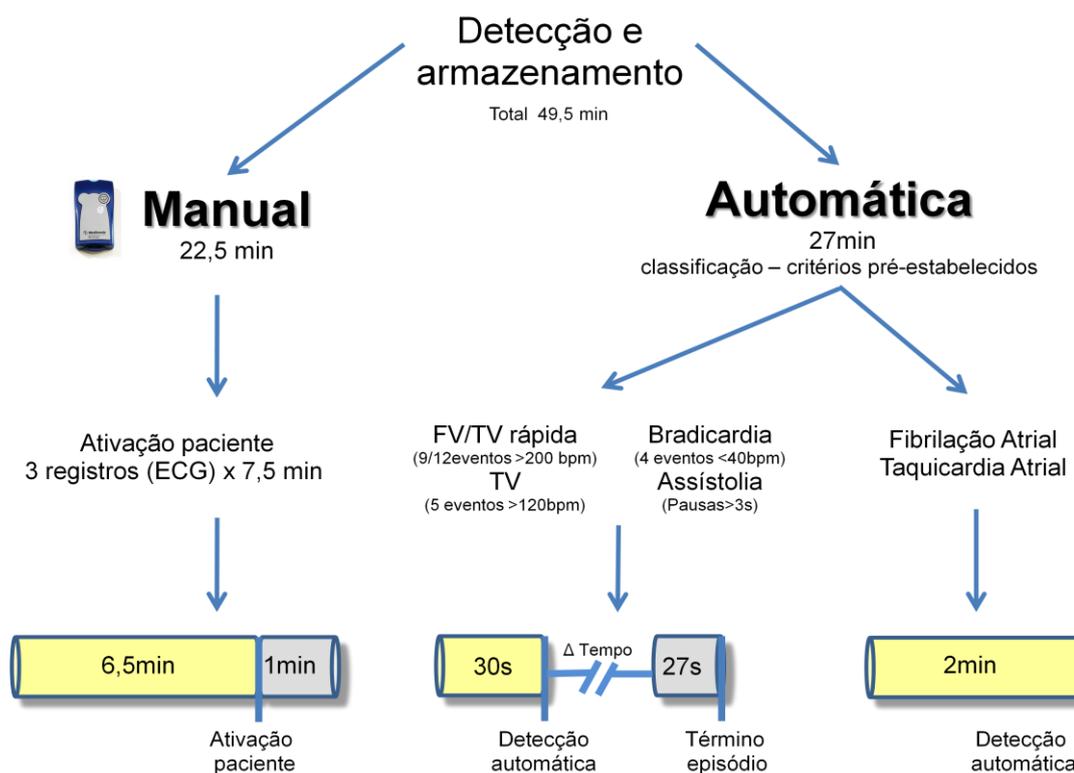


Figura 7 – Descrição dos modos de registro e armazenamento dos eventos cardíacos diagnosticados pelo *looper* implantável. Legenda: bpm = batimentos por minutos; ECG = eletrocardiograma; FV = fibrilação ventricular; TV = taquicardia ventricular; min = minutos; s = segundos; Δ = intervalo

Registro Manual

Os pacientes foram orientados e treinados a um portar dispositivo denominado “Assistente do paciente”, devendo colocá-lo sob o *looper* implantável e acionar o botão de registro de eventos quando apresentassem sintomatologia (Figura 8). Isso permitiu o registro manual da atividade elétrica do coração no momento da manifestação dos sintomas.

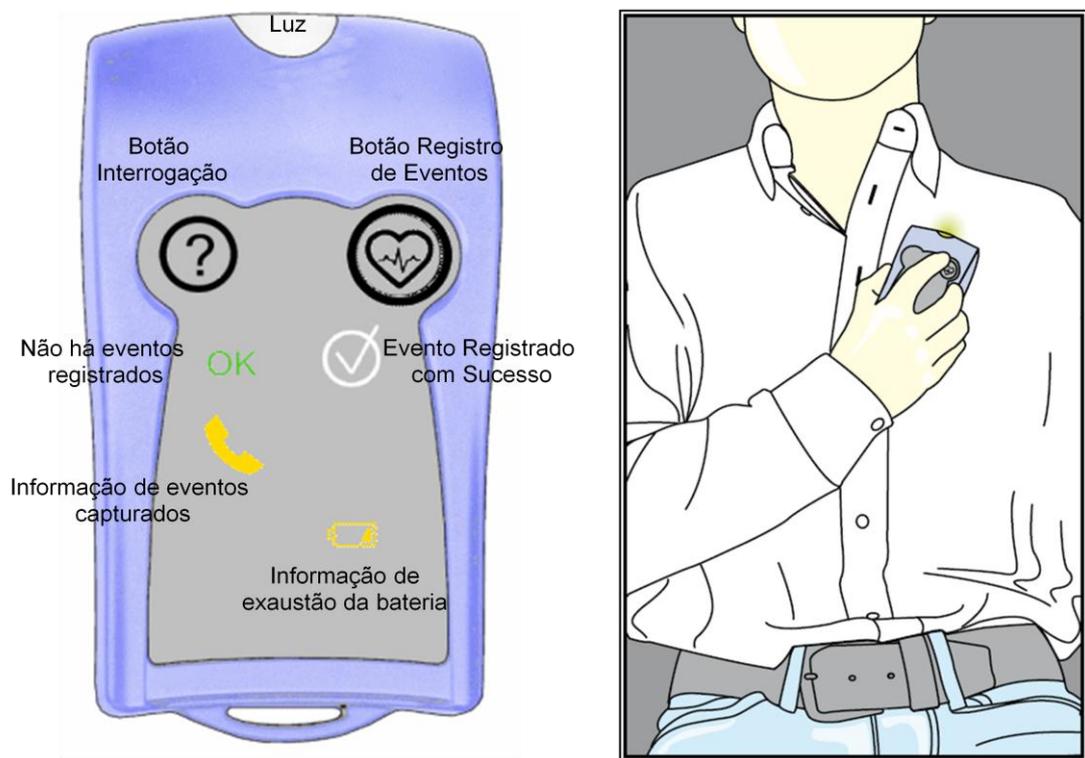


Figura 8 – Ilustração do dispositivo Assistente do paciente e seu modo de utilização para registro manual dos episódios na ocorrência de sintomas

O dispositivo reserva 22,5 min de memória para o registro e armazenamento destes episódios. Cada episódio registrado consiste em 7,5 min de gravação, sendo 6,5 min antes e 1 min após o acionamento do “Assistente do paciente”. Os dados dos episódios mais recentes são armazenados de modo a substituir os mais antigos – sistema *loop memory recorder*.

Os pacientes e familiares foram instruídos a ativar o “Assistente do paciente” quando apresentassem episódios de síncope, pré-síncope, tonturas, palpitações e dor torácica.

Registro Automático

O modo automático registra os EA mais recentes (sistema *loop memory recorder*) e tem capacidade de armazenamento de 27 min.

Os EA são registrados automaticamente na memória do dispositivo de acordo com critérios programáveis pré-definidos, que neste estudo foram:

- Taquiarritmias
 - Taquicardia ventricular (TV) rápida e FV – nove eventos ventriculares, dentre os últimos 12 com FC >200 bpm
 - TV – cinco eventos ventriculares com FC >120 bpm
- Bradiarritmias – quatro eventos ventriculares com FC <40 bpm
- Assistolia - pausas com duração >3 s
- FA e taquiarritmia atrial – detectada pela irregularidade dos eventos ventriculares (variabilidade dos intervalos das ondas R).

O *looper* implantável, no modo de registro automático, armazena o eletrocardiograma subcutâneo dos primeiros 2 min após a detecção de cada episódio de FA e taquicardia atrial; para os demais EA, armazena 30 s antes da detecção e no máximo 27 s antes do término de cada episódio (Figura 7).

No seguimento clínico, foi possível ajustar individualmente os critérios de detecção e sensibilidade para aperfeiçoar o diagnóstico dos EA pelo *looper* implantável.

3.4.4. Seguimento clínico e eletrônico pós-procedimento com o *looper* implantável

O seguimento clínico-eletrônico dos pacientes foi realizado na Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca Artificial do Instituto do Coração (InCor), nos dias interdialíticos, em horários pré-agendados e até completar pelo menos 1 ano. O acompanhamento médico em outras unidades da instituição permaneceu inalterado.

O protocolo das avaliações foi estabelecido de acordo com o seguinte cronograma: a primeira avaliação ocorreu após 15 dias da cirurgia; em seguida, após 2 semanas da avaliação inicial e a partir daí, com retornos a cada 8 semanas até completar 1 ano de seguimento do último paciente incluído. Consultas extras ocorreram na presença de sintomas ou eventos clínicos. Os pacientes que não compareceram nas consultas pré-agendadas, foram contatados no mesmo dia, e nova consulta foi remarcada em até uma semana.

Nas consultas, os pacientes foram submetidos à anamnese, exame físico e avaliação eletrônica do *looper* implantável. Os dados clínicos e da avaliação do dispositivo foram coletados prospectivamente e armazenados em banco de dados específico do estudo. Os EA foram impressos para descrição e armazenados em arquivos digitais.

3.5. Variáveis analisadas

3.5.1. Avaliação e classificação dos eventos arrítmicos detectados pelo *looper* implantável

Os episódios detectados pelo *looper* implantável foram revistos e analisados pelo pesquisador responsável e classificados em grupos específicos de EA, conforme critérios descritos abaixo e adaptados de estudo prévio⁷¹. Sempre que necessário, foram comparados com traçados adquiridos logo no pós-implante do dispositivo, os quais foram registrados em ritmo sinusal e serviram de modelo para a comparação da despolarização atrial e ventricular.

- **Bradiarritmias**

Os EA com FC <40 bpm foram classificados como bradiarritmias. Dentre estes foram discriminados em: 1) pausas >3 s; 2) bradicardia sinusal: quando os episódios documentados permitiram a visualização da despolarização atrial; 3) bradicardia não sinusal: quando os episódios registrados não permitiram visualização

da onda P ou quando foi possível diagnosticar o tipo de bradiarritmia, por exemplo, BAV.

- Taquiarritmias

Os EA com FC >120 bpm foram classificados como taquiarritmias e subdivididos em supraventriculares ou ventriculares. Além disso, nas análises dos traçados armazenados pelo *looper* implantável foram descritos todos os eventos ectópicos registrados.

Deste modo, as arritmias supraventriculares foram discriminadas em: 1) extrassístoles isoladas; 2) taquicardia sinusal: quando os episódios registrados de EA permitiram a visualização da despolarização atrial e o incremento gradativo da FC no gráfico de frequências; 3) taquicardia atrial: quando não foi possível a visualização nítida da onda P, presença de incrementos súbitos na FC, despolarização ventricular semelhante aos traçados registrados em ritmo sinusal e duração do episódio >30 s e 4) taquicardia atrial não sustentada (TANS): taquicardia atrial com duração <30 s.

Para o diagnóstico das arritmias ventriculares, os EA detectados foram comparados com traçados em ritmo sinusal, obtidos após o implante do *looper*. Foram discriminadas em: 1) extrassístoles isoladas: monomórficas ou polimórficas, de acordo com presença de uma ou mais morfologias ventriculares; 2) pareadas monomórficas ou polimórficas; 3) TVNS: quando salva de três ou mais EA ventriculares foram registrados com duração <30 s, podendo ainda ser monomórficas ou polimórficas; 4) TVS: duração da taquicardia ventricular >30 s; 5) Fibrilação ventricular e 6) Complexas: arritmias ventriculares ≥ 3 , pela classificação de Lown⁴⁹.

A classificação de Lown foi idealizada por Lown *et al.*⁴⁹, em 1971, para discriminar o papel das arritmias ventriculares na MSC em pacientes com DAC.

Esta classificação se caracteriza pelos seguintes graus: 0 = ausência de arritmias ventriculares; I = isoladas, raras (<30/h); II = isoladas, frequentes (>30/h); III = isoladas polimórficas; IV A = pareadas; IV B = salvos de TV; V = fenômeno R sobre T. Em nosso estudo, essa classificação foi utilizada para a análise comparativa com dados de estudos prévios que utilizaram *Holter* 24h na população dialítica.

- Fibrilação Atrial

O diagnóstico dos episódios de FA foi registrado por meio de algoritmo automático, com critérios pré-definidos e intrínsecos do próprio dispositivo. Dentre estes, destaca-se a presença de irregularidade dos intervalos RR (variabilidade dos intervalos entre as ondas R), sendo que as diferenças entre os intervalos consecutivos foram plotadas em gráficos de frequências, e então classificadas automaticamente.

3.5.2. Registro dos eventos clínicos fatais e não fatais

Todos os eventos clínicos fatais e não fatais ocorridos durante o seguimento dos pacientes foram confirmados pelo pesquisador responsável, e então e classificados como de origem cardiovascular ou não. Para isso, foram analisadas as informações contidas nos registros médicos institucionais, atestados de óbitos e laudos de necropsias; feito contato com os profissionais de saúde que prestaram assistência aos pacientes e avaliada a descrição narrativa pelos familiares dos eventos que antecederam o óbito. Ainda neste contexto, o *looper* implantável apresentou um papel fundamental. Todos os traçados obtidos pela monitorização cardíaca com o

dispositivo foram utilizados para confirmar ou descartar o envolvimento de mecanismos arritmogênicos na etiologia dos eventos fatais.

Os eventos fatais ocorridos no seguimento foram descritos na totalidade, sob a denominação de morte por todas as causas e posteriormente classificados de acordo com a etiologia e com os mecanismos de morte:

- Morte cardiovascular: quando qualquer doença cardiovascular documentada foi considerada como fator causal. Estas foram divididas em mortes súbitas e não súbitas.

- Morte cardiovascular súbita: morte natural de origem cardíaca, precedida de perda súbita da consciência, que ocorreu inesperadamente dentro de uma hora após o início dos sintomas agudos ou durante o sono. Os pacientes com mortes súbitas de etiologia indefinidas foram considerados cardiovasculares.

- Morte cardiovascular não súbita – morte natural que ocorreu por progressão inexorável da doença cardíaca subjacente ou decorrente de complicações de terapêutica cardiovascular realizada.

- Morte não cardiovascular: óbitos que não apresentaram claramente o envolvimento da doença cardiovascular.

O sistema de classificação de morte para pacientes em hemodiálise descritos no *Hemodialysis Study* foi utilizado como modelo para balizar as descrições dos óbitos^{72,73}.

Os eventos clínicos não fatais foram registrados prospectivamente durante o seguimento dos pacientes e classificados em cardiovasculares e não cardiovasculares. Os pacientes permaneceram em seguimento clínico no estudo mesmo após a ocorrência de qualquer evento não fatal. Todos os eventos considerados relevantes

foram registrados, com ênfase na pesquisa de ocorrência de: angina instável, IAM, edema agudo de pulmão (EAP), hospitalização por IC descompensada, EA com necessidade de intervenção terapêutica, AVE, amputação de membros ou intervenção vascular não eletiva, processos infecciosos, doenças malignas e doenças inflamatórias.

3.6. Descrição da população do estudo

3.6.1. Seleção de pacientes

Para a seleção do tamanho amostral, foram entrevistados 383 pacientes consecutivos provenientes dos ambulatórios da Unidade de Hipertensão Arterial e da Unidade de Coronariopatia Crônica do Instituto do Coração (InCor) do HC-FMUSP durante o período de março a dezembro de 2009. Dentre estes, 46% preencheram os critérios de inclusão. A principal causa de não inclusão no estudo foi o tempo de avaliação inicial >2 anos (98 pacientes). Dentre os 176 pacientes selecionados, outros 76 pacientes foram excluídos. O elevado tempo gasto semanalmente nas sessões de hemodiálise crônica foi o principal motivo para que os pacientes se recusassem a participar do estudo (n=63). Outros seis pacientes realizaram transplante renal ou faleceram enquanto aguardavam a cirurgia com o *looper* implantável. Apenas um paciente foi excluído por inadequação técnica da monitorização com o *looper* implantável. Neste caso, a amplitude onda R pré-implante aferida pelo *Vector Check*

foi $\leq 0,5$ mV e poderia dificultar a detecção dos EA. O fluxograma dessa população avaliada foi demonstrado na Figura 9.

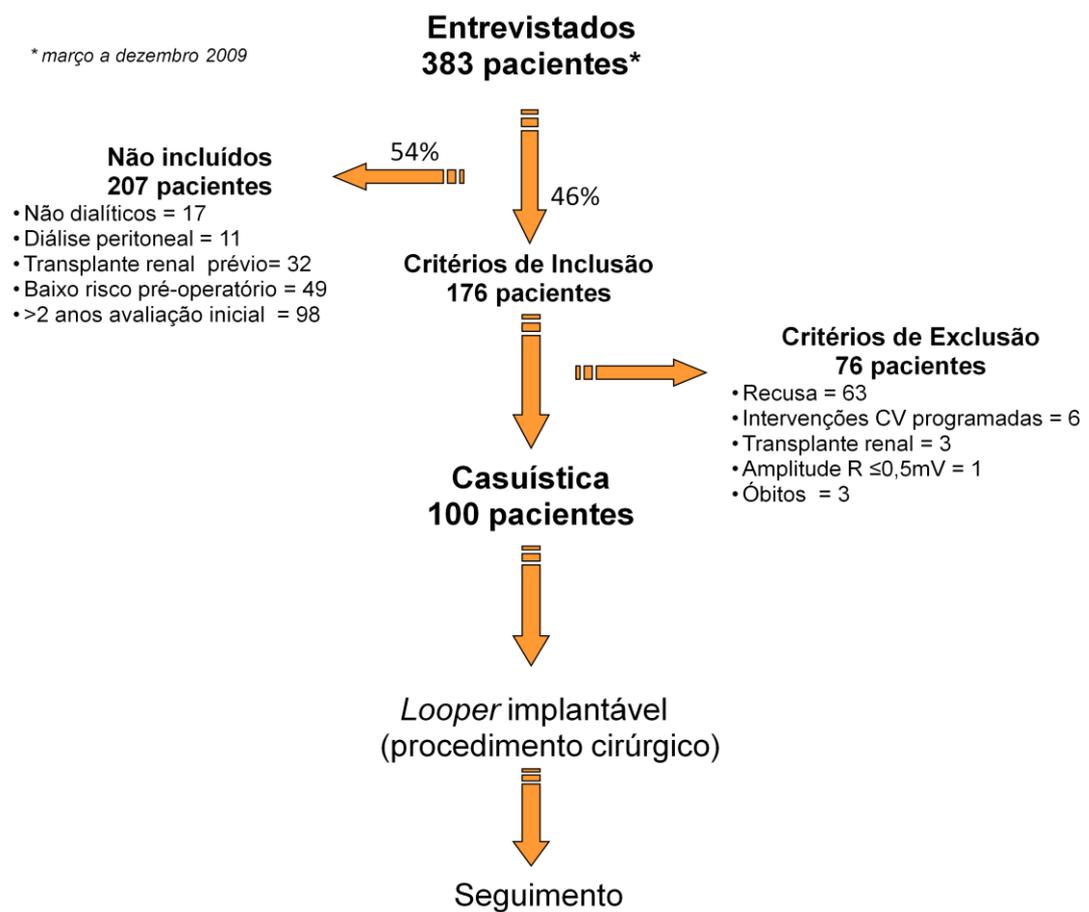
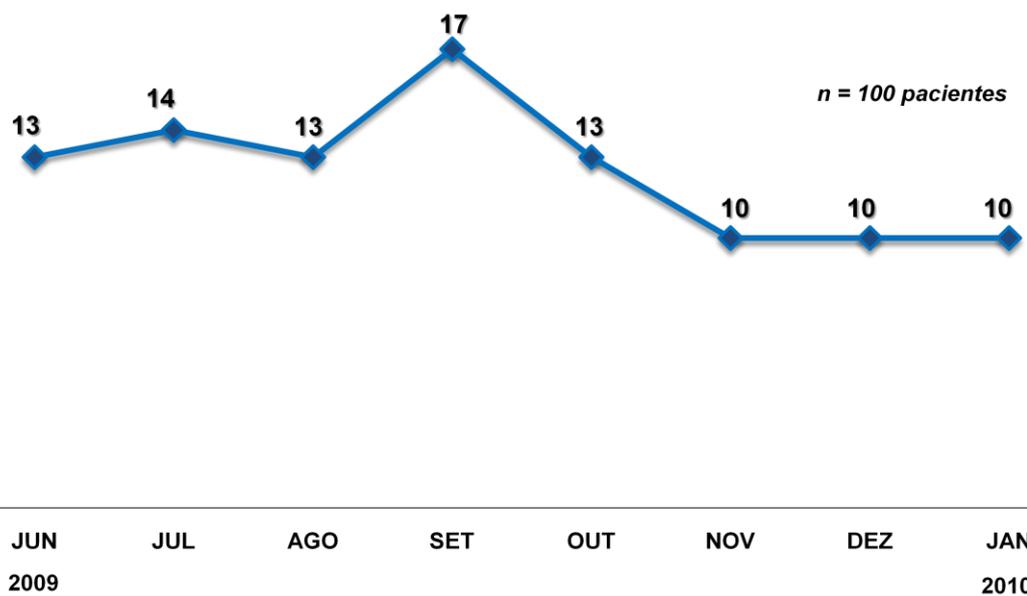


Figura 9 – Fluxograma descritivo da população entrevistada e os fatores que definiram a casuística do estudo. Legenda: CV = cardiovascular

3.6.2. Ritmo dos procedimentos cirúrgicos com *looper* implantável

Os implantes foram realizados no período de 8 meses, sendo o primeiro procedimento em 08/6/2009 e o último em 18/01/2010. A taxa mensal de procedimentos realizados foi demonstrada no Gráfico 1.

Gráfico 1 – Demonstração da taxa mensal de procedimentos cirúrgicos com *looper* implantável durante a inclusão dos pacientes



LEGENDA: n = número

3.6.3. Características da casuística

A população do estudo foi composta por 65 homens e 35 mulheres, com idade média de $59 \pm 8,8$ anos (mediana de 59,1 anos), etnia majoritariamente branca 73% e tempo de hemodiálise de $53,8 \pm 30$ meses. A HAS foi a comorbidade mais prevalente (97%) e apenas 9% dos pacientes eram tabagistas. Betabloqueadores foram as medicações mais administradas e apenas um paciente fazia uso de antiarrítmico (amiodarona). A Tabela 2 demonstrou as características clínicas, demográficas e epidemiológicas da população.

Tabela 2 – Características clínicas, demográficas e epidemiológicas da população do estudo

CARACTERÍSTICAS	N=100
Idade em anos, média ± dp (mediana)	59 ± 8,8 (59,1)
Gênero masculino (%)	65
Etnia (%)	
Branca	73
Afro-brasileira	21
Oriental	6
Hipertensão Arterial Sistêmica (%)	97
<i>Diabetes mellitus</i> (%)	70
Dislipidemia (%)	54
Tabagismo (%)	9
Obesidade (%)	17
Angina (%)	30
IAM prévio (%)	34
DAC (estenose >50%), n=57 (%)	65
Insuficiência cardíaca (%)	27
AVE (%)	13
IVP (%)	55
Tempo hemodiálise em meses, média±dp (mediana)	53,8±30 (48,3)
Terapia medicamentosa (%)	
IECA/BRA	50
Betabloqueadores	84
Antagonistas dos canais de cálcio	31
AAS	84
Estatinas	62
Amiodarona	1
Anticoagulante oral	2

LEGENDA: AAS = ácido acetilsalicílico; AVE = acidente vascular encefálico; BRA = bloqueadores dos receptores de angiotensina; DAC = doença arterial coronariana; dp = desvio-padrão; IAM = infarto agudo do miocárdio; IECA = inibidores da enzima conversora de angiotensina; IVP = insuficiência vascular periférica, N = número de pacientes

Os achados do ECG evidenciaram que 99% dos pacientes estavam em ritmo sinusal e somente um paciente apresentava FA (1%). A FC média foi de $73 \pm 15,2$ bpm. Apenas 8% dos pacientes apresentavam bloqueios intraventriculares (BRD/BRE) e o intervalo QT prolongado foi documentado em 33% da casuística. A detecção do potencial elétrico tardio ao ECG-AR ocorreu somente em 3% dos pacientes.

As características ecocardiográficas mais importantes foram: FEVE $59,5 \pm 10,8\%$, sendo que apenas 21% dos pacientes apresentavam FEVE $\leq 50\%$. A prevalência de disfunção diastólica foi de 78% e a de alteração de contratilidade segmentar foi de 26%. Oitenta e nove pacientes realizaram cintilografia perfusão miocárdica, sendo considerados normais em 62% dos casos e isquêmicos em 11%.

As características eletrocardiográficas e funcionais da população foram descritas na Tabela 3.

Tabela 3 – Características eletrocardiográficas e funcionais da casuística

CARACTERÍSTICAS	RESULTADOS
ECG	
FC (bpm)	73±15,2
Ritmo Sinusal / FA (%)	99 / 1
Intervalo PR (ms)	173,2±24
QRS (ms)	91,4±17,5
Distúrbio de condução (%)	
BAV 1º grau	11
BRD / BRE	4 / 4
Intervalo QT (ms)	402±30,7
Intervalo QTc (ms)	436,4±27,6
Dispersão QT (ms)	39,8±22,6
Dispersão QTc (ms)	43,2±24,8
ECG-AR positivo (%), n=100	3
Ecocardiograma (n=99)	
AE (mm), média±dp	40,6±6,4
SS (mm), média±dp	11,7±2
PP (mm), média±dp	11±1,7
DdVE (mm), média±dp	50,5±6,1
DsVE (mm), média±dp	34±6,6
Dilatação do VE (%)	23
FEVE (%), média±dp	59,5±10,8
FEVE ≤ 50% (%)	21
Índice de massa cardíaca (g/m ²), média±dp	125,2±29,7
Disfunção diastólica (%)	78
Alterações segmentares (%)	26
Alterações ventrículo direito (%)	6
Cintilografia Miocárdica (n=89)	
Normal (%)	62
Alterada (%)	27
Isquêmica (%)	11

LEGENDA: AE = átrio esquerdo; BAV = bloqueio atrioventricular; BRD = bloqueio de ramo direito; BRE = bloqueio de ramo esquerdo; DdVE = diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DsVE = diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; ECG = eletrocardiograma convencional; ECG-AR = eletrocardiograma de alta resolução; FA = fibrilação atrial; FC = frequência cardíaca; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PP = parede posterior; SS = septo interventricular

3.7. Considerações éticas

O estudo foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração (InCor) – HC-FMUSP, sob o Protocolo SDC 3202/08/118 e foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em sessão de 18/02/2009, sob protocolo de pesquisa nº1099/08. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi igualmente aprovado nesta mesma sessão (Anexo B).

Todos os pacientes selecionados foram informados a respeito dos princípios e objetivos do estudo e receberam explicação sobre potenciais vantagens e desvantagens da participação previamente à assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Ademais, foi facultada aos pacientes a saída antecipada do estudo sem nenhuma consequência ou prejuízo em seus cuidados médicos subsequentes.

É importante ressaltar que não houve interferência do fabricante do *looper* implantável em qualquer fase do estudo: delineamento, coleta e tabulação dos dados, análise e descrição dos resultados.

3.8. Análise Estatística

O tamanho da amostra do estudo foi calculado estimando-se taxa de 40% de diagnóstico de arritmias ventriculares complexas, conforme estudo prévio publicado

por Bozbas³². Para este cálculo utilizou-se uma variação da precisão de estimativa absoluta de 10%, e essa definiu tamanho amostral de 92 pacientes para a análise dos objetivos e correlações propostas, considerando uma confiabilidade de 95%⁷⁴.

As variáveis categóricas foram apresentadas em tabelas contendo frequências absolutas (n) e relativas (%), e as variáveis numéricas (quantitativas) com distribuição normal foram apresentadas em tabelas ou gráficos, na forma de médias, medianas, desvios padrão ou intervalos de confiança. As variáveis foram testadas quanto à distribuição normal (Gaussiana) para a aplicação dos testes estatísticos.

Os EA foram descritos quanto à taxa de ocorrência na população, números totais e números proporcionais dos eventos. Nesta análise descritiva foram considerados todos os EA registrados pelo *looper* implantável.

A associação entre as variáveis clínicas, epidemiológicas, eletrocardiográficas e funcionais da casuística e os EA detectados pelo *looper* implantável foi realizada pelos testes de qui-quadrado e exato de Fisher para as variáveis categóricas, enquanto que associação com variáveis contínuas foi realizada pelo teste *t-Student*. Foram considerados estatisticamente significantes, os valores de $p < 0,05$. Considerando os resultados de estudos prévios, foram analisadas variáveis pré-especificadas para a associação com EA: idade, IAM prévio, parâmetros ecocardiográficos (HVE, dilatação intracavitária do VE, alterações da motilidade segmentar e FEVE <50%) e duração prolongada do QRS (>120 ms). A análise univariada foi utilizada para a identificação de variáveis com nível de significância <0,10, que então foram incluídas no modelo de regressão logística *stepwise selection*

para discriminar os preditores de ocorrência de EA.

Além disso, os EA diagnosticados até 24 h antes do evento fatal foram testados quanto à associação com mortalidade por todas as causas e MSC utilizando a mesma metodologia estatística já descrita. Nessa análise prognóstica específica, foram selecionados os EA de acordo com a relevância clínica e classificados em: bradiarritmias, arritmias supraventriculares, arritmias ventriculares, TVNS e complexas. Estes mesmos EA foram testados quanto à associação com a ocorrência de eventos clínicos não fatais. O método de Kaplan-Meier foi utilizado na construção da curva de probabilidade estimada de ocorrência de EA e da ocorrência dos eventos fatais.

A taxa de ocorrência e a intensidade de EA foram comparadas entre os diferentes períodos de hemodiálise: intradiálise (intervalo de tempo que compreende a sessão de hemodiálise e as 5 h subsequentes) e interdiálise (após as 5 h do final da hemodiálise e o início da sessão seguinte). Este último foi classificado em três intervalos de tempo: curto 1 – intervalo de tempo que compreende os 2 dias entre a primeira e a segunda sessão de hemodiálise; curto 2 – intervalo que compreende os 2 dias entre a segunda e terceira sessão de hemodiálise, e intervalo longo que compreende os 3 dias entre a terceira e a primeira sessão de hemodiálise da semana seguinte. Nesta análise, os EA foram apresentados em percentagens e em taxa de ocorrência por hora de monitorização com *looper* implantável. A comparação foi realizada utilizando os testes não paramétricos de Wilcoxon e de Friedman, sendo significativa $p < 0,05$.

4. Resultados

O tempo médio de monitorização da casuística com *looper* implantável foi de $424,7 \pm 127,1$ dias (mediana de 444 dias) até o dia 31 de janeiro de 2011. Não houve perda de dados do seguimento e apenas um caso foi retirado do estudo. Tratava-se de paciente que apresentou infecção na loja do *looper* implantável após 1 mês da cirurgia, sendo necessária a retirada do dispositivo e tratamento ambulatorial com antibioticoterapia. Os eventos registrados pelo *looper* implantável até sua retirada foram considerados para as análises estatísticas.

Foram detectados 5.075 EA em 98% dos pacientes com a monitorização cardíaca pelo *looper* implantável. Apenas dois pacientes não apresentaram registros durante o seguimento, determinando uma taxa de 51,79 EA por paciente. As maiores taxas de ocorrência de EA diagnosticados nesta casuística foram de arritmias supraventriculares (94%) e de arritmias ventriculares (79%). A Tabela 4 demonstra o painel descritivo dos EA na população do estudo.

Tabela 4 – Painel descritivo dos eventos arrítmicos detectados pelo *looper* implantável na população do estudo

EA Seguimento: 424,7±127,1 dias	TAXA (n=100 pac)	TOTAL EA	% TOTAL EA	TAXA EA/pac
Bradiarritmias	25%	155	3,1%	6,20
Pausas	4%	12	0,24%	3,00
Bradicardia	24%	143	2,82%	5,96
Sinusal	20%	97	1,91%	4,85
Não sinusal	7%	46	0,91%	6,57
BAV avançado	1%	2	0,04%	2,00
Arritmias Supraventriculares	94%	3 702	72,90%	39,38
Extrassístoles isoladas	40%	276	5,44%	6,90
Taquicardias	87%	3 384	66,68%	38,90
Sinusal	69%	1 972	38,86%	28,58
Atrial não sustentada	74%	1 362	26,84%	18,41
Atrial sustentada	7%	50	0,99%	7,14
Fibrilação atrial	13%	42	0,83%	3,23
Arritmias Ventriculares	79%	1 218	24,00%	15,42
Extrassístoles	70%	947	18,66%	13,53
Isoladas monomórficas	68%	666	13,12%	9,79
Isoladas polimórficas	23%	157	3,09%	6,83
Pareadas monomórficas	16%	59	1,16%	3,69
Pareadas polimórficas	10%	65	1,28%	6,50
TVNS	56%	270	5,32%	4,82
Monomórficas	51%	227	4,47%	4,45
Polimórficas	12%	43	0,85%	3,58
FV/TVS	1%	1	0,02%	1,00
Complexas	66%	552	10,88%	8,36
TOTAL	98%	5 075	100%	51,79

LEGENDA: BAV = bloqueio atrioventricular; EA = eventos arrítmicos; FV = fibrilação ventricular; pac = pacientes; TVNS = taquicardia ventricular não sustentada; TVS = taquicardia ventricular sustentada

Foram detectados 155 eventos de bradiarritmias em 25% dos pacientes. Estes eventos corresponderam a 3,1% dos registros diagnosticados e representaram uma taxa de 6,2 eventos por paciente. Os episódios de bradicardia sinusal ocorreram em 20% da casuística. Um paciente (1%) com cardiomiopatia dilatada e disfunção ventricular (FEVE=35%) apresentou BAV avançado (0,04% do total de eventos) durante a vigília, em uso de beta-bloqueador (droga essencial) e oligossintomático (Figura 10). A terapêutica indicada foi o implante de marca-passo atrioventricular convencional associado à retirada do *looper* implantável no mesmo procedimento. Não houve intercorrências, e o paciente continua em acompanhamento na instituição.

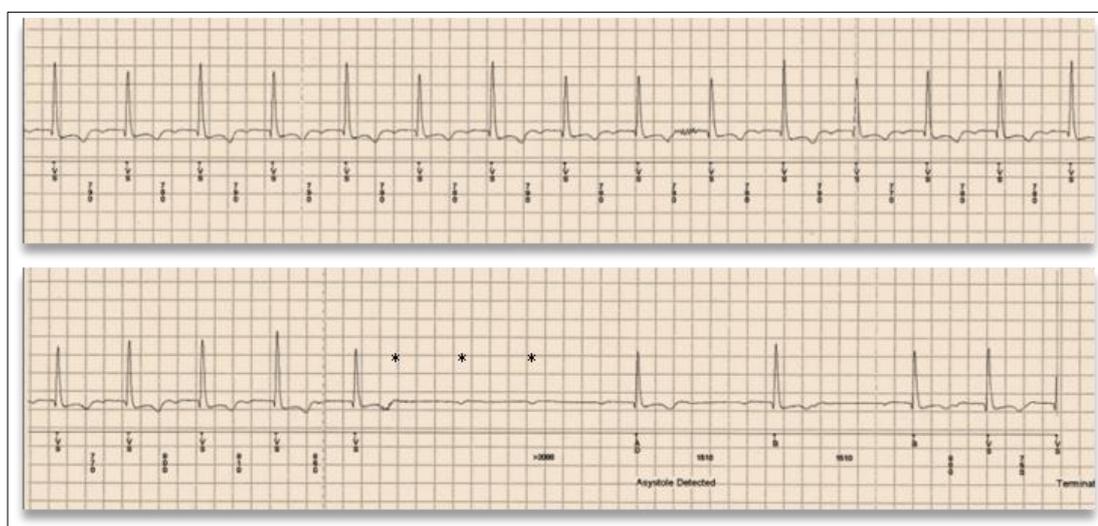


Figura 10 – Registro de episódio de bloqueio atrioventricular avançado obtido pela monitorização cardíaca com *looper* implantável. Em destaque (*) a presença de três ondas P bloqueadas, determinando pausa de 3,1 s

Três pacientes morreram subitamente em consequência de EA registrados pelo *looper* implantável e classificados como bradiarritmias. Um paciente apresentou assistolia ventricular com duração >30 s (Figura 11) no dia anterior ao procedimento cirúrgico eletivo para tratamento vascular periférico, em hospital secundário da rede

pública de saúde. Nota-se que durante o episódio de assistolia ventricular, o paciente apresentou taquicardia atrial. O evento ocorreu no período interdialítico e não foram realizados exames laboratoriais previamente à cirurgia. O último resultado fornecido pelo centro de diálise denotava hipercalemia ($K=7,5$ mEq/l).

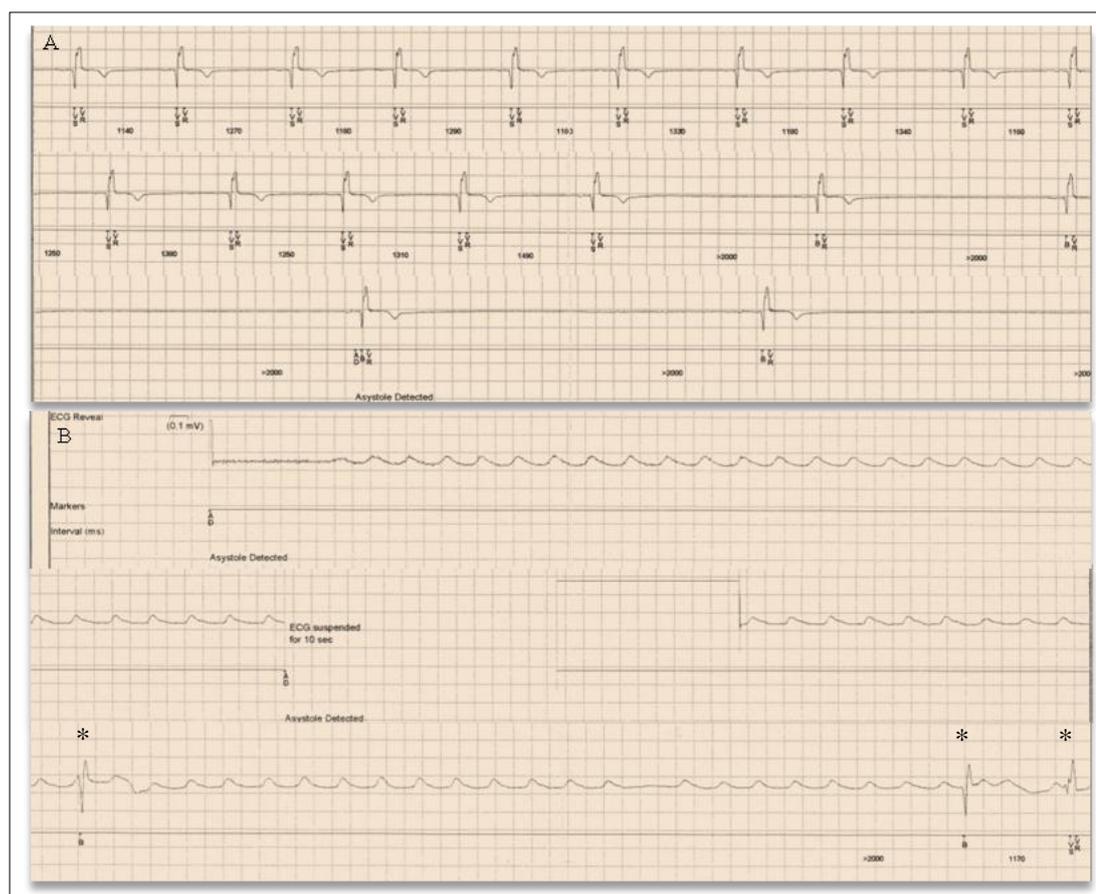


Figura 11 – Episódio de assistolia ventricular registrado pelo *looper* implantável em paciente que apresentou morte súbita cardíaca. Em A o registro de redução gradativa da frequência cardíaca. Em B o registro de assistolia prolongada. Note no destaque (*) a ocorrência de escapes ventriculares

Nos outros dois casos de MSC, os eventos de bradiarritmias fatais ocorreram, em um paciente após 7 h da sessão de hemodiálise, enquanto que no outro caso o evento ocorreu durante o sono (Figura 12). Neste último caso, foi documentada previamente hipercalemia ($K=7,2$ mEq/l, intervalo de 60 dias entre a data do exame e o óbito), enquanto que no primeiro caso, os exames laboratoriais não mostraram alterações significativas ($K=5,1$ mEq/l, intervalo de 15 dias entre a coleta e o evento fatal).

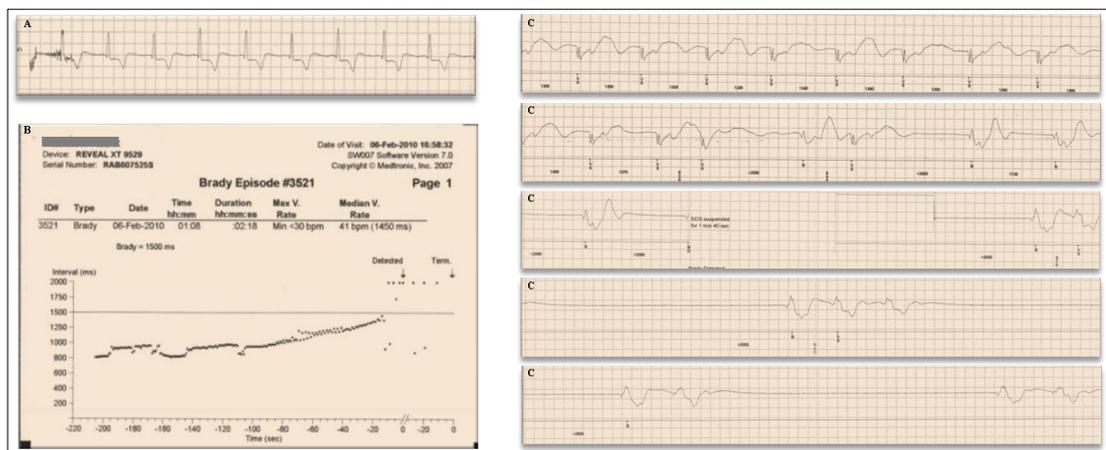


Figura 12 – Episódio de bradiarritmia fatal registrado pelo *looper* implantável. Em (A) observa-se o traçado do paciente em ritmo sinusal durante avaliação em consulta periódica; em (B) nota-se o gráfico de histograma de frequência durante o episódio fatal, evidenciando redução gradativa da frequência cardíaca durante o sono, e em (C) o registro eletrocardiográfico contínuo do episódio de bradiarritmia fatal

Dentre os traçados registrados pelo *looper* implantável e classificados como taquiarritmias, as supraventriculares foram os eventos mais frequentes e ocorreram em 94% da casuística (Tabela 4). Foram registrados 3.702 episódios (72,9%), que corresponderam à taxa de 39,38 eventos por paciente. A detecção de FA ocorreu em 13% dos pacientes e foi responsável por 0,83% dos eventos registrados.

Com relação aos eventos classificados como arritmias ventriculares, foram registrados 1.218 episódios em 79% dos pacientes, o que determinou uma taxa de 15,42 eventos por paciente. As arritmias ventriculares complexas ocorreram em 66% dos pacientes e representaram 10,88% do total de eventos registrados. Os episódios de TVNS ocorreram em 56% dos pacientes, sendo que houve predominância das monomórficas, estas registradas em 51% da população. Apenas um caso de arritmia ventricular fatal (FV/TV) foi documentado (Figura 13). Tratava-se de um paciente com 47 anos, hipertenso, diabético, sem histórico de coronariopatia e com função ventricular preservada, que apresentou MSC após receber alta hospitalar por crise hipertensiva.

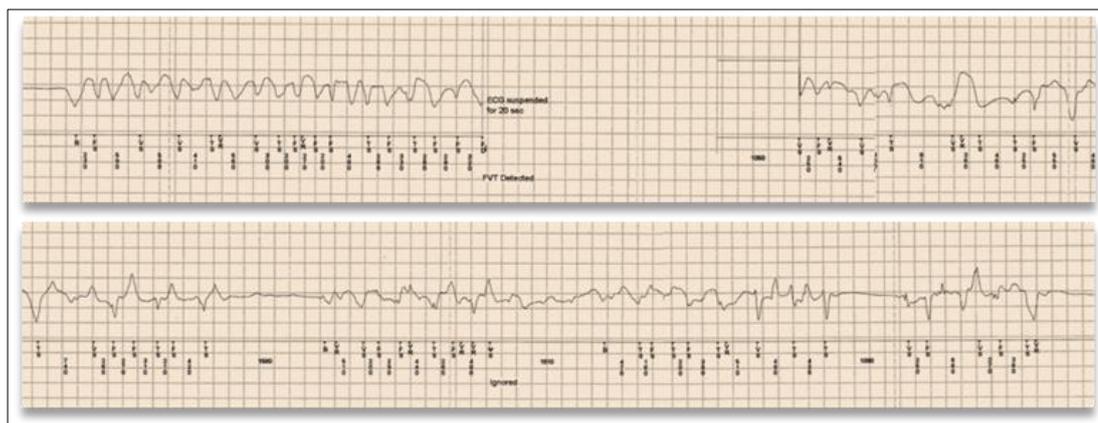


Figura 13 – Episódio fatal de taquiarritmia ventricular (FV/TV) registrado pelo *looper* implantável

As características dos eventos ventriculares não fatais registrados durante o estudo foram descritas na Tabela 4 e os exemplos relevantes quanto à morfologia destes episódios podem ser visualizados na Figura 14. Além disso, nesta figura, nota-se um exemplo de episódio de FA registrado pelo *looper* implantável.

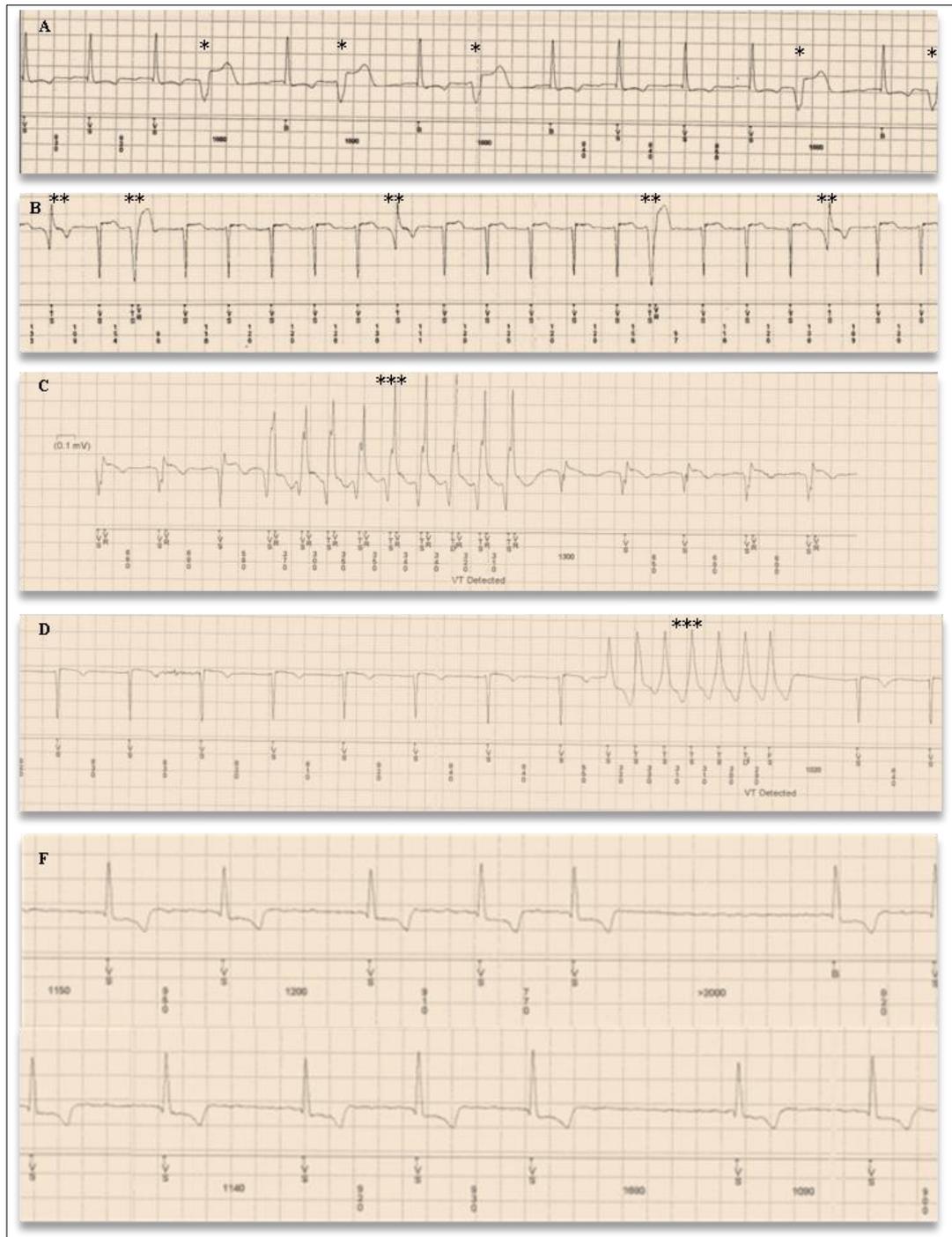
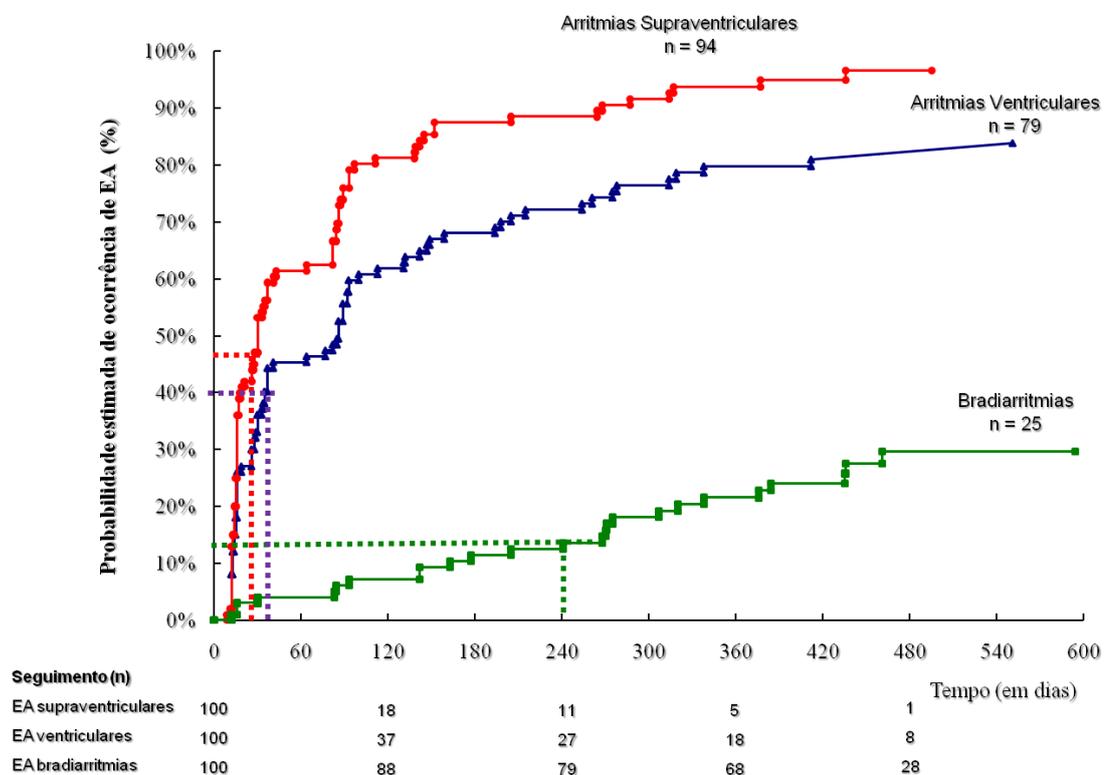


Figura 14 – Exemplos de eventos arrítmicos não fatais registrados pelo *looper* implantável no seguimento do estudo. No registro A, o traçado eletrocardiográfico evidenciou a ocorrência de extrasístoles ventriculares isoladas (*); no registro B observou-se a presença de extrasístoles ventriculares polimórficas (**); nos traçados C e D observaram-se episódios de taquicardia ventricular não sustentada (***), e em E notou-se o registro de fibrilação atrial

Finalmente, cabe destacar que, ao longo do seguimento clínico, a probabilidade de ocorrência dos EA descritos foi marcadamente distinta. No Gráfico 2, observou-se que 30 dias após o implante do *looper*, 50% dos pacientes que apresentaram arritmias supraventriculares e ventriculares já haviam registrado pelo menos um episódio. Nos pacientes com bradiarritmias, essa mesma taxa ocorreu somente com 241 dias de monitorização.

Gráfico 2 – Curva de Kaplan-Meier demonstrando a probabilidade estimada de ocorrência de eventos arrítmicos durante o seguimento clínico dos pacientes após o *looper* implantável



LEGENDA: no destaque, com linhas pontilhadas, o intervalo de tempo para que 50% dos pacientes acometidos de cada EA já tivessem apresentado menos um evento; este tempo para as bradiarritmias foi de 241 dias, para arritmias ventriculares foi de 35 dias e arritmias supraventriculares foi de 28 dias. EA = eventos arrítmicos

4.1. Fatores preditores para a ocorrência de eventos arrítmicos

O painel de análise das associações estatísticas entre as características clínicas, demográficas e laboratoriais da casuística e a ocorrência de EA foi descrito nas Tabelas A, B e C (Anexo A).

Os pacientes com documentação de bradiarritmias (25%) ao *looper* implantável tinham: idade significativamente mais avançada ($62,7 \pm 6,9$ anos vs $57,7 \pm 9,1$ anos, $p=0,014$), menor FC média nas consultas clínicas durante o seguimento ($69,6 \pm 8,7$ bpm vs $75,5 \pm 8,9$ bpm, $p=0,005$), maior prevalência de DAC (87% vs 56%, $p=0,026$) e maior DdVE ($52,7 \pm 4,7$ mm vs $49,8 \pm 6,3$ mm, $p=0,04$). Além disso, tiveram uma duração do intervalo PR significativamente maior ($190,2 \pm 32,1$ ms vs $167,5 \pm 17,6$ ms, $p < 0,001$), apresentaram maior prevalência de BAV de 1º grau (36% vs 3%, $p < 0,001$) e de QT prolongado (52% vs 28%, $p=0,028$). O maior diâmetro de AE ($42,3 \pm 3,7$ mm vs $40,1 \pm 6,9$ mm, $p=0,059$) demonstrou tendência à associação estatística.

Os pacientes com diagnóstico de arritmias ventriculares (79%) apresentavam maior prevalência de sintomas de IC (32% vs 9%, $p=0,04$) e maior duração do intervalo QTc ($439,5 \pm 37$ ms vs $424,1 \pm 38$ ms, $p=0,03$). Outras variáveis apresentaram tendência de associação estatística com a ocorrência de arritmias ventriculares: idade avançada ($59,6 \pm 9,4$ anos vs $56,6 \pm 6,1$ anos, $p=0,085$), etnia não branca (30% vs 14%, $p=0,06$), presença de DAC (71% vs 42%, $p=0,08$), ausência de IVP (49% vs 29%, $p=0,08$) e ausência de DM (34% vs 14%, $p=0,07$).

Os pacientes com diagnóstico de TVNS (56%) eram menos obesos (9% vs 27%, $p=0,01$) e apresentavam maior taxa de dilatação do VE (31% vs 14%, $p=0,04$).

A maior prevalência de IC (34% vs 18%, $p=0,07$) e de disfunção de VE (27% vs 14%, $p=0,09$) demonstraram tendência de associação estatística com a ocorrência de TVNS.

Os fatores preditores independentes da ocorrência destes EA foram obtidos por análise multivariada (regressão logística) e foram descritos na Tabela 5.

Para a ocorrência de bradiarritmias, os fatores preditores foram: a duração do intervalo PR ($p=0,0008$; OR=1,05; IC 95%=1,02–1,08) e a presença de QT longo ($p=0,002$; OR=7,28; IC 95%=2,01–26,35). Isso quer dizer que a chance de evento de bradiarritmia na população dialítica candidata a transplante renal aumentou em 1,05 vez a cada unidade de acréscimo na duração do intervalo PR. Por outro lado, os pacientes com QT longo tiveram chance 7,3 vezes maior de ocorrência de bradiarritmia em relação aos que apresentaram intervalo QT normal.

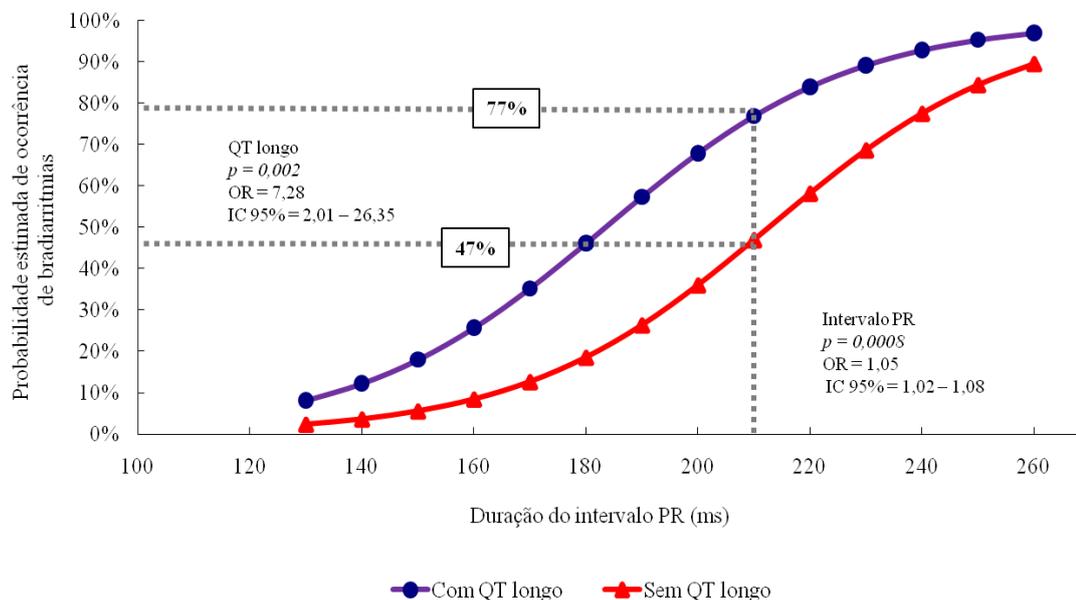
Tabela 5 – Análise multivariada demonstrando os fatores preditores para ocorrência dos eventos arrítmicos detectados pelo *looper* implantável

	BRADIARRITMIAS			ARRITMIAS VENTRICULARES			TVNS		
	OR	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p
Duração do intervalo PR	1,05	1,02 - 1,08	0,0008						
Presença de QT longo	7,28	2,01 - 26,35	0,002						
Presença de IC				9,87	1,17 - 82,7	0,034			
Duração do intervalo QTc				1,02	1,01 - 1,04	0,022			
Dilatação do VE							2,83	1,01 - 7,96	0,041

LEGENDA: IC = insuficiência cardíaca; IC 95% = intervalo de confiança de 95%; OR = *odds ratio*; TVNS = taquicardia ventricular não sustentada; VE = ventrículo esquerdo

Destaque-se também que a probabilidade de ocorrência de bradiarritmias em pacientes com BAV 1º grau (intervalo PR >200 ms) foi de 77% para a associação com QT longo e de 47% sem QT longo, conforme demonstrado no Gráfico 3.

Gráfico 3 – Modelo de regressão logística de probabilidade de ocorrência de bradiarritmias detectadas pelo *looper* implantável em relação à duração do intervalo PR e o diagnóstico de QT longo

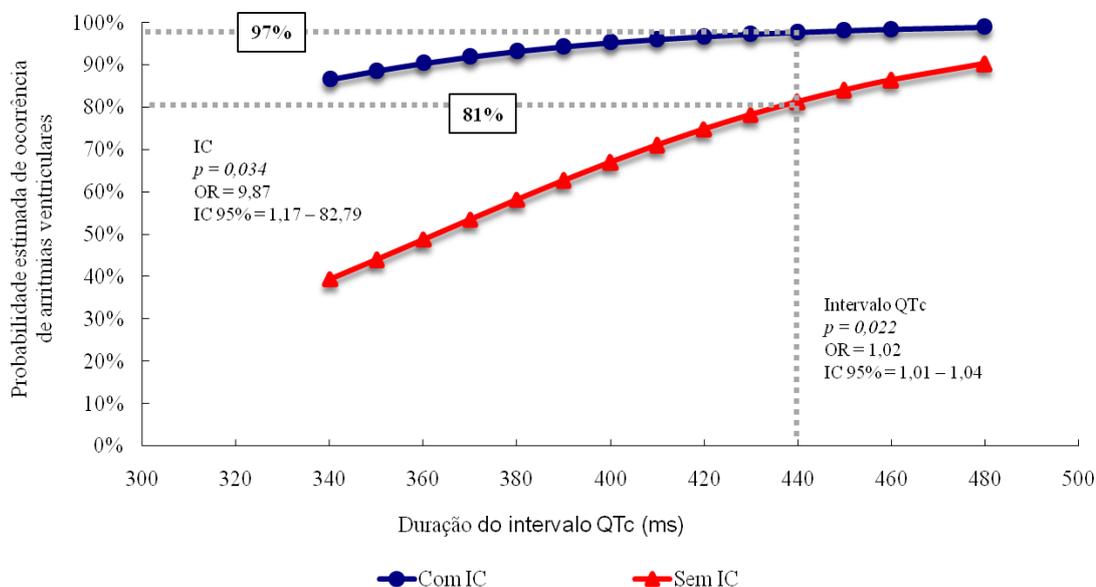


Legenda: IC 95% = intervalo de confiança de 95%; ms = milissegundos; OR = *odds ratio*

Os fatores preditores para a ocorrência de arritmias ventriculares foram: a presença de IC ($p=0,034$; OR=9,87; IC 95%=1,17–82,79) e a duração do intervalo QTc ($p=0,022$; OR=1,02; IC 95%=1,01–1,04). Isso quer dizer que a chance de ocorrência de arritmias ventriculares aumentou em 1,02 vez a cada unidade de acréscimo na duração do intervalo QTc. Por outro lado, os pacientes que apresentaram IC tiveram chance 9,87 vezes maior de manifestar arritmias ventriculares, em relação à ausência de IC.

Note-se que a probabilidade de ocorrência de arritmias ventriculares em pacientes com QTc igual a 440 ms foi de 98% para a associação com IC e de 81% sem IC, conforme demonstrado no Gráfico 4.

Gráfico 4 – Modelo de regressão logística para probabilidade de ocorrência de arritmias ventriculares detectadas pelo *looper* implantável em relação à duração do intervalo QTc e o diagnóstico de IC



LEGENDA: IC = insuficiência cardíaca; IC95% = intervalo de confiança de 95%; ms = milissegundos; OR = odds ratio

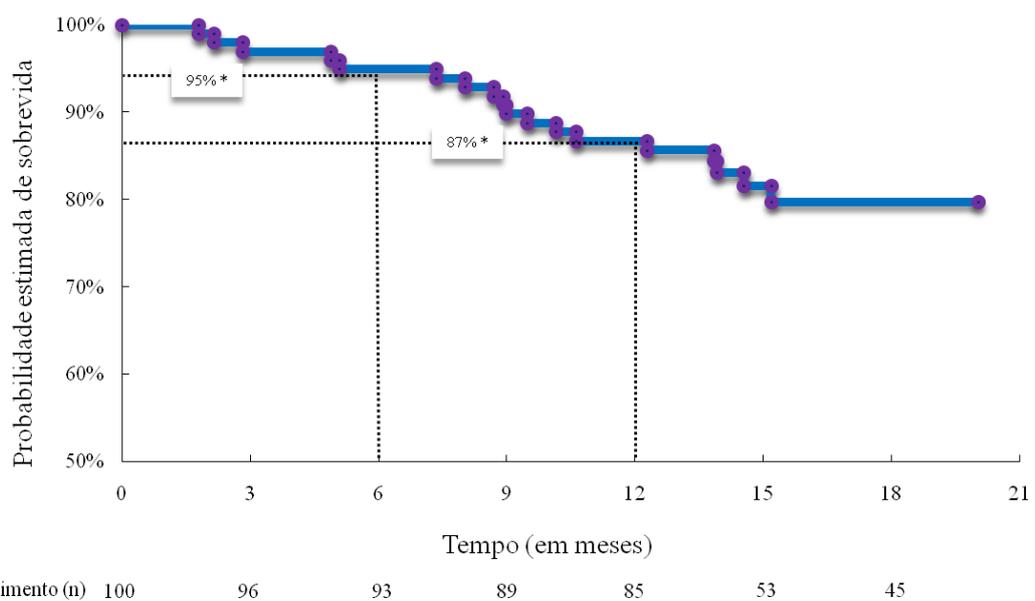
A presença de dilatação do VE ($p=0,04$; $OR=2,83$; $IC\ 95\%=1,01-7,96$) foi a única variável preditora para a ocorrência de TVNS (Tabela 5). Note-se que os pacientes com dilatação do VE apresentaram chance 2,8 vezes maior de ocorrência de TVNS, quando comparados aos pacientes sem dilatação do VE.

4.2. Taxa de ocorrência de eventos clínicos fatais, não fatais e de transplante renal

A taxa de mortalidade por todas as causas na população do presente estudo foi de 18%, após o seguimento clínico de $424,7 \pm 127,1$ dias.

A curva de sobrevida livre de evento fatal foi demonstrada no Gráfico 5. Nota-se que ocorreram cinco óbitos antes de 6 meses, oito entre 6 meses e 1 ano e cinco após 12 meses de seguimento. A taxa de óbitos com um ano de seguimento foi de 13%.

Gráfico 5 – Curva de Kaplan-Meier demonstrando a probabilidade estimada de sobrevida livre de evento fatal no seguimento clínico da população



LEGENDA: n = número de pacientes. *Em destaque as taxas de sobrevida da população aos 6 e 12 meses

Os mecanismos e a etiologia desses eventos fatais foram descritos na Figura 15. Destaque-se que a mortalidade cardiovascular ocorreu em oito casos (44,4%), sendo que sete óbitos foram considerados súbitos (38,9%). Quanto à etiologia: quatro óbitos foram secundários aos EA (22,2%), sendo três por bradiarritmias e um por taquiarritmia ventricular. Um caso (5,5%) foi em consequência de IAM, cujo diagnóstico foi realizado *post-mortem*, em exame de necropsia, sendo constatada síndrome coronariana aguda com ruptura da parede livre do ventrículo esquerdo e tamponamento cardíaco. Este paciente apresentava antecedentes de cinecoronariografia com obstrução bi-arterial de 70% em artéria primeira diagonal e artéria circunflexa e cintilografia de perfusão miocárdica (*stress* farmacológico) normal.

Um paciente apresentou evento CV não súbito: insuficiência cardíaca refratária no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio (choque cardiogênico) e representou 5,5% dos óbitos por todas as causas.

A taxa de mortalidade não cardiovascular foi 55,6%. Os fatores etiológicos e as respectivas taxas em relação aos óbitos por todas as causas foram: processos infecciosos em sete casos (38,9%); choque hipovolêmico por hemorragia em um caso (5,6%); pancreatite aguda em um caso (5,6%) e abdômen agudo por apendicite em um caso (5,5%). A etiologia inicial dos casos com processos infecciosos foi: pulmonar (quatro pacientes), colangite (um paciente), fístula intestinal pós-transplante renal (um paciente) e peritonite bacteriana (um paciente).

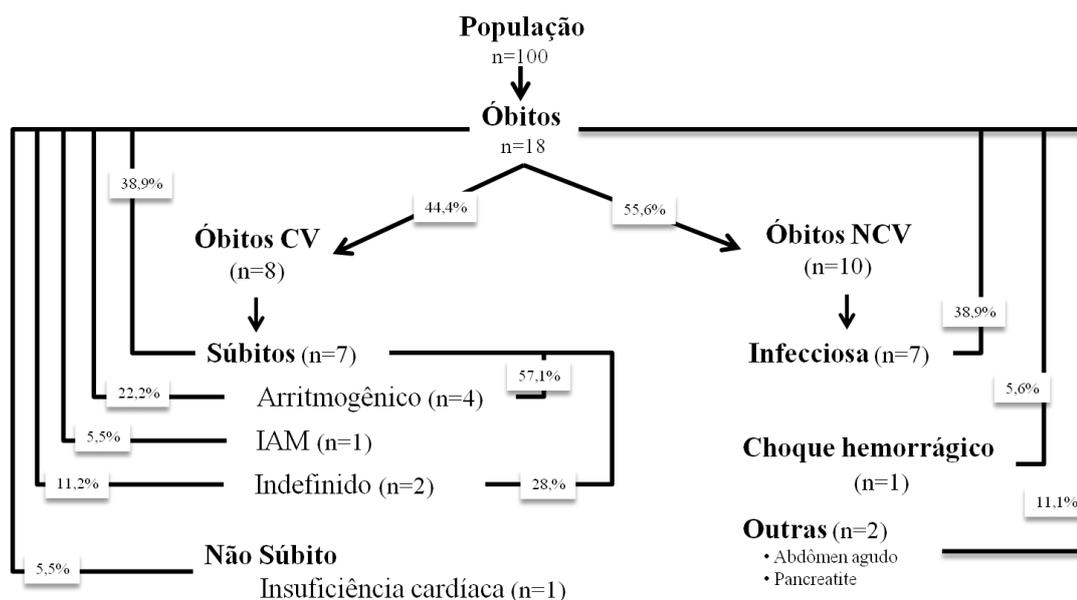


Figura 15 – Taxas de ocorrência, mecanismos e etiologia dos óbitos no seguimento clínico de $424,7 \pm 127,1$ dias após o *looper* implantável na população do estudo. Legenda: CV = cardiovascular; IAM = infarto agudo do miocárdio; n = número de pacientes; NCV = não cardiovascular

Em relação aos eventos clínicos não fatais, foram registrados 35 eventos em 24 pacientes no seguimento clínico após o *looper* implantável.

O transplante renal ocorreu em 14 pacientes.

Os eventos clínicos não fatais e a taxa de pacientes acometidos foram representados na Figura 16. Os eventos não cardiovasculares foram os mais comuns: 19 (54,3%); processos infecciosos ocorreram em 13 pacientes (16 eventos), sendo os mais frequentes: pneumonia, infecção do trato urinário, endocardite infecciosa e infecção de cateter de hemodiálise. O diagnóstico de endocardite infecciosa foi realizado em dois pacientes: um após quadro de pneumonia e outro pós-infecção de cateter de hemodiálise. A infecção do *looper* implantável ocorreu em um paciente durante o tratamento de infecção do trato urinário.

Os ECV corresponderam a 45,7% dos eventos clínicos não fatais. Ocorreram em 13 pacientes (16 eventos), sendo os mais frequentes: EAP (62,5%), IAM (12,5%) e eventos vasculares periféricos (12,5%).

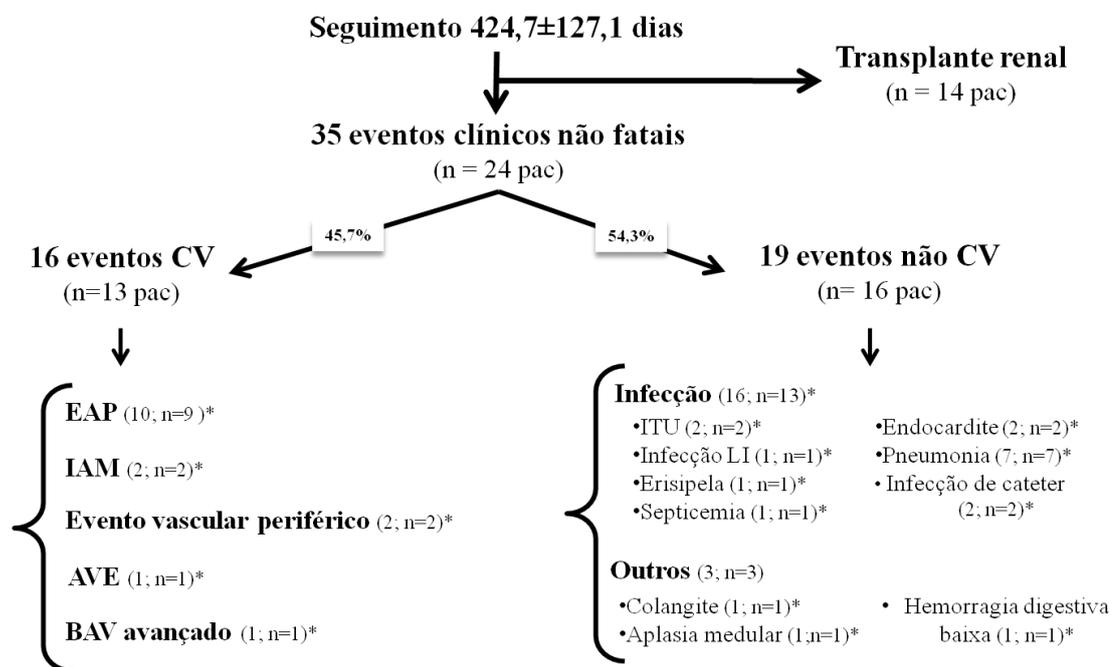


Figura 16 – Taxa de eventos clínicos não fatais e transplante renal no seguimento clínico da população estudada. * Entre parênteses foi descrito o número absoluto dos eventos diagnosticados e dos pacientes acometidos. Legenda: AVE = acidente vascular encefálico; BAV = bloqueio atrioventricular; CV = cardiovasculares; EAP = edema agudo de pulmão; IAM = infarto agudo do miocárdio; ITU = infecção do trato urinário; LI = *looper* implantável; n = número; pac = pacientes

4.3. Significância prognóstica dos eventos arrítmicos diagnosticados pelo *looper* implantável na ocorrência dos eventos fatais e associação com eventos não fatais

Os pacientes com eventos clínicos fatais, em comparação aos sem eventos fatais, apresentaram maior ocorrência de bradiarritmias (33% vs 23%), FA (17% vs 12%) e arritmias ventriculares complexas (67% vs 65%) diagnosticadas pelo *looper* implantável. Entretanto, não houve associação estatística significante, considerando a mortalidade por todas as causas, e portanto, nenhum EA diagnosticado discriminou os eventos fatais (Anexo A, Tabela D).

A análise prognóstica referente à taxa de EA detectados pelo *looper* implantável por hora de monitorização demonstrou que os pacientes com eventos fatais, em relação aos sem eventos fatais, apresentaram maior taxa de eventos (0,1919 vs 0,1364 eventos/h de monitorização), mas sem significância estatística ($p=0,52$). De modo similar, analisando a taxa individual para os eventos de bradiarritmias, pausas, bradicardia sinusal, arritmias supraventriculares, TA, TANS, FA, arritmias ventriculares, TVNS e arritmias ventriculares complexas, não foi obtida qualquer associação estatística com mortalidade por todas as causas (Anexo A, Tabela E).

Considerando a análise de significância prognóstica dos EA diagnosticados pelo *looper* implantável em discriminar o mecanismo de morte, também não foram estabelecidas associações significativas (Tabela 6).

Tabela 6 – Associação dos eventos arrítmicos detectados pelo *looper* implantável e o mecanismo de morte: súbito vs não súbito

EVENTOS ARRÍTMICOS	MORTALIDADE		VALOR <i>p</i>
	Não Súbita (n=11)	Súbita (n=7)	
Bradiarritmias	27%	43%	0,62
Pausas	9%	14%	1,00
Bradicardia sinusal	18%	14%	1,00
Arritmias supraventriculares	100%	71%	0,13
TANS	73%	57%	0,62
TA	0%	14%	0,38
FA	18%	14%	1,00
Arritmias ventriculares	82%	57%	0,32
EV isoladas	45%	57%	1,00
EV pareadas	9%	29%	0,52
TVNS	64%	43%	0,63
Complexas	73%	57%	0,62

LEGENDA: EV = extrassístole ventricular; FA = fibrilação atrial; n = número; TA = taquicardia atrial; TANS = taquicardia atrial não sustentada; TVNS = taquicardia ventricular não sustentada; vs = versus

Por outro lado, ao analisar a associação da ocorrência de EA nos pacientes com eventos clínicos não fatais, em relação aos que não apresentaram (Tabela 7), o *looper* implantável detectou: maior taxa de bradiarritmias (42% vs 19%, $p=0,028$) e de FA (29% vs 7%, $p=0,012$). As características clínicas, epidemiológicas e funcionais destes grupos foram descritas na Tabela F (Anexo A).

Tabela 7 – Associação dos eventos arrítmicos diagnosticados pelo *looper* implantável na ocorrência de eventos clínicos não fatais

EVENTOS ARRÍTMICOS	EVENTOS NÃO FATAIS		VALOR <i>P</i>
	Não (n=68)	Sim (n=24)	
Bradiarritmias	19%	42%	0,028*
Pausas	1%	8%	0,16
Bradicardia sinusal	19%	25%	0,56
Arritmias supraventriculares	93%	88%	0,90
TANS	79%	63%	0,10
TA	7%	8%	1,00
FA	7%	29%	0,012*
Arritmias ventriculares	79%	67%	0,20
EV isoladas	29%	38%	0,46
EV pareadas	79%	79%	1,00
TVNS	54%	58%	0,74
Complexas	65%	62%	0,84

LEGENDA: EV = extrassístole ventricular; FA = fibrilação atrial; n= número; TA = taquicardia atrial; TANS = taquicardia atrial não sustentada; TVNS = taquicardia ventricular não sustentada

* Em vermelho estão destacadas as associações com significância estatística (valor de $p < 0,05$)

4.4. Papel do *looper* implantável na detecção dos mecanismos envolvidos nos desfechos fatais

Dentre os 18 óbitos ocorridos no seguimento da população, foram resgatados os registros diagnósticos do *looper* implantável em 13 casos (72,2%). A ausência de comunicação do evento fatal pelos familiares foi a causa de perda dos registros em cinco casos. Dentre estes, dois óbitos foram súbitos e três não cardiovasculares: infecção em dois casos e abdômen agudo por apendicite em um caso.

Considerando somente os ECV súbitos com registros recuperados (cinco casos), pode-se considerar que o papel do *looper* implantável foi marcante. Isso porque, em quatro casos (80%) o mecanismo de morte foi elucidado. Além disso, nos

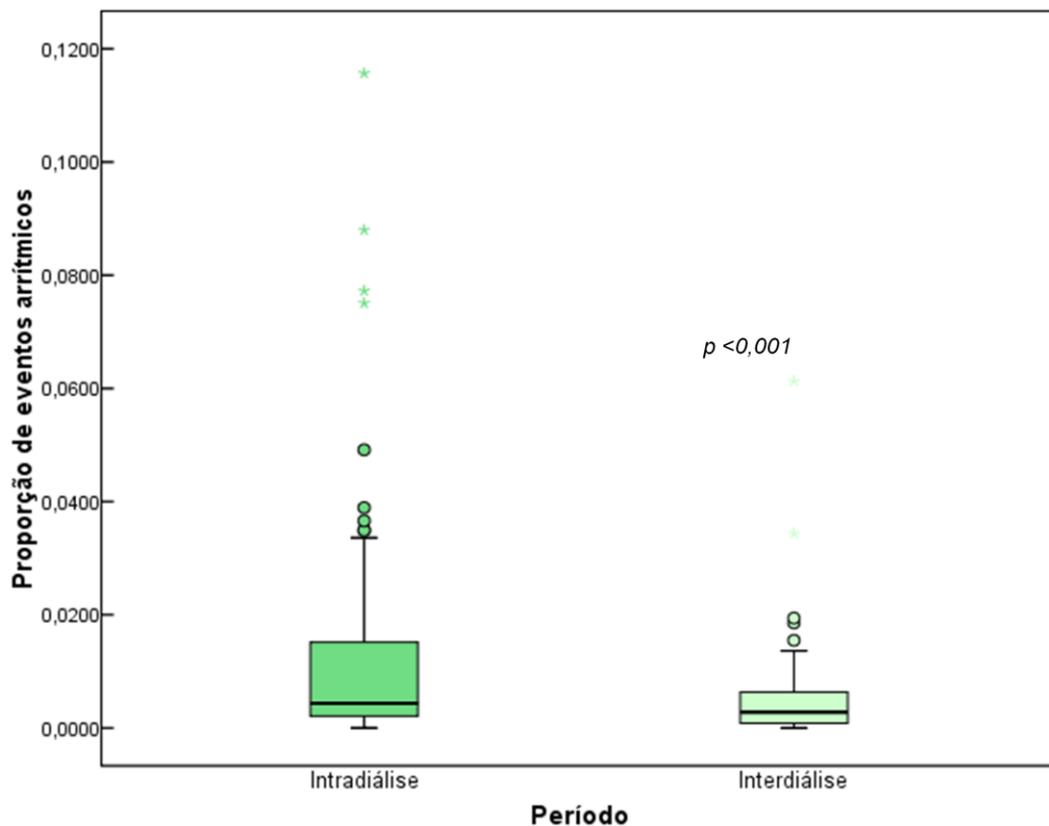
demais oito casos que apresentaram morte não súbita, o papel do *looper* implantável também foi relevante, porque se pode afastar o mecanismo arritmogênico como causa primária do evento fatal.

4.5. Importância da terapia de hemodiálise na ocorrência dos eventos arrítmicos

Em relação ao total de EA, ao se analisar a distribuição destes quanto às sessões de hemodiálise, notou-se que a taxa de ocorrência dos EA foi superior no período interdiálise em comparação ao intradiálise (respectivamente 68% vs 32%).

No entanto, quando se avalia a distribuição dos EA, corrigida pelo tempo de monitorização com *looper* implantável em cada período (intradiálise vs interdiálise), observamos que existe uma diferença significativa nestas taxas, conforme ilustrado no Gráfico 6.

Gráfico 6 – Comparação da taxa de eventos arrítmicos detectados por hora de monitorização com *looper* implantável nos períodos intradiálise e interdiálise



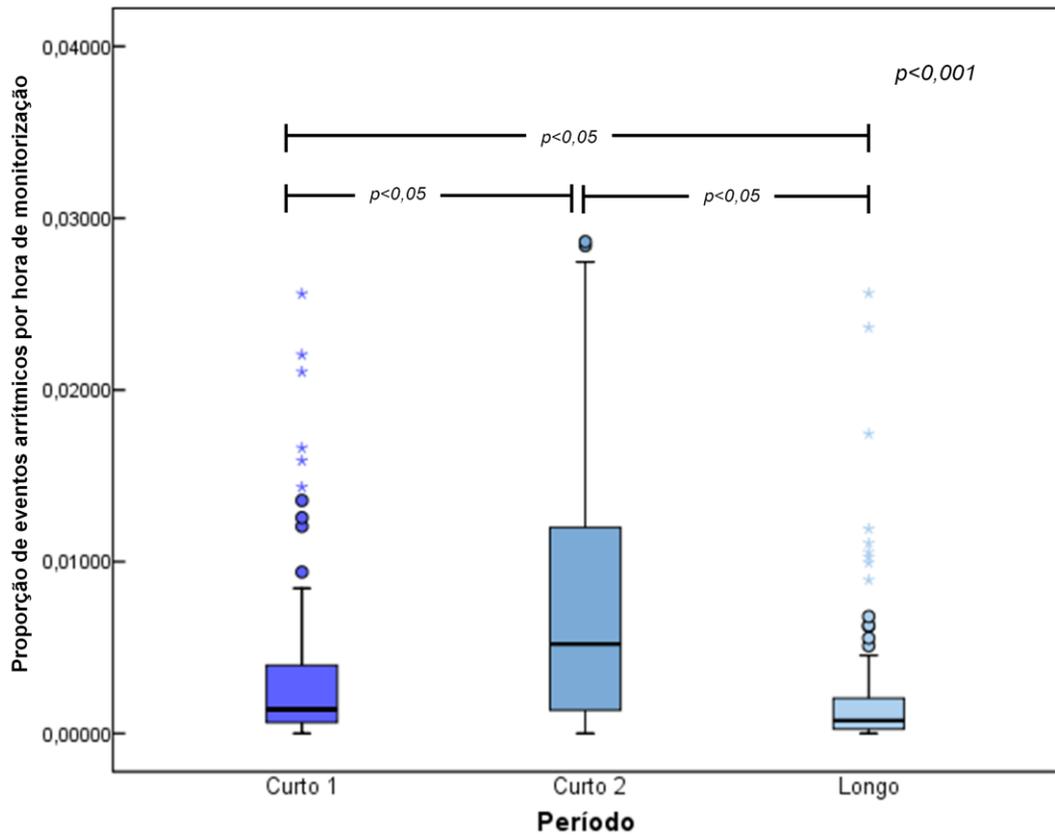
Note-se que a taxa de EA no período intradiálise foi significativamente maior do que no período interdiálise ($p < 0,001$). Esta correção pelo tempo de monitoramento com *looper* implantável em cada período foi fundamental, porque o tempo do período interdiálise foi superior ao tempo do intradiálise, respectivamente 141h e 27 h por semana, considerando três sessões regulares de hemodiálise semanais.

A média, desvio padrão, mediana, percentil 25 e 75 dos EA em cada período foram descritas na Tabela G (Anexo A).

Com a finalidade de refinar a comparação das taxas de ocorrência dos EA no período interdiálise, foram considerados três intervalos de tempo distintos: curto 1

– intervalo de 2 dias entre a primeira e a segunda sessão de hemodiálise semanal; curto 2 – intervalo de 2 dias entre a segunda e a terceira sessão de hemodiálise e um intervalo longo de 3 dias entre a terceira sessão de hemodiálise e a primeira da semana seguinte. Houve diferença significativa na taxa de EA entre os intervalos analisados no período interdiálise ($p < 0,001$); no intervalo curto 2 ocorreu uma maior taxa de EA, quando comparado aos intervalos curto1 ($p < 0,05$) e longo ($p < 0,05$), e o intervalo curto1 apresentou taxa superior que o longo ($p < 0,05$). A comparação da taxa dos EA, de acordo com esta classificação, foi demonstrada no Gráfico 7. A média, desvio padrão, mediana, percentil 25 e 75 dos EA em cada momento do período interdiálise foram descritas na Tabela H (Anexo A).

Gráfico 7 – Comparação da taxa de eventos arrítmicos detectados, por hora de monitorização pelo *looper* implantável, nos intervalos curto 1, curto 2 e longo do período interdiálise



5. Discussão

O presente estudo foi pioneiro na avaliação dos EA em candidatos a transplante renal por meio da monitorização eletrocardiográfica contínua de longa duração (*looper* implantável) e demonstrou elevada taxa de ocorrência de bradiarritmias (25%), arritmias supraventriculares (94%) e arritmias ventriculares (79%). A metodologia empregada com o *looper* implantável permitiu estabelecer correlações relevantes, porque o período de seguimento clínico correspondeu ao longo período de monitorização cardíaca (superior a 14 meses). Com isso, foi reduzido o problema da variabilidade espontânea e circadiana dos EA e foi possível realizar um painel descritivo destes eventos na população em diálise, definindo fatores preditores e associações prognósticas. As arritmias supraventriculares não apresentaram implicações clínicas significativas. Por outro lado, as bradiarritmias e as arritmias ventriculares se relacionaram a eventos graves e fatais.

Não existe condição clínica que se associe com risco cardiovascular tão elevado quanto a DRC¹⁵. A DRC e as doenças cardiovasculares se relacionam intimamente, principalmente por causa da elevada prevalência dos fatores de risco para a DAC nas situações clínicas que cursam com uremia crônica^{1,11,19,20}.

Os EA fazem parte do amplo espectro de distúrbios cardiovasculares encontrados na população com DRC, sendo duas vezes mais incidentes nos pacientes dialíticos, em comparação aos não dialíticos e transplantados renais^{31,32,75}. Diversas publicações têm considerado os EA como precursores de ECV súbitos e, apesar disso, a comunidade científica tem dado pouca importância a essa temática na população em diálise^{2,10,23,31,32,76}. A maioria das evidências científicas é restrita às

publicações, principalmente da década de 1980, com casuísticas reduzidas, de população mais jovem e com menor prevalência de comorbidades^{41-45,47,48}.

Nossos achados demonstraram a ocorrência de 5.075 EA em 98% da casuística, dados jamais citados na literatura. Não há dados comparativos de outros estudos, porque nenhum foi realizado com *looper* implantável, invariavelmente utilizado na avaliação de pacientes com síncope recorrente, cujo perfil de risco cardiológico é de menor gravidade⁵⁴⁻⁵⁸.

Analisando achados do *Holter* 24h de estudos prévios, observa-se que as taxas de ocorrência de EA são muito variáveis. Bozbas *et al.*³², em avaliação de 94 pacientes em hemodiálise, demonstraram a ocorrência de EA em 85,2% dos pacientes; Sforzini *et al.*⁵³, por sua vez, detectaram EA em 76% dos 127 pacientes em hemodiálise. D'Elia *et al.*⁴¹, em avaliação de 122 pacientes, demonstraram EA em 26,2% dos pacientes, sendo que em um paciente foi documentado BAV avançado. Essa mesma taxa foi observada em nosso estudo, e neste caso, o paciente foi submetido a implante de marca-passo definitivo atrioventricular. Essa variabilidade nas taxas de EA decorreu da heterogeneidade das populações avaliadas e da utilização de critérios não uniformes no diagnóstico dos EA.

Para embasar a discussão dos nossos achados, considerando os resultados da literatura, é preciso ressaltar dois aspectos fundamentais:

1- O *looper* implantável tem ampla abrangência temporal na monitorização dos EA, até 36 meses, que é a longevidade estimada da bateria. Em nosso estudo, o seguimento médio da casuística foi de 14 meses. Em geral, esse prolongado período de monitorização é a limitação imposta aos outros métodos diagnósticos (ECG ou *Holter* 24h), o que pode influenciar na diminuição da acurácia destas ferramentas

diagnósticas. Essa monitorização cardíaca contínua e prolongada indubitavelmente aumenta a capacidade diagnóstica dos EA pelo *looper* implantável e foi, em parte, responsável pela nossa elevada taxa.

2- O presente estudo incluiu pacientes em hemodiálise com alto risco pré-operatório para transplante renal: idade >50 anos, presença de DM ou doença cardiovascular⁶³. Estas características certamente influenciaram na elevada taxa de ocorrência dos EA aqui observada. No entanto, a utilização destes critérios de seleção permitiu incluir uma população dialítica mais homogênea, com abordagem clínica, diagnóstica e terapêutica semelhantes. Isso aparentemente poderia limitar a extrapolação dos nossos achados para os demais pacientes dialíticos. No entanto, deve-se considerar que na população em diálise, a prevalência de DM e de doença cardiovascular é comum, apesar de variável^{1,5,77,78,81}. Hage *et al.*³⁶ em estudo com 280 pacientes considerados para transplante renal demonstraram prevalência de 60% e 63% para DM e DAC respectivamente. Além disso, destaque-se o fato de que a população em diálise está cada vez mais idosa, o que determina o aumento da taxa de pacientes considerados de alto risco pré-transplante renal².

As demais características clínicas e epidemiológicas desta casuística, quando comparadas com as descritas em outras publicações, evidenciaram que o perfil dos pacientes foi semelhante: indivíduos de meia idade ($59 \pm 8,8$ anos), predomínio do sexo masculino (65%), raça branca (73%) e com função ventricular normal ao ecocardiograma^{2,5,23,31,79}. Em nossa casuística, chama a atenção que a disfunção ventricular (FEVE < 50%) ocorreu em 21% dos pacientes, taxa semelhante às estimadas na literatura (15-20%)¹⁰; apenas 6% da casuística apresentaram disfunção ventricular grave (FEVE $\leq 40\%$) ao ecocardiograma.

Estudos prévios demonstram que os mecanismos envolvidos na ocorrência de EA na população dialítica são habitualmente multifatoriais: presença de cardiopatia estrutural^{19,43}, DAC^{41,51,76}, alterações isquêmicas⁷⁶, hipocalcemia pós-diálise⁴², baixa concentração de potássio ou cálcio no dialisato⁴⁴, uso de digoxina⁴²⁻⁴⁴, presença de hipertrofia ventricular^{44,76}, elevação do paratormônio⁴⁷ e hipertensão arterial não controlada⁴⁷.

O presente estudo demonstrou que o diagnóstico de alterações eletrocardiográficas (aumento na duração do intervalo PR e do intervalo QT), a presença de alterações ecocardiográficas (dilatação do VE) e o diagnóstico de IC foram fatores preditores da ocorrência dos EA nesta população em hemodiálise.

As alterações eletrocardiográficas - prolongamento do intervalo PR e do intervalo QT - são consideradas preditores de ECV e mortalidade na população geral^{36,80}. Na população dialítica, essas alterações são mais prevalentes que na população geral e se associam à ocorrência de EA^{31,36,37}. Em nosso estudo, as alterações eletrocardiográficas mencionadas definiram um aspecto desfavorável na população dialítica e significaram uma maior probabilidade de ocorrência de EA. Abe *et al.*³¹ demonstraram que o BAV 1º grau (duração do PR >200ms) foi mais prevalente nos pacientes em hemodiálise (5,4%) quando comparado aos não dialíticos (1,4%) e aos indivíduos saudáveis³⁰. Hage *et al.*³⁶ demonstraram que a prevalência de PR prolongado foi de 15% e não houve associação com piora na sobrevida dos pacientes em diálise. Na presente casuística, a prevalência de BAV de 1º grau foi de 11%, sendo 12 vezes mais prevalente nos pacientes com bradiarritmias, quando comparada ao grupo sem bradiarritmias.

Alguns estudos têm demonstrado que o intervalo QT nos pacientes em diálise é prolongado quando comparado com indivíduos saudáveis, que ocorre incremento na sua duração com a hemodiálise e que existe associação com a ocorrência de EA^{36,37,77,81}. Essa duração prolongada do intervalo QT é resultado de alterações na homogeneidade do potencial de ação ventricular, e geralmente está associada à hipertrofia ventricular e fibrose miocárdica⁸². Em nosso estudo a duração média do intervalo QTc foi de 436,4±27,6 ms, resultado semelhante ao estudo de Suzuki *et al.*³⁷ (432,6±24,9 ms) e inferior ao de Hage *et al.*³⁶(447±35 ms). Note-se que todos esses valores médios encontram-se dentro da faixa considerada normal (≤450 ms em homens e ≤470 ms em mulheres)⁶⁹. Apesar disso, a prevalência de QT prolongado é comum, sendo diagnosticado em 34% da nossa casuística e em 39% no estudo de Hage *et al.*³⁶. Nossos achados, em concordância com outros da literatura, demonstraram que o aumento do intervalo QT e a presença de QT longo foram preditores da ocorrência de EA, respectivamente, de arritmias ventriculares e de bradiarritmias.

Diante disso, a avaliação do intervalo PR e do intervalo QT na população em diálise deve ser feita rotineiramente com ECG, pois estas permitiram estratificar os pacientes com maior risco de EA.

De maneira geral, as alterações eletrocardiográficas descritas têm sido atribuídas à presença de alterações cardíacas estruturais (hipertrofia, disfunção ventricular, presença de calcificação e fibrose cardíaca), aterosclerose prematura e isquemia miocárdica, associadas com as alterações autonômicas, distúrbios eletrolíticos e instabilidade fluido-hemodinâmica, próprias da terapia dialítica^{10,11,19,20,77,81}. A intervenção terapêutica sobre os mecanismos fisiopatológicos

que desencadeiam essas alterações e a instituição de terapia dialítica eficaz e menos agressiva podem reduzir as comorbidades e as alterações eletrocardiográficas nessa população.

A IC clinicamente manifesta tem alta prevalência nos pacientes em diálise e representa um importante preditor de mortalidade^{79,81,83,84}. Em nosso estudo, a prevalência da síndrome de IC foi de 27% e foi preditora da ocorrência de arritmias ventriculares. A sintomatologia geralmente é resultado da sobrecarga de sal e água ou da presença de doença cardíaca subjacente⁸⁵. O mecanismo fisiopatológico envolvido tem sido atribuído à elevação da pressão diastólica do ventrículo esquerdo, que pode ocorrer em consequência da disfunção sistólica ou diastólica do VE⁷⁹. Se, por um lado, a disfunção sistólica significativa é pouco prevalente na população em diálise (15-20%), em contrapartida, a disfunção diastólica é bastante frequente^{10,79,83}. Dados recentes publicados por Barberato *et al.*⁷⁹ demonstraram que 73% dos pacientes em hemodiálise apresentam disfunção diastólica. Em nosso estudo, as prevalências foram semelhantes às encontradas na literatura, de 78% e 21%, respectivamente, para a disfunção diastólica e sistólica. Especula-se que os mecanismos associados à ocorrência de IC nessa população sejam decorrentes de: a) processos isquêmicos induzidos pela terapia de diálise; b) presença de hipertrofia ventricular; c) alterações na microcirculação coronária; e) diminuição da reserva de fluxo coronário; f) sobrecargas de volume e pressão e g) alterações neuro-hormonais^{1,77,81}. A presença de fibrose miocárdica difusa encontrada nos pacientes em diálise pode predispor à instabilidade elétrica do miocárdio e a ocorrência de EA, assim como promover os sintomas de IC através da elevação da pressão de enchimento ventricular^{79,86,87}.

No que se refere aos achados ecocardiográficos, a presença de dilatação do ventrículo esquerdo ocorreu em 23% dos nossos pacientes e quase triplicou a chance de ocorrência de TVNS. Parfrey *et al.*⁸⁸ demonstraram, em estudo com 432 pacientes, que a prevalência de dilatação do VE (28%) foi pouco superior à nossa, e que esteve associada à presença de DAC, HAS, anemia e hipoalbuminemia. Estudos prévios demonstraram que a ocorrência de dilatação ventricular confere pior prognóstico para a população dialítica, e do ponto de vista fisiopatológico está associada à sobrecarga de volume do ventrículo esquerdo^{82,85,88}. A hipertrofia excêntrica induzida por este mecanismo ocasiona o estiramento dos cardiomiócitos, apoptose e morte celular, com conseqüente formação de fibrose miocárdica. A associação desses fatores com a exacerbação da atividade neuro-hormonal e o desenvolvimento de sintomas de IC podem precipitar a ocorrência dos EA^{20,21,82,85}. Assim, o ecocardiograma, através do diagnóstico destas alterações estruturais, pode discriminar a população dialítica com maior risco de EA e auxiliar na instituição de terapias específicas com fins de reduzir a morbidade e mortalidade desta população.

Em relação à mortalidade, apesar da evolução técnico-científica no tratamento dos pacientes em diálise ocorrida nos últimos anos, a taxa de óbitos persiste elevada, principalmente em decorrência de ECV^{1,2,5,10}. No presente estudo, a mortalidade por todas as causas foi de 18%, pouco inferior à taxa de 21% demonstrada na última publicação do registro norte-americano *USRDS*². Obviamente, esses dados devem ser analisados sob pelo menos dois ângulos diferentes: se, por um lado, o nosso critério de inclusão definiu uma casuística com maior prevalência de comorbidades e, portanto, com pior prognóstico e maior risco de ECV; em contrapartida, a inclusão de pacientes ambulatoriais consecutivos

determinou a seleção natural de sobreviventes ao tratamento inicial com a terapia dialítica^{2,89}. Isso porque a taxa de mortalidade dos pacientes em hemodiálise tem um formato de “U”, ou seja, é maior no primeiro ano de diálise e decresce no segundo ano, a partir do qual volta a ascender gradativamente, atingindo o quinto ano com taxas semelhantes às do primeiro². Em presente casuística, o tempo médio de hemodiálise foi de 53,8±30 meses, período com taxas intermediárias de óbitos.

Além disso, o tratamento com abordagem interdisciplinar, ao qual os nossos pacientes foram submetidos (cardiologia e nefrologia), pode ter influenciado de maneira importante a mortalidade da casuística. Isso pode ser exemplificado pela elevada prevalência do uso de betabloqueadores (84%), IECA/BRA (50%), ácido acetilsalicílico (84%) e sinvastatina (62%). A importância da utilização destes medicamentos, denominados cardioprotetores, já é bem estabelecida na população geral com DCV manifesta ou alto de risco para ECV. Estas observações possibilitaram a publicação de documento pela *National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease in Chronic Renal Disease*, no qual se recomenda a prescrição rotineira desta terapêutica na população dialítica⁹⁰. No entanto, essa recomendação tem sido frequentemente negligenciada. Vários estudos demonstraram essas observações. Tonelli *et al.*⁹¹, em avaliação de 304 pacientes com DRC, observaram que o uso de IECA, betabloqueador, ácido acetilsalicílico e sinvastatina foi respectivamente 65%, 34%, 27% e 18%. No estudo de Gevonesi *et al.*²³, o betabloqueador e o IECA foram usados por apenas 18% e 30% dos 476 pacientes, respectivamente. No recente estudo *AURORA*⁷⁸, que avaliou o tratamento com rosuvastatina na incidência de ECV nos pacientes em hemodiálise, com exceção do grupo medicamentoso em análise, o restante da terapia medicamentosa

cardioprotetora foi menos prescrito: IECA/BRA (38%), betabloqueadores (37%) e antiplaquetários (42%). Em avaliação da coorte de pacientes, da qual se originou a casuística deste estudo, Gowdak *et al.*⁸⁹ demonstraram resultados preocupantes e equivalentes aos estudos citados anteriormente. Na avaliação cardiovascular inicial de 271 pacientes candidatos a transplante renal, 33% da casuística não usavam nenhuma medicação cardioprotetora e 42% usavam apenas um medicamento. A prevalência de uso de IECA, betabloqueador, ácido acetilsalicílico e sinvastatina foi respectivamente de 35,8%, 28%, 30% e 4,1%. Estes dados contrastam nitidamente com as taxas apresentadas pelos pacientes no momento da inclusão em nosso estudo, reforçando a importância da abordagem interdisciplinar na prescrição e manutenção da terapia medicamentosa. Além disso, o curto intervalo entre as visitas médicas (8 semanas) permitiu otimizar a aderência terapêutica. A associação destes fatores pode ter influenciado de modo favorável na mortalidade desta casuística.

No que tange às causas da elevada mortalidade na população dialítica, uma das maiores preocupações tem sido com os ECV e sobretudo com a MSC^{2,10,11,23}. Os achados do presente estudo evidenciaram que a taxa de óbitos decorrentes de ECV foi de 44,4% (oito em 18 casos) e foi semelhante à descrita no registro norte-americano *USRDS* (42,5%)². Por outro lado, dentre os ECV fatais, a taxa de MSC foi maior em nossa casuística (87,5%) em comparação com o mesmo registro (60%)². Outros estudos com seguimento clínico mais prolongado demonstraram taxas inferiores de morte súbita na população em diálise^{23,40}. Gevonesi *et al.*²³ demonstraram em estudo com 476 pacientes em hemodiálise que a incidência cumulativa de morte súbita no primeiro ano de seguimento foi de 2,8% e a de mortalidade por todas as causas foi de 14,8%; no presente estudo essas taxas foram

de 6% e 13% respectivamente. Essa discrepância na taxa de ocorrência de MSC pode ser explicada pela maior prevalência e gravidade das comorbidades dos pacientes incluídos em nosso estudo; além disso, o tamanho da casuística e o tempo de seguimento clínico podem ter influenciado os resultados.

Diferentemente do que normalmente acontece na população geral, a principal causa de MSC na população dialítica aparentemente não é a doença coronária^{2,12,13,78}. Em nosso estudo, apenas uma MSC foi decorrente de quadro isquêmico (IAM) e quatro casos foram decorrentes de EA fatais, sendo três bradiarritmias e um episódio de FV/TV. Neste contexto, vale ressaltar que a monitorização cardíaca prolongada foi imprescindível para que, concomitantemente à ocorrência dos eventos súbitos fatais, fosse possível registrar eletrocardiograficamente os EA e, deste modo, estabelecer a relação causal e elucidar o mecanismo de morte. Os achados desse estudo demonstraram que os EA foram responsáveis por pelo menos 57% dos óbitos súbitos (quatro em sete casos). Essas observações contrastam com os resultados de necropsias em japoneses dialíticos descritos por Takeda *et al.*²², que ao estabelecerem a relação causal e o contexto da morte, responsabilizaram os EA por apenas 9% dos óbitos súbitos.

Em relação à significância prognóstica dos EA detectados pelo *loop*er implantável, nossos achados demonstraram não existir associação entre a sua ocorrência e a mortalidade por todas as causas ou MSC. A elevada taxa de ocorrência de EA parece ser marcadora de gravidade das comorbidades instaladas e da própria situação da uremia crônica, não implicando um pior prognóstico na população dialítica deste estudo. Nesse sentido, algumas ressalvas são pertinentes e podem ajudar a explicar esses resultados: limitado tempo de seguimento clínico da

casuística, elevada taxa de terapia medicamentosa cardioprotetora e função ventricular preservada. Tais características podem ter influenciado o impacto dos EA nesta população.

Quanto à avaliação dos eventos não fatais, nossos achados revelaram que o diagnóstico de FA foi quatro vezes mais frequente nos pacientes com eventos, enquanto que o diagnóstico de bradiarritmias apresentou frequência duas vezes maior. Curiosamente, o único evento clínico não fatal, possivelmente correlato à presença de FA não teve registro desse EA. Um paciente apresentou BAV avançado e foi implantado marca-passo definitivo.

Habitualmente, o diagnóstico dos EA supracitados é realizado por meio de registro pelo ECG convencional ou monitorização com *Holter* 24h⁶⁹. No entanto, a capacidade diagnóstica destes métodos é limitada, principalmente quando os EA são intermitentes. Em nosso estudo, houve predomínio dos episódios paroxísticos de FA; apenas dois pacientes evoluíram com FA permanente, e o episódio de BAV também foi intermitente. Nesse sentido, existe correlação direta entre o tempo de monitorização e a capacidade diagnóstica, com destaque favorável para o *looper* implantável. Quanto à acurácia no diagnóstico dos episódios de FA, Hindricks *et al.*⁶⁰, em estudo prospectivo, multicêntrico, com 247 pacientes pós-ablação com radiofrequência de FA, demonstraram que o *looper* implantável apresentou sensibilidade de 96,1%, especificidade de 85,4% e acurácia global de 98,5% na detecção de FA recorrente, em comparação com sistemas de monitoramento com *Holter* por 46h e ECG.

A FA é a arritmia cardíaca sustentada mais comum na prática clínica, e está associada à elevada mortalidade e morbidade cardiovascular em pacientes com

DRC⁹². Estudos prévios demonstraram risco aumentado de ocorrência de FA nos pacientes com DRC em comparação com a população geral, e alguns estudos transversais denotaram maior prevalência desta arritmia nos pacientes em diálise^{93,94}. Tsagalis *et al.*⁹², em avaliação de 574 pacientes gregos (64% masculinos, idade média 65,1 anos) em terapia de hemodiálise (média de 72 meses), demonstraram elevada prevalência de FA (23,2%) detectada ao ECG, e nítida correlação desta taxa com a idade: em <50 anos a prevalência foi de 9,3%, e em pacientes >80 anos foi de 36,4%. Nos pacientes com a faixa etária entre 50 e 59 anos de idade, a prevalência de FA foi de 15,7%, dado semelhante aos nossos achados (13%), cuja população tinha idade média de 59 anos. No entanto, ao se avaliar a forma de apresentação da FA, observamos que, enquanto naquele estudo houve elevada proporção de FA na forma permanente/persistente (48,2%), o que possibilita a detecção ao ECG, em nosso estudo 85% dos pacientes apresentaram FA paroxística (11/13 pacientes)⁹². Abe *et al.*³¹ demonstraram a ocorrência de FA em apenas 5,4% dos 221 pacientes em hemodiálise crônica (idade média 55 anos) na avaliação pelo ECG; neste estudo a idade média da casuística e principalmente a ferramenta diagnóstica utilizada podem ter contribuído com essa prevalência. Em estudo que incluiu 256 pacientes, Vasquez *et al.*⁹⁵ demonstraram que a taxa de FA no início da terapia dialítica foi de 12%, e que outros 11% da casuística desenvolveram FA no seguimento clínico. Neste estudo, o diagnóstico de FA aumentou o risco de eventos não fatais (9,8 vezes) e duplicou o de morte. A oscilação das taxas de ocorrência de FA nos diversos estudos decorre principalmente da heterogeneidade das características clínicas, das comorbidades das populações incluídas e das formas de apresentação da arritmia (permanente ou paroxística).

Do ponto de vista fisiopatológico, o aumento no risco de FA na população em diálise pode estar relacionado à associação de vários mecanismos: 1) elevada prevalência de comorbidades, sobretudo HAS, DM e DAC; 2) hipertrofia ventricular esquerda, baixa complacência ventricular, distensão e fibrose atrial, todos preditores de ocorrência de FA; 3) alterações no sistema renina-angiotensina-aldosterona, que podem produzir fibrose e remodelamento atrial (substrato arritmogênico); e 4) alterações no sistema nervoso autônomo, que se traduzem como potencial disparador para a ocorrência de FA. Por outro lado, os mecanismos pelos quais a FA pode determinar a ocorrência de eventos clínicos não fatais estão associados à: 1) ausência da contração atrial na fase final do enchimento ventricular, com consequente redução do volume diastólico do ventrículo esquerdo e aumento da pressão atrial esquerda, podendo ocasionar congestão pulmonar (EAP); 2) oscilação da resposta ventricular (frequência cardíaca), podendo desencadear a mesma cascata de eventos descritos anteriormente; e 3) formação de fenômenos tromboembólicos⁹⁶.

Em nosso estudo, não foi possível estabelecer a correlação causal direta entre a ocorrência de FA e bradiarritmias com os eventos clínicos não fatais. Isso porque os próprios eventos clínicos podem ter precipitado a ocorrência dos EA. Assim, pacientes com o diagnóstico de infecção podem ter apresentado alterações inflamatórias, autonômicas ou hemodinâmicas, que são reconhecidos disparadores de FA⁹⁶. Também nos pacientes com quadro de IAM, nos quais foi introduzido o betabloqueador, a bradicardia pode ter ocorrido em consequência da associação destas condições. Por isso, a ocorrência destes EA deve caracterizar pacientes com situações clínicas e comorbidades potencialmente mais graves.

Em relação à terapia de hemodiálise, a literatura mostra que existe um grande interesse na avaliação do seu efeito pró-arritmogênico. Isso porque alguns estudos têm demonstrado que a MSC, normalmente atribuída à ocorrência de EA, tem relação temporal com a diálise. As maiores taxas ocorrem nos períodos de 12 h, que antecedem e que sucedem a primeira sessão de hemodiálise semanal²³.

No presente foram observadas aspectos interessantes da ocorrência de EA e a associação com a hemodiálise. Em relação à totalidade de EA, a taxa de ocorrência no período interdiálise foi superior ao intradiálise, respectivamente 68% e 32%. No entanto, essa diferença não traduz a realidade deste contexto e decorre da discrepância no tamanho do intervalo de tempo de cada período.

Os efeitos da hemodiálise podem perdurar por cerca de 5-6 h após cada sessão e, portanto, todos os eventos que ocorrem nesse período têm sido relacionados a essa terapia^{43,44}. Em nosso estudo, o período intradiálise foi definido como o período de tempo da sessão de hemodiálise mais as 5 h após cada sessão; isso totaliza 9 h por dia e 27 h por semana, considerando o tratamento habitual com três sessões de hemodiálise semanais. O período de tempo restante da semana é muito maior (141 h) e foi definido como período interdiálise. O ajuste da taxa de ocorrência dos EA pelo tempo de monitorização de cada período foi fundamental para a adequação deste problema. Isso permitiu a nítida evidência de que a distribuição dos EA corrigida pelo tempo de monitorização com o *looper* implantável foi significativamente superior no período intradiálise. A monitorização prolongada dos EA, abrangendo várias sessões de hemodiálise, aumenta a consistência destes achados, quando comparados aos outros métodos diagnósticos, em que se incluía somente uma ou duas sessões de hemodiálise e parte do período interdialítico.

A literatura é controversa e apresenta resultados divergentes quanto à influência da terapia dialítica na ocorrência de EA. Lima *et al.* demonstraram, em dois estudos^{50,76}, que a hemodiálise não aumenta a frequência e a gravidade dos EA, e que não há diferença significativa na taxa de EA em pacientes dialíticos, quando comparados com não dialíticos e com pacientes submetidos a transplante renal. No entanto, no primeiro estudo supracitado, a população avaliada difere da nossa, pois a prevalência de DM e histórico de IAM foram pouco frequentes ou ausentes⁵⁰. Outros estudos também não demonstraram influência da terapia de diálise na ocorrência de EA^{42,43,51}. Por outro lado, Burton *et al.*⁷⁶ demonstraram que a ocorrência de EA foi superior no período intradiálise, e que se associou com a presença de anormalidades de contração regional ao ecocardiograma (isquemia), presença de hipertrofia ventricular e DAC.

A explicação mais plausível para a associação entre os EA e a terapia de hemodiálise decorre da sobrecarga hemodinâmica induzida pela terapia dialítica associada à ocorrência de isquemia miocárdica, conseqüente à redução do fluxo coronário por quadros obstrutivos (pacientes com DAC), presença de alterações da microcirculação, diminuição da reserva de fluxo coronário ou ainda na desproporção da relação oferta-consumo de oxigênio, secundária à hipertrofia ventricular esquerda^{76,77,81}.

Em suma, a população dialítica apresenta uma série de fatores de risco, que, em conjunto, estabelecem um cenário muito favorável à ocorrência de EA. Sua documentação é tempo dependente, e os fenômenos implicados são imprevisíveis e inesperados. Assim, é importante ressaltar que a monitorização prolongada com *looper* implantável foi imperiosa e imprescindível no sentido de avaliar a diversidade

dos EA. A partir daí, por se tratar de avaliação temporal e dinâmica, foi possível determinar a reduzida repercussão clínica da maioria dos EA. Por outro lado, um grupo razoável de pacientes apresentou EA graves, fato que corrobora sua imprevisibilidade.

5.1. Implicações clínicas

A utilização do *looper* implantável na população em hemodiálise contribuiu com informações inéditas. O longo período de monitoramento possibilitou uma descrição detalhada dos EA e a identificação de fatores preditores de sua ocorrência. A avaliação destes preditores, por meio de parâmetros clínicos (diagnóstico de IC), eletrocardiográficos (aferição dos intervalos PR e QT) e medidas ecocardiográficas (dilatação do VE), pode colaborar na estratificação de risco desta população.

O registro eletrocardiográfico obtido com *looper* implantável dos eventos fatais contribuiu no esclarecimento dos mecanismos associados à MSC. Se, por um lado, os EA foram os principais agentes envolvidos nos óbitos súbitos, em contrapartida, o diagnóstico destes eventos no seguimento clínico da população não discriminou os pacientes com desfechos fatais. Deste modo, a avaliação da significância prognóstica dos EA nesta população pode demonstrar que, apesar de eles serem ameaçadores e causarem preocupação, nos pacientes com função ventricular preservada devem ser encarados como sinais de alarme (marcadores) de cardiopatia incipiente e da presença de alterações metabólicas, autonômicas ou hemodinâmicas.

A ocorrência de maior proporção de EA diagnosticados durante o período intradiálise corrobora a necessidade de monitorização eletrocardiográfica durante as sessões.

Assim, com relação à investigação dos EA, apesar das inúmeras vantagens descritas com a monitorização cardíaca por meio do *looper* implantável, por motivo de custo e por se tratar de procedimento invasivo, sua indicação não deve ser rotineira.

Certamente, a partir dos nossos achados de preditores prognósticos, outros estudos poderão definir um subgrupo específico de pacientes dialíticos com indicação de *looper* implantável.

5.2. Limitações do estudo

A população do estudo é constituída de pacientes consecutivos, em hemodiálise, de alto risco pré-operatório para transplante renal, oriunda de hospital terciário e com acompanhamento interdisciplinar (nefrologia e cardiologia) de rotina. Sendo assim, a extrapolação dos achados deste estudo para outros candidatos a transplante renal deve ser cautelosa.

O caráter observacional e descritivo do estudo, em relação aos EA, não permitiu a realização de inferências quanto ao prognóstico dos pacientes, no caso de estes serem submetidos a tratamento antiarrítmico, e muito menos avaliar o papel do *looper* implantável neste contexto. Nestes cenários, o estudo deveria ser randomizado com estratégias diagnósticas e terapêuticas alternativas e tempo de seguimento mais prolongado; este possivelmente um fator limitante de nosso estudo, sobretudo na documentação de EA graves.

O *looper* implantável tem características específicas de funcionamento, que podem ter influenciado os resultados do estudo. A evolução tecnológica incorporada no *Reveal XT* permitiu o aumento da capacidade de memória para 49,5 min e da longevidade da bateria, fatores imprescindíveis para melhorar a acurácia diagnóstica. Ainda assim, a capacidade de armazenamento dos EA na memória é limitada em 30 registros. Ao se atingir este limite, prioriza-se o registro dos novos EA em detrimento dos registros mais antigos, os quais são apagados – característica conhecida como *loop memory recorder*. Tal característica em pacientes com alta densidade arritmogênica limita os registros dos EA e pode subestimar a incidência de alguns tipos. Em nosso estudo, com o objetivo de transpor esse obstáculo (capacidade da memória) e minimizar as perdas dos EA, determinamos que os intervalos entre as consultas fossem de 8 semanas. Mesmo assim, 40% dos pacientes apresentaram saturação da memória e algum tipo de EA pode não ter sido analisado.

O diagnóstico diferencial dos EA, limitado à análise de uma derivação isolada do eletrocardiograma subcutâneo e associado à dificuldade de visualizar o registro da despolarização atrial (onda P), pode ser considerado uma limitação do *looper* implantável.

Outras considerações são pertinentes. O resgate das informações dos EA após o óbito dos pacientes depende de uma complexa interação de logística, na qual o fator fundamental foi a informação do evento fatal chegar aos investigadores do estudo. Previamente à inclusão no estudo, o paciente e pelo menos um familiar assumiram o compromisso de informar todas as intercorrências clínicas que porventura ocorressem. No entanto, em 25% dos óbitos de causa cardiovascular (dois pacientes), a família não informou os eventos, impedindo a recuperação dos registros.

6. Conclusões

Neste estudo, a monitorização eletrocardiográfica com *looper* implantável, em pacientes com DRC dialítica, candidatos a transplante renal e com alto risco pré-operatório, e em seguimento clínico de médio prazo demonstrou que:

- A taxa de ocorrência de EA foi elevada; os EA mais comuns foram as arritmias supraventriculares e as arritmias ventriculares;
- Os fatores preditores para a ocorrência dos EA foram: duração do intervalo PR e presença de QT longo para as bradiarritmias, duração do intervalo QTc e presença de IC para as arritmias ventriculares e dilatação do VE para ocorrência de TVNS;
- A taxa de morte por todas as causas foi elevada, com importante contribuição dos eventos cardiovasculares, principalmente a MSC decorrente de EA;
- Os EA diagnosticados pelo *looper* implantável não discriminaram os pacientes com eventos fatais ou com MSC;
- A detecção de FA e bradiarritmias pelo *looper* implantável se associou com a ocorrência de eventos clínicos não fatais;
- A taxa de EA foi maior no período intradiálise;
- O *looper* implantável foi eficiente, porque foi capaz de elucidar ou afastar o mecanismo arritmogênico como causa de eventos fatais; apresentou poucas complicações e identificou a necessidade de implante de marca-passo em paciente com diagnóstico de BAV avançado.

7. Anexos

Tabela A – Características clínicas, demográficas e laboratoriais associadas à ocorrência de bradiarritmias detectadas pelo *looper* implantável

CARACTERÍSTICAS	BRADIARRITMIAS		VALOR <i>p</i>
	Não (n=75)	Sim (n=25)	
Idade em anos, média ± dp	57,7 ± 9,1	62,7 ± 6,9	0,014*
Gênero masculino (%)	64	68	0,71
Etnia (%)			0,59
Branca	75	68	
Outros	25	32	
Hipertensão Arterial Sistêmica (%)	97	96	1,00
Diabetes mellitus (%)	67	80	0,20
Dislipidemia (%)	51	64	0,24
Tabagismo (%)	8	12	0,68
Obesidade (%)	16	20	0,75
Angina (%)	29	32	0,80
IAM prévio (%)	31	44	0,16
DAC (estenose >50%) (%)	56	87	0,026*
Insuficiência cardíaca (%)	27	29	0,89
AVE (%)	12	16	0,73
IVP (%)	56	52	0,72
Avaliação Clínica			
Pressão arterial (mmhg), média±dp			
Sistólica	132,1 ± 15,2	131,2 ± 14,5	0,79
Diastólica	86,7 ± 10,2	84,2 ± 8,4	0,25
Frequência cardíaca (bpm), média±dp	75,5 ± 8,9	69,6 ± 8,7	0,005*
Terapia medicamentosa (%)			
IECA/BRA	55	36	0,10
Betabloqueadores	83	88	0,75
Antagonistas dos canais de cálcio	31	32	0,90
AAS	88	72	0,11
Estatinas	57	76	0,10
Tempo, média ± dp			
Hemodiálise (meses)	54 ± 32,5	54,2 ± 21,3	0,96
Seguimento no estudo (dias)	423,4 ± 134,7	428,6 ± 103,5	0,86
ECG (n=100)			
Duração (ms), média±dp			
Intervalo PR, n=99	167,5 ± 17,6	190,2 ± 32,1	<0,001*
QRS	90,6 ± 18,5	93,9 ± 14,1	0,41
Distúrbio de condução (%)			
BAV 1º grau	3	36	<0,001*
Intraventricular	8	4	0,67
Intervalo QTc (ms), média±dp	435,2 ± 25,7	439,7 ± 32,7	0,48
QTc longo (%)	28	52	0,028*
Dispersão QT alterada (%)	30	25	0,63
ECG-AR positivo (%)	3	4	0,56
Ecocardiograma (n=99)			
AE (mm), média±dp	40,1 ± 6,9	42,3 ± 3,7	0,059**
SS (mm), média±dp	11,8 ± 2,1	11,6 ± 1,7	0,68
PP (mm), média±dp	11,1 ± 1,8	10,8 ± 1,5	0,51
DdVE (mm), média±dp	49,8 ± 6,3	52,7 ± 4,7	0,04*
DsVE (mm), média±dp	33,7 ± 6,9	34,9 ± 5,3	0,40
Dilatação do VE (%)	22	25	0,81
FEVE (%), média±dp	60 ± 11	58,1 ± 10	0,48
FEVE ≤ 50 (%)	20	25	0,60
Índice de massa cardíaca (g/m ²), média±dp	124,3 ± 31,6	127,7 ± 22,8	0,57
HVE (%)	68	71	0,79
Disfunção diastólica (%)	76	83	0,45
Alterações segmentares (%)	24	33	0,36
Alterações ventrículo direito (%)	7	4	1,00
Cintilografia Miocárdica (n=89)			0,59
Normal (%)	64	56	
Alterada (%)	36	44	

LEGENDA: AAS = ácido acetilsalicílico; AE = átrio esquerdo; AVE = acidente vascular encefálico; BAV = bloqueio atrioventricular; BRA = bloqueadores dos receptores de angiotensina; DAC = doença arterial coronária; DdVE = diâmetro diastólico do VE; DsVE = diâmetro sistólico do VE; dp = desvio padrão; ECG = eletrocardiograma convencional; ECG-AR = eletrocardiograma de alta resolução; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HVE = hipertrofia do ventrículo esquerdo; IAM = infarto agudo do miocárdio; IECA = inibidores da enzima conversora de angiotensina; IVP = insuficiência vascular periférica; n = número de pacientes; PP = parede ventricular; SS = septo interventricular; VE = ventrículo esquerdo

* Em vermelho estão destacadas as associações com significância estatística (valor de *p* <0,05)

** Em azul esta destacada a associação com tendência à significância estatística (valor de *p* entre 0,05 - 0,10)

Tabela B – Características clínicas, demográficas e laboratoriais associadas à ocorrência de arritmias ventriculares detectadas pelo *looper* implantável

CARACTERÍSTICAS	ARRITMIAS VENTRICULARES		VALOR <i>p</i>
	Não (n=21)	Sim (n=79)	
Idade em anos, média ± dp	56,6 ± 6,1	59,6 ± 9,4	0,085**
Gênero masculino (%)	67	65	0,85
Etnia (%)			0,06**
Branca	86	70	
Outros	14	30	
Hipertensão Arterial Sistêmica (%)	95	97	0,50
<i>Diabetes mellitus</i> (%)	86	66	0,07**
Dislipidemia (%)	52	54	0,86
Tabagismo (%)	–	11	0,19
Obesidade (%)	24	15	0,34
Angina (%)	24	32	0,48
IAM prévio (%)	29	35	0,55
DAC (estenose >50%) (%)	42	71	0,08**
Insuficiência cardíaca (%)	9	32	0,04*
AVE (%)	14	13	1,00
IVP (%)	71	51	0,08**
Avaliação Clínica			
Pressão arterial (mmhg), média±dp			
Sistólica	133,3 ± 15,1	131,4 ± 14,9	0,60
Diastólica	86,7 ± 9,2	85,9 ± 10	0,72
Frequência cardíaca (bpm), média±dp	73,7 ± 6,9	74,1 ± 9,7	0,83
Terapia medicamentosa (%)			
IECA/BRA	52	49	0,80
Betabloqueadores	81	85	0,73
Antagonistas dos canais de cálcio	33	30	0,79
AAS	76	86	0,31
Estatinas	48	66	0,12
Tempo, média ± dp			
Hemodiálise (meses)	48,1 ± 21,7	55,6 ± 31,8	0,21
Seguimento no estudo (dias)	428,1 ± 153,6	423,8 ± 120,2	0,89
ECG (n=100)			
Duração (ms), média±dp			
Intervalo PR, n=99	170,2 ± 18,2	173,9 ± 25,4	0,57
QRS	91,1 ± 13,9	91,5 ± 18,3	0,92
Distúrbio de condução (%)			
BAV 1º grau	5	13	0,45
Intraventricular	5	9	0,90
Intervalo QTc (ms), média±dp	424,1 ± 38	439,5 ± 37	0,03*
QTc longo (%)	25	36	0,33
Dispersão QT alterada (%)	35	27	0,49
ECG-AR positivo (%)	5	3	0,51
Ecocardiograma (n=99)			
AE (mm), média±dp	40,4 ± 4,7	40,6 ± 6,8	0,84
SS (mm), média±dp	12 ± 2	11,6 ± 2	0,33
PP (mm), média±dp	11,5 ± 1,7	10,9 ± 1,7	0,17
DdVE (mm), média±dp	49,5 ± 4,6	50,8 ± 6,4	0,40
DsVE (mm), média±dp	34,1 ± 6	34 ± 6,7	0,95
Dilatação do VE (%)	10	27	0,14
FEVE (%), média±dp	58,7 ± 12	59,7 ± 10	0,70
FEVE ≤ 50 (%)	14	23	0,55
Índice de massa cardíaca (g/m ²), média±dp	130 ± 30,1	123,8 ± 29,6	0,39
HVE (%)	71	68	0,76
Disfunção diastólica (%)	76	78	1,00
Alterações segmentares (%)	24	27	0,77
Cintilografia Miocárdica (n=89)			0,44
Normal (%)	74	59	
Alterada (%)	26	41	

LEGENDA: AAS = ácido acetilsalicílico; AE = átrio esquerdo; AVE = acidente vascular encefálico; BAV = bloqueio atrioventricular; BRA = bloqueadores dos receptores de angiotensina; DAC = doença arterial coronária; DdVE = diâmetro diastólico do VE; DsVE = diâmetro sistólico do VE; dp = desvio padrão; ECG = eletrocardiograma convencional; ECG-AR = eletrocardiograma de alta resolução; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HVE = hipertrofia do ventrículo esquerdo; IAM = infarto agudo do miocárdio; IECA = inibidores da enzima conversora de angiotensina; IVP = insuficiência vascular periférica; n = número de pacientes; PP = parede ventricular; SS = septo interventricular; VE = ventrículo esquerdo

* Em vermelho estão destacadas as associações com significância estatística (valor de *p* <0,05)

** Em azul estão destacadas as associações com tendência à significância estatística (valor de *p* entre 0,05-0,10)

Tabela C – Características clínicas, demográficas e laboratoriais associadas à ocorrência de TVNS detectadas pelo *looper* implantável

CARACTERÍSTICAS	TVNS		VALOR <i>p</i>
	Não (n=44)	Sim (n=56)	
Idade em anos, média ± dp	58,6 ± 8,9	59,3 ± 8,9	0,71
Gênero masculino (%)	57	71	0,12
Etnia (%)			0,52
Branca	72	73	
Outros	28	27	
Hipertensão Arterial Sistêmica (%)	95	98	0,58
Diabetes mellitus (%)	75	66	0,33
Dislipidemia (%)	59	50	0,36
Tabagismo (%)	9	9	1,00
Obesidade (%)	27	9	0,01*
Angina (%)	23	36	0,15
IAM prévio (%)	34	34	0,98
DAC (estenose >50%) (%)	56	72	0,21
Insuficiência cardíaca (%)	18	34	0,07**
AVE (%)	9	16	0,30
IVP (%)	64	48	0,12
Avaliação Clínica			
Pressão arterial (mmHg), média±dp			
Sistólica	130,9 ± 16,9	132,5 ± 13,4	0,60
Diastólica	84 ± 9,7	86 ± 9,8	0,31
Frequência cardíaca (bpm), média±dp	73,7 ± 9,5	74,2 ± 9,0	0,79
Terapia medicamentosa (%)			
IECA/BRA	43	55	0,22
Betabloqueadores	82	86	0,59
Antagonistas dos canais de cálcio	34	29	0,55
AAS	80	87	0,28
Estatinas	57	66	0,34
Tempo, média ± dp			
Hemodiálise (meses)	52,4 ± 25,4	5,4 ± 33,4	0,61
Seguimento no estudo (dias)	400,2 ± 153,9	444 ± 98,5	0,11
ECG (n=100)			
Duração (ms), média±dp			
Intervalo PR, n=99	172,5 ± 21,9	173,6 ± 25,8	0,82
QRS	94 ± 18,8	89,5 ± 16,3	0,82
Distúrbio de condução (%)			
BAV 1º grau	14	9	0,52
Intraventricular	9	7	0,90
Intervalo QTc (ms), média±dp	437,3 ± 28	435,6 ± 27	0,76
QTc longo (%)	38	31	0,45
Dispersão QT alterada (%)	31	27	0,69
ECG-AR positivo (%)	5	2	0,58
Ecocardiograma (n=99)			
AE (mm), média±dp	40,7 ± 4,4	40,5 ± 7,6	0,87
SS (mm), média±dp	11,8 ± 1,8	11,6 ± 2,1	0,61
PP (mm), média±dp	11,1 ± 1,7	10,9 ± 1,7	0,58
DdVE (mm), média±dp	50 ± 5,8	50,9 ± 6,2	0,45
DsVE (mm), média±dp	33,2 ± 6,6	34,6 ± 6,5	0,32
Dilatação do VE (%)	14	31	0,04*
FEVE (%), média±dp	61,3 ± 11	58 ± 10,4	0,12
FEVE ≤ 50 (%)	14	27	0,09**
Índice de massa cardíaca (g/m ²), média±dp	126,2 ± 28,8	124,3 ± 30,6	0,75
HVE (%)	75	64	0,22
Disfunção diastólica (%)	75	80	0,55
Alterações segmentares (%)	23	29	0,47
Alterações ventrículo direito (%)	2	9	0,44
Cintilografia Miocárdica (n=89)			0,68
Normal (%)	65	59	
Alterada (%)	35	41	

LEGENDA: AAS = ácido acetilsalicílico; AE = átrio esquerdo; AVE = acidente vascular encefálico; BAV = bloqueio atrioventricular; BRA = bloqueadores dos receptores de angiotensina; DAC = doença arterial coronária; DdVE = diâmetro diastólico do VE; DsVE = diâmetro sistólico do VE; dp = desvio padrão; ECG = eletrocardiograma convencional; ECG-AR = eletrocardiograma de alta resolução; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HVE = hipertrofia do ventrículo esquerdo; IAM = infarto agudo do miocárdio; IECA = inibidores da enzima conversora de angiotensina; IVP = insuficiência vascular periférica; n = número de pacientes; PP = parede ventricular; SS = septo interventricular; VE = ventrículo esquerdo

* Em vermelho estão destacadas as associações com significância estatística (valor de *p* <0,05)

** Em azul estão destacadas as associações com tendência à significância estatística (valor de *p* entre 0,05- 0,10)

Tabela D – Associação prognóstica dos eventos arrítmicos diagnosticados pelo *looper* implantável e mortalidade por todas as causas

EVENTOS ARRÍTMICOS	ÓBITOS		VALOR
	Não (n=82)	Sim (n=18)	<i>p</i>
Bradiarritmias	23%	33%	0,37
Pausas	2%	11%	0,14
Bradicardia sinusal	21%	17%	1,00
Arritmias supraventriculares	95%	89%	0,29
TANS	76%	67%	0,55
TA	7%	6%	1,00
FA	12%	17%	0,69
Arritmias ventriculares	78%	72%	0,55
EV isoladas	70%	50%	0,11
EV pareadas	20%	19%	1,00
TVNS	56%	55%	0,96
Complexas	65%	67%	0,87

LEGENDA: EV = extrassístole ventricular; FA = fibrilação atrial; n = número de pacientes; TA = taquicardia atrial; TANS = taquicardia atrial não sustentada; TVNS = taquicardia ventricular não sustentada

Tabela E – Associação da taxa de eventos arrítmicos detectados pelo *looper* implantável, por hora de monitorização, em cada paciente e mortalidade por todas as causas

Eventos arrítmicos	Óbito	n	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo	p
Bradiarritmias	Não	82	0,0031	0,0126	0,0000	0,0000	0,1082	0,24
	Sim	18	0,0048	0,0084	0,0000	0,0000	0,0299	
Pausas	Não	82	0,0002	0,0014	0,0000	0,0000	0,0100	0,10
	Sim	18	0,0004	0,0013	0,0000	0,0000	0,0042	
Bradicardia sinusal	Não	82	0,0020	0,0068	0,0000	0,0000	0,0532	0,88
	Sim	18	0,0025	0,0059	0,0000	0,0000	0,0168	
Arritmias supraventriculares	Não	82	0,1026	0,1846	0,0579	0,0000	1,5106	0,53
	Sim	18	0,1569	0,2399	0,0451	0,0000	1,0154	
TA	Não	82	0,0015	0,0079	0,0000	0,0000	0,0563	0,85
	Sim	18	0,0145	0,0617	0,0000	0,0000	0,2615	
TANS	Não	82	0,0306	0,0510	0,0100	0,0000	0,2654	0,67
	Sim	18	0,0588	0,1055	0,0157	0,0000	0,3539	
FA	Não	82	0,0009	0,0034	0,0000	0,0000	0,0216	0,52
	Sim	18	0,0029	0,0079	0,0000	0,0000	0,0308	
Arritmias ventriculares	Não	82	0,0306	0,0545	0,0089	0,0000	0,2803	0,86
	Sim	18	0,0261	0,0353	0,0079	0,0000	0,1231	
EV Isoladas	Não	82	0,0206	0,0357	0,0056	0,0000	0,1483	0,36
	Sim	18	0,0173	0,0267	0,0011	0,0000	0,0769	
EV Pareadas	Não	82	0,0034	0,0123	0,0000	0,0000	0,0809	0,78
	Sim	18	0,0034	0,0110	0,0000	0,0000	0,0462	
TVNS	Não	82	0,0066	0,0166	0,0020	0,0000	0,1155	0,99
	Sim	18	0,0055	0,0110	0,0023	0,0000	0,0456	
Complexas*	Não	82	0,0141	0,0371	0,0024	0,0000	0,2264	0,73
	Sim	18	0,0118	0,0216	0,0035	0,0000	0,0769	
TOTAL	Não	82	0,1364	0,2042	0,0714	0,0000	1,5319	0,52
	Sim	18	0,1919	0,2670	0,1231	0,0000	1,1385	

Legenda: dp = desvio padrão; EV = extrassístole ventricular; FA = fibrilação atrial; n = número de pacientes; TA = taquicardia atrial; TANS = taquicardia atrial não sustentada; TVNS = taquicardia ventricular não sustentada.* Complexas = arritmias ventriculares ≥ 3 pela classificação de Lown

Tabela F – Características clínicas, demográficas e laboratoriais da população do estudo associadas à ocorrência de eventos clínicos não fatais

CARACTERÍSTICAS	EVENTOS NÃO FATAIS		VALOR <i>p</i>
	Não (n=68)	Sim (n=24)	
Idade em anos, média ± dp	59,2 ± 9,5	57,7 ± 7,7	0,49
Gênero masculino (%)	62	67	0,66
Etnia (%)			0,65
Branca	74	67	
Outros	26	33	
Hipertensão Arterial Sistêmica (%)	97	96	1,00
Diabetes mellitus (%)	66	79	0,23
Dislipidemia (%)	54	58	0,74
Tabagismo (%)	7	12	0,42
Obesidade (%)	15	17	0,75
Angina (%)	26	35	0,30
IAM prévio (%)	31	42	0,33
DAC (estenose >50%) (%)	61	77	0,33
Insuficiência cardíaca (%)	26	33	0,52
AVE (%)	12	12	1,00
IVP (%)	51	67	0,19
Avaliação Clínica			
Pressão arterial (mmhg), média±dp			
Sistólica	132,6 ± 14,4	128,6 ± 15,8	0,26
Diastólica	87,4 ± 9,8	83,1 ± 9,5	0,07**
Frequência cardíaca (bpm), média±dp	74,4 ± 9,6	64,6 ± 6,8	0,35
Ecocardiograma (n=99)			
AE (mm), média±dp	40,1 ± 6,9	41,6 ± 5,2	0,35
SS (mm), média±dp	11,7 ± 2	11,9 ± 1,7	0,73
PP (mm), média±dp	10,9 ± 1,7	11,4 ± 1,6	0,26
DdVE (mm), média±dp	49,4 ± 5,9	52,8 ± 5,7	0,017*
DsVE (mm), média±dp	32,5 ± 5,8	37 ± 7,5	0,004*
Dilatação do VE (%)	13	30	0,11
FEVE (%), média±dp	60,9 ± 9,5	56,3 ± 12,5	0,12
FEVE < 50% (%)	15	17	0,74
Índice de massa cardíaca (g/m ²), média±dp	119,4 ± 28,9	139,4 ± 30,6	0,005*
HVE (%)	63	78	0,18
Disfunção diastólica (%)	76	83	0,53
Alterações segmentares (%)	24	35	0,29
Alterações ventrículo direito (%)	3	13	0,12
Cintilografia Miocárdica (n=81)			0,32
Normal (%)	66	50	
Alterada (%)	34	50	
ECG			
Duração (ms), média±dp			
Intervalo PR, n=99	171,5 ± 23,5	180,5 ± 27,5	0,14
QRS	90,7 ± 16,3	93,7 ± 19,9	0,46
Distúrbio de condução (%)			
BAV 1º grau	10	17	0,46
Intraventricular	6	13	0,90
Intervalo QTc (ms), média±dp	433,8 ± 26,7	440,3 ± 29,7	0,33
QT longo (%)	31	36	0,66
Dispersão QT alterada (%)	29	27	0,97
ECG-AR positivo (%)	1	8	0,16
Terapia medicamentosa (%)			
IECA/BRA	51	50	1,00
Betabloqueadores	75	87	1,00
Antagonistas dos canais de cálcio	32	25	0,50
AAS	87	83	0,73
Estatinas	60	75	0,19
Tempo, média ± dp			
Hemodiálise (meses)	53,8 ± 28,9	48,2 ± 21,8	0,38
Seguimento no estudo (dias)	469,8 ± 87,4	345,8 ± 155,4	<0,001

LEGENDA: AAS = ácido acetilsalicílico; AE = átrio esquerdo; AVE = acidente vascular encefálico; BAV = bloqueio atrioventricular; BRA = bloqueadores dos receptores de angiotensina; DAC = doença arterial coronária; DdVE = diâmetro diastólico do VE; DsVE = diâmetro sistólico do VE; dp = desvio padrão; ECG = eletrocardiograma convencional; ECG-AR = eletrocardiograma de alta resolução; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HVE = hipertrofia do ventrículo esquerdo; IAM = infarto agudo do miocárdio; IECA = inibidores da enzima conversora de angiotensina; IVP = insuficiência vascular periférica; n = número de pacientes; PP = parede ventricular; SS = septo interventricular; VE = ventrículo esquerdo

* Em vermelho estão destacadas as associações com significância estatística (valor de *p* <0,05)

** Em azul esta destacada a associação com tendência à significância estatística (valor de *p* entre 0,05 - 0,10)

Tabela G – Comparação da proporção de eventos arrítmicos detectados pelo *looper* implantável, por hora de monitorização, nos períodos intradiálise e interdiálise

PERÍODOS	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	P25	MEDIANA	P75	<i>p</i>
Intradiálise	0,0121	0,0192	0,0000	0,1157	0,0021	0,0043	0,0153	
Interdiálise	0,0049	0,0077	0,0000	0,0613	0,0008	0,0028	0,0064	< 0,001

LEGENDA: DP = desvio padrão; P25 = percentil 25; P75 = percentil 75

Tabela H – Comparação da taxa de eventos arrítmicos detectados pelo *looper* implantável, por hora de monitorização, nos intervalos Curto 1, Curto 2 e Longo do período interdiálise

INTERVALOS	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	P25	MEDIANA	P75	<i>p</i> *
Curto1	0,0039	0,0079	0,0000	0,0649	0,0006	0,0014	0,0040	
Curto2	0,0101	0,0163	0,0000	0,1184	0,0013	0,0052	0,0120	<0,001
Longo	0,0024	0,0044	0,0000	0,0256	0,0003	0,0008	0,0021	

LEGENDA: DP = desvio padrão; P25 = percentil 25; P75 = percentil 75

*significância estatística entre os três intervalos $p < 0,001$; na comparação Curto 1 vs Curto 2 ($p < 0,05$), Curto 1 vs Longo ($p < 0,05$) e Curto 2 vs Longo ($p < 0,05$)

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE N° : **SEXO :** .M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: N° **APTO:**
BAIRRO: **CIDADE**
CEP:..... **TELEFONE: DDD (.....)**

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : **SEXO:** M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO:..... N°..... **APTO:**
BAIRRO: **CIDADE:**
CEP: **TELEFONE: DDD (.....)**.....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

**AVALIAÇÃO DOS EVENTOS ARRÍTMICOS EM CANDIDATOS A TRANSPLANTE
RENAL PELA MONITORIZAÇÃO CARDÍACA COM *LOOPER* IMPLANTÁVEL**

.....
2. PESQUISADOR : RODRIGO TAVARES SILVA
CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO **INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL N°** 95.922
UNIDADE DO HCFMUSP: UNIDADE CLÍNICA DE ARRITMIA E MARCAPASSO DO INSTITUTO DO
CORACÃO.
.....

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO **RISCO MÉDIO**
RISCO BAIXO **RISCO MAIOR**

.....
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 1 ANO.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1 – O Sr(a) tem uma doença que leva ao não funcionamento adequado dos rins e para viver necessita fazer tratamento através de diálise enquanto aguarda o transplante de rim. Nesse período de espera, alguns pacientes podem apresentar arritmias no coração mesmo sem sentir nada. As arritmias cardíacas podem piorar o seu coração, causar desmaio e em alguns casos colocar sua vida em perigo. Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem o objetivo de identificar estas arritmias do coração enquanto o senhor(a) aguarda o transplante de rim.

2 – As arritmias cardíacas serão identificadas através de exames (eletrocardiograma e *Holter* 24h) e de um aparelho que será implantado através de cirurgia na região do peito (tórax) dos pacientes. Este último aparelho, mais conhecido como *Looper* implantável, é semelhante ao marca-passo (porém menor) e pode diagnosticar as arritmias quando ocorrerem, e deste modo, ajudar a evitar complicações que podem surgir delas. Em relação aos exames citados, o Sr(a) talvez já os conheça, pois servem para registrarmos o funcionamento elétrico do seu coração e diagnosticar arritmias. São exames que não causam dor alguma e não oferecem riscos.

3 – Em relação ao *looper*, o Sr(a) vai ser submetido(a) a uma cirurgia sob anestesia local e sedação leve para implante do aparelho embaixo da pele na região superior do tórax. Esse aparelho tem aproximadamente 5 centímetros de comprimento e 2 cm de largura. Normalmente, o Sr(a) é internado e recebe alta hospitalar no mesmo dia, cerca de 6 h após a cirurgia. É importante o cuidado com a limpeza da ferida cirúrgica para não infeccionar. Após o implante do aparelho, o Sr (a) terá consultas regulares a cada 1 ou 2 meses para avaliar o aparelho e diagnosticar arritmias. O Sr (a) continuará a fazer as sessões de diálise do mesmo jeito e não deixará de fazer acompanhamento com os médicos que já fazem seu tratamento. Esse estudo não altera a espera do senhor(a) para o transplante de rim. É importante o Sr (a) saber que caso o aparelho faça o diagnóstico de qualquer arritmia cardíaca que necessite de tratamento, este será providenciado adequadamente para o senhor(a).

4 – A cirurgia para o implante do aparelho (*looper* implantável) tem risco baixo. Contudo, podem ocorrer complicações, embora sejam raras. Pode ocorrer infecção na região onde foi cortada a pele para implante do aparelho, pequenos sangramentos podem aparecer e às vezes hematomas podem se formar na região da cirurgia. Os exames de eletrocardiograma e *Holter* 24h serão feitos no ambulatório e não têm risco. A avaliação eletrônica do *looper* é feita por um aparelho especial (semelhante ao computador portátil) nas consultas ambulatoriais e não oferecem riscos.

5 – Benefícios para o participante - Através dessa pesquisa, poderemos avaliar a chance de o Sr (a) apresentar arritmias que prejudicam o coração, a saúde e até mesmo causar morte, e assim fazendo o diagnóstico tratar o Sr(a) da melhor maneira possível enquanto aguarda o transplante de rim. Além disto, o senhor (a) terá consultas médicas com maior frequência e fará exames regularmente para avaliar melhor seu estado de saúde.

6 – Não existem procedimentos alternativos que sejam vantajosos e possam diagnosticar as arritmias cardíacas por tempo tão longo enquanto o Sr(a) aguarda o transplante renal. Se optar por não participar do estudo, o Sr(a) continuará o tratamento médico que já vem realizando.

7– Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Rodrigo Tavares Silva que pode ser encontrado no endereço: Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, número 44, São Paulo na Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca Artificial do Instituto do Coração (InCor), cujo telefone é (11) 3069-5321. O telefone para emergências é (11) 3069-5273 no Pronto-Socorro do InCor. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo na continuidade de seu tratamento na Instituição;

9 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

10 – O Sr(a) tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

11 – Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também, não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 – O pesquisador tem o compromisso de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“AVALIAÇÃO DOS EVENTOS ARRÍTMICOS EM CANDIDATOS A TRANSPLANTE RENAL PELA MONITORIZAÇÃO CARDÍACA COM *LOOPER* IMPLANTÁVEL”**.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Eu discuti com o Dr. Rodrigo Tavares Silva sobre a minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

para casos de pacientes <18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

8. Referências bibliográficas

-
- 1 American Heart Association. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Circulation*. 2003;108:2154-69.
 - 2 National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. US Renal Data System: *USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD. Disponível em <http://www.usrds.org>.
 - 3 National Kidney Foundation. K/DOI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S1-226.
 - 4 Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Eng J Med*. 2004;351:1296-305.
 - 5 Sesso R, Lopes AA, Thomé FS, Bevilacqua JL, Junior JER, Lugon J. Relatório do censo brasileiro de diálise 2008. *J Bras Nefrol*. 2008;30:233-8.
 - 6 Brasil. Ministério da Saúde/SE/Datasus. Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS. Taxa de prevalência de pacientes em diálise (SUS) em 2007. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/saude>.
 - 7 Himmelfarb J, Ikizler TA. Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2010; 363:1833-45.
 - 8 K/DOQI. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for hemodialysis adequacy 2005 – National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(S1):S1-S145.
 - 9 Kälble T, Lucan M, Nicita G, Sells R, Revilha BFJ, Wieself M. European Association Urology Guidelines on Renal Transplantation. *European Urology*. 2005;47:156-166.
 - 10 Herzog CA, Mangrum M, Passsman R. Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dial*. 2008;21:300-7.
 - 11 Bie MK, Dam BV, Gassbeek A, Buren MV, Erven LV, Bax JJ, Schaliij MJ, Rabelink TJ e Jukema JW. The current status of interventions aiming at reducing sudden cardiac death in dialysis patients. *Eur Heart Journal*. 2009;30:1559-64.
 - 12 Strippoli GF, Craig JC. Sunset for statins after AURORA[editorial]. *N Engl J Med*. 2009;360:1455-7.

- 13 Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005; 353:238–48.
- 14 National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. US Renal Data System: *USRDS 2006 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States.* Bethesda, MD. Disponível em <http://www.usrds.org>.
- 15 Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A, Lewis J, Rocco M, Toto R, Windus D, Ornt D, Levey AS; HEMO Study Group: Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int.* 2004;65:2380–9.
- 16 Myerburg RJ, Castellanos A. Emerging paradigms of the epidemiology and demographics of sudden cardiac arrest. *Heart Rhythm.* 2006;3:235-9.
- 17 Kanbay M, Afsar B, Goldsmith D, Covic A. Sudden death in hemodialysis: an update. *Blood Purif.* 2010;30:135-45.
- 18 Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Eng J Med.* 2001;345:1473-82.
- 19 Gross ML, Ritz E. Hypertrophy and fibrosis in the cardiomyopathy of uremia – beyond coronary heart disease. *Semin Dial.* 2008;21:308-18.
- 20 Remppis A, Ritz E. Cardiac problems in the dialysis patient: beyond coronary disease. *Semin Dial.* 2005;21:319-25.
- 21 Vonend O, Rump LC, Ritz E. Sympathetic overactivity – the cinderella of cardiovascular risk factor in dialysis patients. *Semin Dial.* 2008;21:326-30.
- 22 Takeda K, A Harada A, Okuda S, Fujimi S, Oh Y, Hattori F, Motomura1 K, Hirakata H and Fujishima M. Sudden death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12: 952–5.
- 23 Gevonesi S, Valsecchi MG, Rossi E, Pogliani D, Acquistapace I, Cristofaro V, Stella A, Vincenti A. Sudden Death and associated factors in a historical cohort of chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:2529-36.
- 24 Meyburg RJ, Kessler KM, Bassett AL, Castellanos A. A biological approach to sudden cardiac death: structure, function and cause. *Am J Cardiol.* 1989;63:1512-6.
- 25 Hage FG, Venkataraman R, Zoghbi GJ, Perry GJ, De Mattos AM, Iskandrian AE. The scope of coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:2129-40.

-
- 26 Lörincz I, Zilahi Z, Kun C, Mátyus J, Kakuk G. ECG abnormalities in Hemodialysis [editorial]. *Am Heart J.* 1997;134:1138-40.
 - 27 Yiu K-H, Tse H-F. Hypertension and cardiac arrhythmias: a review of the epidemiology, pathophysiology and clinical implications. *Journal of Human Hypertension* 2008;22:380-8.
 - 28 Lopez-Gomes JM, Verde E, Perez-Garcia R. Blood pressure, left ventricular hypertrophy and long-term prognosis in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1998;54(Suppl 68):S92-8.
 - 29 Amann K, Rychlik I, Miltenberger-Milteny G, Ritz E. Left ventricular hypertrophy in renal failure. *Kidney Int.* 1998; 54(Suppl 68):S78-85.
 - 30 Tamura K, Tsuji H, Nishiue T, Tokunaga S, Yajima I, Higashi T, Iwasaka T. Determinants of ventricular arrhythmias in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 1998;18:280-4.
 - 31 Abe S, Yoshizawa M, Nakanishi N, Yazawa T, Yokota K, Honda M, Sloman G. Electrocardiographic abnormalities in patients receiving hemodialysis. *Am Heart J.* 1996;131:1137-44.
 - 32 Bozbas H, Atar I, Yildirim A, Ozgul A, Uyar M, Ozdemir N, Muderrisoglu H, Ozin B. Prevalence and predictors of arrhythmia in end stage renal disease patients on hemodialysis. *Renal Failure.* 2007;29:331-9.
 - 33 Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Kellin H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML for Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *New Eng J Med.* 2002;346:877-83.
 - 34 Morales MA, Gremigni C, Dattolo P, Piacenti M, Cerrai T, Fazi A, Pelosi G, Vergassola R, Maggiore Q. Signal-averaged ECG abnormalities in haemodialysis patients. Role of dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:668-73.
 - 35 Girgis I, Contreras G, Chakko S, Perez G, Mcloughlin J, Lafferty J, Gualberti L, Ammazalorso M, Constantino T, Bresznyak L, Kleiner M, McGin TG, Myerburg RJ. Effect of hemodialysis on the signal-averaged electrocardiogram. *Am J Kidney Dis.* 1999;34:1105-14.
 - 36 Hage FG, Mattos AM, Kamash H, Mehta S, Warnock D, Iskandrian AE. QT prolongation is an independent predictor of mortality in end-stage renal disease. *Clin Cardiol.* 2010;33:361-6.

- 37 Suzuki R, Tsumura K, Inoue R, Kishimoto H, Morii H. QT interval prolongation in the patients receiving maintenance hemodialysis. *Clinical Nephrol.*1998;49:240-4.
- 38 Drighil A, Madias JE, Benjelloun M, Kamoum H, Bennis A, Azzouzi L, Yazidi A, Ramdani B. Changes in the QT intervals, QT dispersion, and amplitude of T waves after hemodialysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2007;12:137-44.
- 39 Fukuta H, Hayano J, Ishihara S, Mukai S, Ohte N, Ojika Kazahito, Yagi K, Matsumoto H, Sohmiya S, Kimura G. Prognostic value of heart rate variability in patients with end-stage renal disease on chronic haemoialysis. *Nephrol Dial Transplantation.* 2003;18:318-25.
- 40 Lima JGG, Gowdak LHW, Paula JF, Arantes RL, César LAM, Ramires JAF, Krieger EM. Unexplained sudden death in patients on waiting list for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant. Nephrol Dial Transplantation.* 2011;26:1392-6.
- 41 D'Elia JA, Weinrauch LA, Gleason RE, Hampton LA, Smith-Ossman S, Yoburn DC, Kaldany A, Healy RW, Jr SL. Application of the ambulatory 24-hour electrocardiogram in the prediction of cardiac death in dialysis patients. *Arch Intern Med.* 1988; 148:2381-5.
- 42 Weber H, Schwarzer C, Stummvoll HK, Joskowics G, Wolf A, Steinbach K, Kaindl F. Chronic hemodialysis: high risk patients for arrhythmias? *Nephron.* 1984;37:180-5.
- 43 Blumberg A, Häusermann M, Strub B, Jenzer HR. Cardiac arrhythmias in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron.* 1983;33:91-5.
- 44 Morrison G, Michelson E, Brown S and Morganroth J. Mechanism and prevention of cardiac arrhythmias in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1980;17:811-9.
- 45 Avram MM, Edson J, Gan A, Edson JN: Continuous monitoring of cardiac rhythm in hemodialysis patients [abstract]. *Dial Transplant.*1978;7:516-7.
- 46 Del Greco F, Grumer H. Electrolyte and electrocardiographic changes in the course of hemodialysis [abstract]. *Am J Cardiol.*1962;9:43-50.
- 47 Ramirez G, Brueggemeyer CD, Newton JL. Cardiac arrhythmias on hemodialysis in chronic renal failure patients. *Nephron.* 1984;36:212-8.
- 48 Malone D, DeMello VR, Kleiger R, Fernandez J, Lubowitz H, Oliver GC. Long term electrocardiographic monitoring of patients with end stage renal disease on chronic hemodialysis. *Chest.* 1977;72:405.

-
- 49 Lown B, Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation*. 1971;44:130-42.
 - 50 Lima JJG, Lopes HF, Gruppi CJ, Abensur H, Giorgi MCP, Krieger EM, Pileggi F. Blood pressure influences the occurrence of complex ventricular arrhythmia in hemodialysis patients. *Hypertension*. 1995;26:1200-3.
 - 51 Wizemann V, Kramer W, Funke T, Schütterle G. Dialysis-induced cardiac arrhythmias: fact or fiction? *Nephron*. 1985;39:356-60.
 - 52 Gruppo emodialisi e patologie cardiovascolari. Multicenter, cross-sectional study of ventricular arrhythmia in chronically haemodialysed patients. *Lancet*. 1988; 2:305-9.
 - 53 Sforzini S, Latini R, Mingardi G, Vicenti A, Radaelli B for gruppo emodialise e patologie cardiovascolari. Ventricular arrhythmias and four-year mortality in haemodialysis patients. *Lancet*. 1992;339:212:3.
 - 54 Brignole M, Vardas P, Hoffman E, Huikuri H, Moya A, Ricci R, Sulke N, Wieling W. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace*. 2009;11:671-87.
 - 55 Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Takle-Newhouse T, Norris C. Use of an extended monitoring strategy in patients with problematic syncope. *Circulation*. 1999;99:406-10.
 - 56 Moya A, Brignole M, Menozzi C, Garcia-Civera R, Tognarini S, Mont L, Botto G, Giada F, Cornacchia D. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation*. 2001;104:1261:7.
 - 57 Brignole M, Menozzi C, Moya A, Garcia-Civera R, Mont L, Alvarez M, Errazquin F, Beiras J, Bottoni N, Donateo P. Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. *Circulation*. 2001;104:2045-50.
 - 58 Menozzi C, Brignole M, Garcia-Civera R, Moya A, Botto G, Tercedor L, Migliorini R, Navarro X on behalf of the International Study of Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with heart disease and negative electrophysiologic test. *Circulation*. 2002;105:2741-5.
 - 59 Giada F, Gulizia M, Francese M, Croci F, Santangelo L, Santomauro M et al. Recurrent unexplained palpitations (RUP) study: comparison of implantable *looper* recorder versus conventional diagnostic strategy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1951-6.

-
- 60 Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, Taborsky M, Kuck K, Lebedev D, Rieger G, Pürerfellner H. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation – Results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophy*. 2010;3:141-7
 - 61 Pokushalov E, Romanov A, Cherniavsky A, Corbucci G, Pak I, Kareva Y, Karashov A. Ablation of paroxysmal atrial fibrillation during coronary bypass grafting: 12 months' follow-up through implantable loop recorder. *Eur J Cardiothorac Surg*. In press 2011. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/>
 - 62 Thomsen PEB, Jons C, Raatikainen P, Joergensen RM, Hartikainen J, Virtanen V, Boland J, Antronen O, Gang UJ, Hoest N, Boersma LVA, Platou ES, Becker D, Messier MD, Huikuri HV. 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;121:1258-64.
 - 63 Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D, et al. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant*. 2001;1:5–95.
 - 64 Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95:1-51.
 - 65 American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes melitus. *Diabetes Care*. 2010;33:S62-S69.
 - 66 Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88:1-19.
 - 67 Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes para Cardiologistas sobre Excesso de Peso e Doença Cardiovascular dos Departamentos de Aterosclerose, Cardiologia Clínica e FUNCOR da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78:1-14.
 - 68 Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR e cols. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93(1 Suppl 1):1-71.
 - 69 Pastore CA, Pinho C, Germiniani H, Samesima N, Mano R et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de

-
- Cardiologia sobre Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos (2009). *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(3 Suppl 2):1-19.
- 70 Barbosa MM, Nunes MCP, Campos Filho O, Camarozano A, Rabischoffsky A, Maciel BC et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes das Indicações da Ecocardiografia. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(6 Suppl 3):e265-e302.
- 71 Brignole M, Moya A, Menozzi C, Garcia-Civera R, Sutton R. Proposed electrocardiographic classification of spontaneous syncope documented by na implantable *loop* recorder. *Europace.* 2005;7:14-8.
- 72 Eknoyan G, Levey AS, Beck GJ, Agodoa LY, Daugirdas JT, Kusek JW, Levin NW, Schulman G: The hemodialysis (HEMO) Study: Rationale for selection of interventions. *Semin Dial.* 1996;9:24-33.
- 73 Rocco MV, Yan G, Gassman J, Lewis JB, Ornt D, Weiss B, Levey AS. Comparison of causes o death using HEMO Study and HCFA End-Stage Renal Disease Notification Classification Systems. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:146-53.
- 74 Lwanga SK, Lemeshow S. Sample size determination in health studies: a practical manual. Geneva, World Health Organization. 1991.
- 75 Lima JGG, Vieira MLC, Lopes HF, Gruppi CJ, Medeiros CJ, Ianhez LE, Krieger EM. Blood pressure and the risk of complex arrhythmia in renal insufficiency, hemodialysis and renal transplant patients. *Am J Hypertension.* 1999;12:204-8.
- 76 Burton JO, Korsheed S, Grundy BJ, McIntyre CW. Hemodialysis-induced left ventricular dysfunction is associated with an increase in ventricular arrhythmias. *Renal Failure.* 2008;30:701-9.
- 77 Green D, Roberts PR, New DI, Kalra PA. Sudden cardiac death in Hemodialysis patients: an in-depth review. *Am J Kidney Dis.* 2011;57:921-9.
- 78 Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F for the AURORA study group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Eng J Med.* 2009;360:1395-407.
- 79 Barberato SH, Bucharles SGE, Sousa AM, Constantini CO, Constantini CRF, Pecoits-Filho R. Prevalência e impacto prognóstico da disfunção diastólica na doença renal crônica em hemodiálise. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94:431-36.

-
- 80 Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, McCabe EL, Newton-Cheh C, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS, Wang T. Long-Term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. *JAMA*. 2009;301:2571-7.
- 81 Selby NM, McIntyre CW. The acute cardiac effects of dialysis. *Semin Dial*. 2007;20:220-8.
- 82 Shamseddin MK, Parfrey OS. Sudden cardiac death in chronic kidney disease: epidemiology and prevention. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7:145-54.
- 83 Foley RN, Parfrey PS, JD Harnett, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, Barre PE. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int*. 1995;47:186-92.
- 84 Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int*. 1995;47:884-90.
- 85 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.
- 86 Mall G, Huther W, Schneider J, Lundin P, Ritz E. Diffuse intermyocardiocytic fibrosis in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1990;5:39-44.
- 87 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: 93-7.
- 88 Parfrey OS, 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;11:1277-85.
- 89 Gowdak LHW, Paula FJ, Krieger EM. Underuse of American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines in Hemodialysis patients. *Renal Failure*. 2007;29:559-65.
- 90 Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:853-906.
- 91 Tonelli M, Böhm C, Pandeya S, Gill S, Levin A, Kiberd BA . Cardiac risk factors and the use of cardioprotective medications in patients with chronic renal insufficiency[abstract]. *Am J Kidney Dis*. 2001;37:484-9.

-
- 92 Tsagalis G, Bakirtzi N, Manios E, Chouliaras I, Papagiannidou P, Stamellou E, Akrivos T, Makris F, Psimenou E, Koutrobas G, Xinos K, Vemmos K. Atrial fibrillation in chronic hemodialysis patients: prevalence, types, predictors, and treatment practices in Greece. *Artif Organs*. In press 2011. doi: 10.1111/j.1525-1594.2011.01229.x. [Epub ahead of print]
 - 93 Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY, Soliman EZ, Astor B, Coresh J. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. In press 2011 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.020982. [Epub ahead of print]
 - 94 Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, Aoki J, Terasawa Y, Sakai K, Uemura J, Shibazi K. Relation of atrial fibrillation to glomerular filtration rate. *Am J Cardiol*. 2008;102:1056-9.
 - 95 Vazques E, Sanchez-Perales C, Garcia-Garcia F, Castellano P, Garcia-Cortes MJ, Liebana A, Lozano C. Atrial fibrillation in incident dialysis patients. *Kidney Int*. 2009;76:324-30.
 - 96 Zimmerman LI, Fenelon G, Martinelli Filho M, Grupi C, Atié J, Lorga-Filho A e cols. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(6 supl.1):1-39.

9. Apêndice

Apêndice – Lista de pacientes incluídos no estudo

	Nome	Registro Hospitalar			Nome	Registro Hospitalar
1	JPS	13771078-E		51	JCSC	13485794-C
2	ABO	13795580-B		52	ASS	13877251-F
3	EB	13865130-k		53	AL	13776980-D
4	VP	13811027-F		54	SG	1383433-A
5	AFP	13647911-k		55	ABB	13868465-C
6	JAG	55710311-J		56	SSS	13734593-D
7	JMC	2426543-k		57	PFG	55720768-J
8	BRF	13800854-A		58	MLSL	13741291-E
9	EDMC	13797074-k		59	DPB	13702844-A
10	LN	13757010-B		60	AJF	13858695-C
11	NK	5213728-D		61	JPF	13806306-D
12	DJS	13852513-H		62	CFS	13769834-J
13	TS	55717573-B		63	HSF	13767415-H
14	MSF	13772852-B		64	JCAL	13821872-B
15	AJP	2762728-A		65	JÁ	13783653-I
16	SCP	55720836-F		66	ODB	13818943-J
17	MLS	13711034-B		67	MAPS	13847939-E
18	CAB	13871858-E		68	MLMA	13786075-J
19	CL	13797857-D		69	MBS	13820798-J
20	OF	13773135-F		70	NLM	13874450-C
21	MAO	5285199-I		71	JCL	2250667-A
22	AAN	13792275-E		72	DFM	13874169-C
23	AFS	13747967-E		73	KS	13888949-F
24	FFS	13776674-D		74	RER	13887440-G
25	ICDL	13823852-I		75	AF	13875692-I
26	MAAC	5368415-D		76	CB	13855955-G
27	WA	13820534-G		77	DHB	13598450-C
28	JAS	13638304-C		78	SSO	13881718-D
29	JM	5007471-H		79	MMS	3344888-A
30	MAP	13765597-J		80	VMAC	13713510-D
31	MCFS	13800462-E		81	VLSO	3206374-E
32	MARL	13769732-E		82	NAN	13849403-H
33	EX	13799536-B		83	SEM	13873316-G
34	LM	13787371-H		84	ASD	55707286-C
35	JLF	13778436-A		85	JSF	2823258-B
36	APQ	55707142-A		86	RAL	2883031-I
37	ECS	13801151-E		87	ZAS	13830874-B
38	FFS	3265399-G		88	WPR	2314508-H
39	RAN	13778010-G		89	AMF	1384676-A
40	MLR	2873770-I		90	AD	13815925-G
41	SBC	13803616-D		91	FC	1385723-F
42	MBP	13849375-K		92	JMS	13881887-B
43	NY	13818714-D		93	MAA	13734848-B
44	WF	5261386-F		94	ACP	55724550-I
45	JBj	32803308-F		95	JD	13857446-H
46	CFS	13748551-C		96	JDR	13729034-K
47	MAS	13830847-E		97	ALM	13729034-K
48	LC	13779725-J		98	SMPS	13769429-B
49	VAG	13751509-F		99	RTP	13820737-G
50	AFGJ	13814903-I		100	NBM	13812663-B