

Registro de arritmias em pacientes com marcapassos e doença renal crônica de leve a moderada (RYCKE): resultados de um estudo de coorte observacional

Register of arrhythmias in patients with pacemakers and mild to moderate chronic kidney disease (RYCKE): results from an observational cohort study

Márcio Galindo Kiuchi¹, Shaojie Chen², Gustavo Ramalho e Silva³, Luis Marcelo Rodrigues Paz⁴, Gladyston Luiz Lima Souto⁵

Resumo: Introdução: O presente estudo examinou pacientes submetidos a implante de marcapasso dupla-câmara em decorrência de doença do nó sinusal ou bloqueio atrioventricular de 3^o ou 2^o grau do tipo 2 na doença renal crônica em estágios 2, 3 e 4. O estudo teve como objetivo registrar os eventos arrítmicos durante 12 meses de acompanhamento e comparar a incidência e a gravidade deles nas diferentes fases da doença renal crônica. **Método:** No total, 305 pacientes foram avaliados a cada 4 meses até 12 meses de acompanhamento. Os eventos arrítmicos foram avaliados em cada visita de acompanhamento. **Resultados:** Dentro do mesmo grupo de estágio da doença renal crônica não houve diferença entre as causas doença do nó sinusal e bloqueio atrioventricular, a respeito da ocorrência de qualquer arritmia. No entanto, menor incidência de taquicardia atrial/fibrilação atrial foi observada para todas as comparações entre todos os pacientes e os mesmos subgrupos em pacientes no estágio 2 (total: 58%; doença do nó sinusal: 63%; bloqueio atrioventricular: 51%), comparativamente aos estágios 3 (total: 87%, $P < 0,0001$; doença do nó sinusal: 89%, $P = 0,0020$; bloqueio atrioventricular: 84%, $P = 0,0019$) e 4 (total: 85%, $P < 0,0001$; doença do nó sinusal: 81%, $P = 0,0409$; bloqueio atrioventricular: 90%, $P < 0,0001$). Em relação à taquicardia ventricular não sustentada/taquicardia ventricular sustentada, foi observada incidência mais elevada para todas as comparações entre todos os pacientes e os mesmos subgrupos em pacientes no estágio 4 (total: 32%; doença do nó sinusal: 16%; bloqueio atrioventricular: 16%), comparativamente aos estágios 3 (total: 11%, $P = 0,0007$; doença do nó sinusal: 9%, $P = 0,0110$; bloqueio atrioventricular: 14%, $P = 0,0441$) e 2 (total: 3%, $P < 0,0001$; doença do nó sinusal: 3%, $P < 0,0001$; bloqueio atrioventricular: 4%, $P < 0,0001$). **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que quanto mais avançado o estágio da doença renal crônica maior a incidência de arritmias malignas.

Descritores: Nó Sinusal; Bloqueio Atrioventricular; Marcapasso Cardíaco Artificial; Arritmias Cardíacas; Doença Renal Crônica.

Abstract: Background: The present study evaluated patients who had received a dual chamber pacemaker implant due to sinus node disease or 3rd/2nd degree type 2 atrioventricular block in chronic kidney disease stages 2, 3 and 4. The study was aimed at registering arrhythmic events for 12 months of follow-up and comparing their

Trabalho realizado no Hospital e Clínica São Gonçalo, São Gonçalo, RJ, Brasil.

1. Doutor em Ciências Médicas, médico da Divisão de Cirurgia Cardíaca e Estimulação Cardíaca Artificial, Departamento de Medicina, Hospital e Clínica São Gonçalo, São Gonçalo, RJ, Brasil. **2.** Doutor em Ciências Cardiovasculares, médico do Departamento de Cardiologia do Shanghai First People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China, e *fellow* da European Heart Rhythm Association/European Society of Cardiology, Departamento de Cardiologia, Elisabethinen University Teaching Hospital Linz, Linz, Áustria. **3.** Médico da Divisão de Cirurgia Cardíaca e Estimulação Cardíaca Artificial, Departamento de Medicina, Hospital e Clínica São Gonçalo, São Gonçalo, RJ, Brasil. **4.** Médico da Divisão de Cirurgia Cardíaca e Estimulação Cardíaca Artificial, Departamento de Medicina, Hospital e Clínica São Gonçalo, São Gonçalo, RJ, Brasil. **5.** Professor doutor, chefe da Divisão de Cirurgia Cardíaca e Estimulação Cardíaca Artificial, Departamento de Medicina, Hospital e Clínica São Gonçalo, São Gonçalo, RJ, Brasil.

Correspondência: Márcio Galindo Kiuchi. Rua Cel. Moreira César, 138 – Centro – São Gonçalo, RJ, Brasil – CEP 24440-400 E-mail: marciokiuchi@gmail.com

Artigo submetido em 4/2016 e publicado em 6/2016.

incidence and severity in different stages of chronic kidney disease. **Method:** Three hundred and five patients were evaluated every 4 months up to 12 months of follow-up. Arrhythmic events were assessed at each follow-up visit. **Results:** Within the same chronic kidney disease stage group there was no difference between the causes of sinus node disease and atrioventricular block for the occurrence of any arrhythmia. However, a lower incidence of atrial fibrillation/tachycardia was observed for all comparisons among all patients and the same subgroups in stage 2 patients (total: 58%; sinus node disease: 63%; atrioventricular block: 51%) compared to stages 3 (total: 87%, $P < 0.0001$; sinus node disease: 89%, $P = 0.0020$; atrioventricular block: 84%, $P = 0.0019$) and 4 (total: 85%, $P < 0.0001$; sinus node disease: 81%, $P = 0.0409$; atrioventricular block: 90%, $P < 0.0001$). Regarding non-sustained/sustained ventricular tachycardia, a higher incidence was observed for all comparisons among all patients and the same subgroups in stage 4 patients (total: 32%; sinus node disease: 16%; atrioventricular block: 16%) compared to stages 3 (total: 11%, $P = 0.0007$; sinus node disease: 9%, $P = 0.0110$; atrioventricular block: 14%, $P = 0.0441$) and 2 (total: 3%, $P < 0.0001$; sinus node disease: 3%, $P < 0.0001$; atrioventricular block: 4%, $P < 0.0001$). **Conclusion:** Our findings suggest that the more advanced the stage of chronic kidney disease, the greater the incidence of malignant arrhythmias.

Keywords: Sinoatrial Node; Atrioventricular Block; Cardiac Pacemaker, Artificial; Arrhythmias, Cardiac; Chronic Renal Disease.

Introdução

A disfunção do nó sinusal é caracterizada por uma ou mais das seguintes manifestações eletrocardiográficas: bradicardia sinusal, parada sinusal, bloqueio sinoatrial, e arritmias supraventriculares alternando com bradicardia sinusal e assistolia (síndrome bradicardia-taquicardia)¹. A presença de palpitações, tonturas, pré-síncope ou síncope associadas a essas alterações eletrocardiográficas define a doença do nó sinusal (DNS). Embora estudos formais randomizados e controlados sobre estimulação cardíaca em pacientes com bloqueio atrioventricular (BAV) de 3º ou 2º grau do tipo 2 não tenham sido realizados, vários estudos observacionais, empreendidos no início da era do marcapasso, sugerem que a estimulação impede a recorrência de síncope e melhora a sobrevida em adultos²⁻⁶. Em concordância com as diretrizes da European Society of Cardiology (ESC), a estimulação é indicada em pacientes com DNS quando os sintomas podem ser claramente atribuídos à bradicardia (Classe I, Nível B) e em pacientes com BAV de 3º ou 2º grau do tipo 2, independentemente dos sintomas (Classe I, Nível C)⁷. A hiperatividade simpática é bem conhecida por aumentar o risco cardiovascular em pacientes com doença renal crônica (DRC), e é uma marca registrada do estado hipertensivo essencial que ocorre no início do curso clínico da doença⁸⁻¹⁰. Em ambas as condições, hipertensão e insuficiência renal, os mecanismos de estado hiperadrenérgico são variados e incluem vias reflexas e neuro-hormonais⁹⁻¹¹. Na DRC, a hiperatividade simpática parece se manifestar na fase mais precoce da doença clínica, mostrando uma relação direta com a gravidade do

estado de insuficiência renal¹²⁻¹⁵. À medida que a diminuição da taxa de filtração glomerular ocorre, há também aumento da taxa de eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes com DRC¹⁶, especialmente em decorrência de eventos arrítmicos e suas consequências.

O presente estudo examinou pacientes que tinham um marcapasso dupla-câmara em decorrência de BAV de 3º ou 2º grau do tipo 2 na DRC em estágios 2, 3 e 4. Objetivamos registrar os eventos arrítmicos durante os 12 meses de acompanhamento e comparar a incidência e a gravidade desses eventos nos diferentes estágios da DRC.

Método

Desenho do estudo

O presente estudo observacional, prospectivo, foi conduzido no Departamento de Estimulação Cardíaca e Cirurgia Cardíaca do Hospital e Clínica São Gonçalo. Uma coorte de pacientes recebeu a terapia padrão para o tratamento de DNS e BAV de 2º ou 3º grau, submetida a implante de marcapasso dupla-câmara, de acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia¹⁷.

O acompanhamento foi de 12 meses após o procedimento de implante. Os critérios de inclusão no estudo foram os seguintes: (i) pacientes que não tinham eventos taquiarrítmicos documentados ao eletrocardiograma; (ii) pacientes sem queixas de palpitação; (iii) pacientes que forneceram documentação de não apresentar isquemia cardíaca antes do implante de marcapasso comprovada por cintilografia miocárdica em repouso e durante o estresse, por ressonância magnética cardíaca

em repouso e durante o estresse ou por ecocardiograma de estresse farmacológico; (iv) pacientes que tinham fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) $\geq 50\%$, medida por ecocardiografia; (v) testes que mostrassem que os pacientes tinham DNS (bradicardia sintomática, bloqueio sinoatrial documentado ou parada sinusal com pausas > 3 segundos ou bradicardia sinusal < 40 bpm por > 1 minuto enquanto acordado) antes do implante de marcapasso ou BAV de 2º grau do tipo 2 ou 3º grau; (vi) taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) pela equação CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)¹⁸ entre 15 ml/min/1,73 m² e 89 ml/min/1,73 m² (pacientes com TFG > 60 ml/min/1,73 m² eram obrigados a apresentar microalbuminúria).

Os critérios de exclusão foram os seguintes: (i) doença cardíaca isquêmica; (ii) FEVE $< 50\%$; (iii) qualquer doença cardíaca valvular que pudesse levar a eventos arrítmicos; e (iv) sintomas sugestivos de arritmia.

O recrutamento de pacientes começou em março de 2009 e foi encerrado em janeiro de 2015. Os pacientes foram acompanhados até completar 12 meses após o implante do marcapasso, sendo eles identificados em nossos consultórios. O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque e aprovado pelo Comitê de Ética de nossa instituição. Todos os pacientes forneceram o consentimento informado por escrito antes da inclusão no estudo.

Implante e programação dos marcapassos

Como uma prática rotineira em nosso departamento, cabos-eletrodos bipolares foram implantados no apêndice do átrio direito e na região septal alta do ventrículo direito. Marcapassos dupla-câmara da St. Jude Medical (St. Paul, Estados Unidos) e da Medtronic (Palo Alto, Estados Unidos) foram usados. A função *rate adaptive function* foi ativada em todos os marcapassos e programada com frequências inferior de 60 bpm e superior de 120 bpm. Em todos os marcapassos programamos o intervalo atrioventricular estimulado de 140-220 ms e ligamos o algoritmo de gestão de atraso atrioventricular, que procura automaticamente a condução intrínseca para evitar estimulação ventricular direita desnecessária na DNS. A função *maximum tracking rate* foi individualizada e a função *auto mode switch* (AMS) foi ativada. O AMS ocorreu quando a frequência atrial excedeu 170-180 bpm para um determinado número de batimentos ou período.

O diagnóstico de episódios de taquicardia atrial/fibrilação atrial (TA/FA) fornecidos detalhadamente pelos dados históricos registrados pelo

marcapasso permitiu identificar e avaliar a terapia para melhor gestão dos pacientes. A sensibilidade atrial foi programada para 0,5 mV.

Definição das arritmias

A fibrilação atrial foi definida como pelo menos um episódio de atividade atrial irregular gravado pelo canal atrial com duração ≥ 30 segundos.

Taquicardia atrial foi definida como uma taquicardia supraventricular que não necessitava de junção atrioventricular, vias acessórias ou tecido ventricular para sua iniciação e manutenção.

Taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) foi definida como 3 (às vezes 5) ou mais batimentos consecutivos emergentes abaixo do nó atrioventricular, com intervalo RR < 600 ms (> 100 batimentos por minuto) e com duração < 30 segundos.

Taquicardia ventricular sustentada (TVS) foi definida como taquicardia com complexo QRS alargado e regular (> 120 ms) a uma frequência > 100 batimentos por minuto, com batimentos consecutivos e morfologia QRS estável e uniforme, com duração ≥ 30 segundos ou causando colapso hemodinâmico em < 30 segundos.

Acompanhamento dos pacientes

Os pacientes foram avaliados 15 dias após o implante do marcapasso para verificar a loja e o local da incisão cirúrgica e para ajustar a programação do marcapasso. Quinze dias depois, os pacientes retornaram para reavaliação (um mês após o implante do marcapasso). Os dados foram obtidos a partir do dia do implante do marcapasso até 12 meses após o implante. Posteriormente, os pacientes foram avaliados a cada 4 meses até completar 12 meses de acompanhamento. Em cada visita de acompanhamento, obtivemos um registro (armazenado em dispositivo USB e, em seguida, transferido para computador) dos dados de memória do marcapasso que se acumularam desde a redefinição anterior da memória. A ocorrência e a duração dos eventos AMS foram registradas. O início do primeiro episódio de arritmias também foi registrado no conjunto de dados de cada paciente.

Análise estatística

Todos os doentes envolvidos foram incluídos nas análises. Os resultados foram expressos como média e desvio padrão da média (média \pm DP) no caso da distribuição normal e como mediana com intervalo interquartil de outra forma. Os testes estatísticos foram todos de dois lados. As comparações entre os dois valores pareados foram realizadas pelo teste t pareado no caso da distribuição gaussiana ou, alternativamente, por meio do

teste de Wilcoxon. As comparações entre mais de dois valores pareados foram realizadas por análise de variância para medidas repetidas ANOVA ou por Kruskal-Wallis, conforme apropriado, complementada por teste *post hoc*. Frequências foram comparadas com o teste de χ^2 ou teste exato de Fisher. Os valores de $P < 0,05$ foram considerados significantes. Correlações entre duas variáveis foram realizadas por Pearson em caso de distribuição gaussiana ou, alternativamente, com o teste de correlação de Spearman. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa Graphpad Prism v. 7.0 (Graphpad Software Inc., La Jolla, Estados Unidos).

Resultados

Pacientes

Selecionamos 416 pacientes que receberam marcapasso dupla-câmara para tratar DNS ou BAV de 2º/3º grau para inclusão preliminar, dos quais 111 foram excluídos porque preenchiam os seguintes critérios de exclusão: doença isquêmica cardíaca ($n = 14$), FEVE $< 50\%$ ($n = 13$), função renal normal ($n = 59$) e sintomas sugestivos de TA/FA ($n = 25$). Os 305 pacientes restantes que aderiram aos critérios de inclusão foram finalmente incluídos no estudo. As características basais dos pacientes de ambos os grupos estão dispostas na Tabela 1.

Eventos arrítmicos

Na Tabela 2, observa-se a incidência dos eventos arrítmicos em todos os pacientes que recebe-

ram marcapasso, divididos por causas como DNS ou BAV, separados por estágios de DRC (2, 3 e 4). Dentro do mesmo grupo de estágio da DRC não houve diferença entre as causas DNS e BAV, em relação à ocorrência de qualquer arritmia. No entanto, menor incidência de TA/FA foi observada para todas as comparações entre todos os pacientes e os mesmos subgrupos em pacientes no estágio 2 (todos: 58%; DNS: 63%; BAV: 51%), comparativamente aos estágios 3 (todos: 87%, $P < 0,0001$; DNS: 89%, $P = 0,0020$; BAV: 84%, $P = 0,0019$) e 4 (todos: 85%, $P < 0,0001$; DNS: 81%, $P = 0,0409$; BAV: 90%, $P < 0,0001$). As comparações entre os estágios 3 e 4 não foram estatisticamente significantes, como mostrado na Figura 1. Em relação à TVNS/TVS, foi observada incidência mais elevada para todas as comparações entre todos os pacientes e os mesmos subgrupos em pacientes no estágio 4 (todos: 32%; DNS: 16%; BAV: 16%), comparativamente aos estágios 3 (todos: 11%, $P = 0,0007$; DNS: 9%, $P = 0,0110$; BAV: 14%, $P = 0,0441$) e 2 (todos: 3%, $P < 0,0001$; DNS: 3%, $P < 0,0001$; BAV: 4%, $P < 0,0001$). As comparações entre os estágios 3 e 2 demonstram diferença estatística de TVNS apenas entre os grupos incluindo todos os pacientes ($P = 0,0427$). Vale ressaltar que os episódios de TVS só ocorreram em pacientes em estágio CKD 4, como mostrado na Figura 2.

Função renal

Não houve diferença na comparação entre os valores basais e 12 meses após o implante para o

Tabela 1. Características basais

Variáveis	DRC estágio 2			DRC estágio 3			DRC estágio 4		
	Todos (n = 120)	DNS (n = 63)	BAV (n = 57)	Todos (n = 84)	DNS (n = 47)	BAV (n = 37)	Todos (n = 101)	DNS (n = 53)	BAV (n = 48)
Idade, anos	67 ± 11*	68 ± 12	66 ± 11	66 ± 11	65 ± 11	66 ± 12	66 ± 11	66 ± 11	67 ± 10
Gênero masculino (%)	62 (52)	34 (54)	28 (49)	45 (54)	25 (53)	20 (54)	50 (50)	26 (49)	24 (50)
Etnia branca (%)	62 (52)	31 (49)	31 (54)	46 (55)	25 (53)	21 (57)	52 (51)	27 (51)	25 (52)
IMC, kg/m ²	25 ± 10*	24 ± 2	27 ± 15	26 ± 3	25 ± 3	26 ± 3	24 ± 2	24 ± 2	25 ± 2
Hipertensão (%)	90 (75)	51 (81)	39 (68)	69 (82)	37 (79)	32 (86)	81 (80)	43 (81)	38 (79)
Diabetes melito tipo 2 (%)	79 (66)	43 (68)	36 (63)	54 (64)	32 (68)	22 (59)	62 (61)	33 (62)	33 (69)
Taxa de filtração glomerular estimada, ml/min/1,73 m ² (CKD-EPI)	69 ± 6*	68 ± 6	69 ± 6	38 ± 7	39 ± 6	37 ± 7	22 ± 4	23 ± 3	22 ± 3
Agentes anti-hipertensivos									
- BRA/IECA (%)	90 (75)	51 (81)	39 (68)	69 (82)	37 (79)	32 (86)	81 (80)	43 (81)	38 (79)
- Betabloqueador (%)	11 (9)*	7 (11)*	4 (7)*	17 (20)‡	9 (19)‡	8 (22)‡	44 (44)	20 (38)	24 (50)
- Bloqueador dos canais de cálcio (%)	90 (75)	51 (81)	39 (68)	69 (82)	37 (79)	32 (86)	76 (75)	37 (70)	39 (81)
- Diurético (%)	19 (16)	11 (17)	8 (14)	19 (23)	11 (23)	8 (22)	27 (27)	16 (30)	11 (23)

* Valores apresentados como média ± desvio padrão.

$P < 0,0001$ para comparações entre estágios de doença renal crônica por definição, para todos e para os subgrupos.

‡ $P < 0,001$ para comparações entre doença renal crônica estágio 4 vs. 2, para todos e para os subgrupos.

* $P < 0,05$ para comparações entre doença renal crônica estágio 4 vs. 3, para todos e para os subgrupos.

BAV = bloqueio atrioventricular; BRA = bloqueador do receptor de angiotensina; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; DNS = doença do nó sinusal; DRC = doença renal crônica; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; IMC = índice de massa corporal.

Tabela 2. Tipos de arritmia durante 12 meses de acompanhamento

Variáveis	DRC estágio 2			DRC estágio 3			DRC estágio 4		
	Todos (n = 120)	DNS (n = 63)	BAV (n = 57)	Todos (n = 84)	DNS (n = 47)	BAV (n = 37)	Todos (n = 101)	DNS (n = 53)	BAV (n = 48)
Fibrilação atrial (%)	62 (52)	35 (56)	27 (47)	65 (77)	37 (79)	28 (76)	86 (85)	43 (81)	43 (90)
Taquicardia atrial (%)	7 (6)	5 (8)	2 (4)	8 (10)	5 (11)	3 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Taquicardia ventricular não sustentada (%)	4 (3)	2 (3)	2 (4)	9 (11)	4 (9)	5 (14)	11 (11)	5 (9)	6 (13)
Taquicardia ventricular sustentada (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	21 (21)	11 (21)	10 (21)

Dentro do mesmo grupo de estágio de doença renal crônica não houve diferença entre causas por doença do nó sinusal e bloqueio atrio-ventricular.

BAV = bloqueio atrioventricular; DNS = doença do nó sinusal; DRC = doença renal crônica.

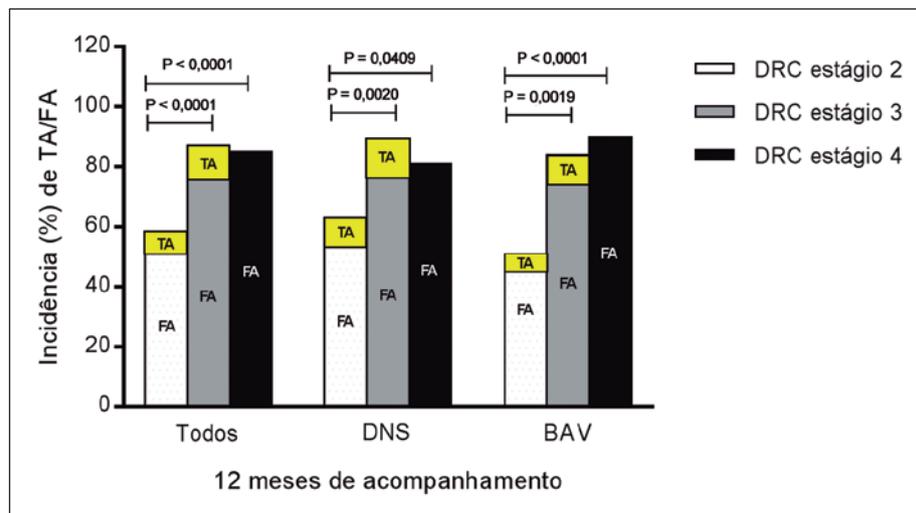


Figura 1: Porcentual de incidência de taquicardia atrial e fibrilação atrial registrada em todos os pacientes e nos subgrupos de doença do nó sinusal e bloqueio atrioventricular em pacientes com doença renal crônica em estágios 2, 3 e 4 durante 12 meses de acompanhamento. BAV = bloqueio atrioventricular; DNS = doença do nó sinusal; DRC = doença renal crônica; FA = fibrilação atrial; TA = taquicardia atrial.

mesmo estágio de DRC, assim como não houve diferença entre DNS e BAV no mesmo estágio de DRC (Tabela 3). Por definição, os valores médios de creatinina e TFGe basais e aos 12 meses de acompanhamento, quando comparados entre os estágios de DRC 2, 3 e 4 no mesmo ponto de tempo e pela mesma razão que levou ao implante do marcapasso, demonstraram a diferença óbvia.

Discussão

No presente estudo, verificou-se menor incidência de TA/FA para todas as comparações entre todos os pacientes e nos subgrupos DNS e BAV em pacientes com DRC em estágio 2 em comparação aos estágios 3 e 4; além disso, foi observada maior incidência de TVNS/TVS para todas as comparações entre todos e os mesmos subgrupos em pacientes no estágio 4. É importante ressaltar que os episódios de TVS só ocorreram em pacientes com DRC em estágio 4.

A porcentagem de pacientes hipertensos e diabéticos em todos os estágios de DRC não diferiu. Então, como mencionado previamente, pode-se especular que a hiperatividade simpática da DRC contribui desde o estágio clínico mais precoce da doença, mostrando relação direta com a gravidade do estado de insuficiência renal¹⁹⁻²². À medida que a diminuição da taxa de filtração glomerular ocorre, há também aumento da taxa de eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes com DRC²³, especialmente em decorrência de eventos arrítmicos e suas consequências. Remodelação estrutural e eletrofisiológica do coração, calcificação vascular e fibrose, desregulação autonômica e mudanças de volume e eletrólitos são cogitadas como alguns dos mecanismos para explicar a alta predisposição à morte súbita cardíaca em pacientes com DRC. Embora alguns dos estudos que corroboram os mecanismos propostos anteriormente tenham sido realizados em pacientes com

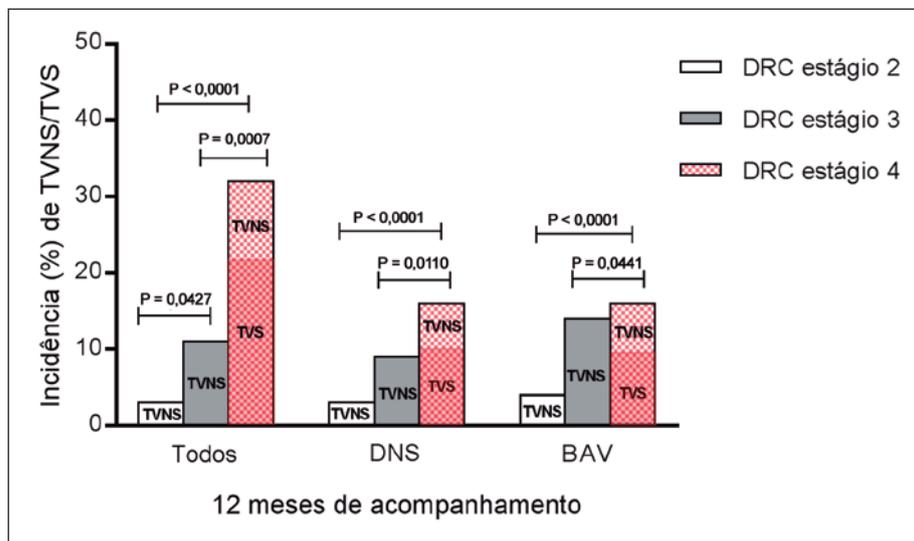


Figura 2: Porcentual de incidência de taquicardia ventricular não sustentada e taquicardia ventricular sustentada em todos os pacientes e nos subgrupos de doença do nó sinusal e bloqueio atrioventricular em pacientes com doença renal crônica em estágios 2, 3 e 4 durante 12 meses de acompanhamento. BAV = bloqueio atrioventricular; DNS = doença do nó sinusal; DRC = doença renal crônica; TVNS = taquicardia ventricular não sustentada; TVS = taquicardia ventricular sustentada.

Tabela 3. Função renal durante 12 meses de acompanhamento

Variáveis	DRC estágio 2			DRC estágio 3			DRC estágio 4		
	Todos (n = 120)	DNS (n = 63)	BAV (n = 57)	Todos (n = 84)	DNS (n = 47)	BAV (n = 37)	Todos (n = 101)	DNS (n = 53)	BAV (n = 48)
Creatinina basal, mg/dl	1 ± 0,1	1 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1,7 ± 0,2	1,6 ± 0,2	1,7 ± 0,2	2,5 ± 0,2	2,5 ± 0,2	2,6 ± 0,3
Creatinina aos 12 meses, mg/dl	1 ± 0,1	1 ± 0,1	1 ± 0,1	1,7 ± 0,2	1,6 ± 0,1	1,7 ± 0,2	2,5 ± 0,2	2,5 ± 0,2	2,6 ± 0,3
TFGe, ml/min/1,73 m ² (CKD-EPI) no período basal	69 ± 6	68 ± 6	69 ± 6	38 ± 7	39 ± 6	37 ± 7	22 ± 4	23 ± 3	22 ± 3
TFGe, ml/min/1,73 m ² (CKD-EPI) aos 12 meses	69 ± 6	69 ± 6	70 ± 5	38 ± 7	38 ± 6	37 ± 7	22 ± 4	23 ± 3	22 ± 4

Valores apresentados como média ± desvio padrão.

P < 0,0001 para comparações entre doença renal crônica estágios 2, 3 e 4 para todos e para os subgrupos. Não houve diferença na comparação entre o período basal e depois de 12 meses dentro do mesmo grupo de estágio da doença renal crônica, assim como não houve diferença entre doença do nó sinusal e bloqueio atrioventricular dentro do mesmo grupo de estágio da doença renal crônica.

BAV = bloqueio atrioventricular; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; DNS = doença do nó sinusal; DRC = doença renal crônica; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada.

DRC que não estavam em terapia de substituição renal, a maioria dos dados provém de pacientes com doença renal terminal.

A doença renal induz a remodelação cardíaca, incluindo hipertrofia ventricular esquerda e fibrose cardíaca. Vários estudos clínicos, incluindo aqueles que recrutaram participantes com redução leve a moderada da TFGe, demonstraram associação independente entre DRC e hipertrofia ventricular esquerda²⁴⁻²⁷. Especificamente, há aumento progressivo da prevalência de hipertrofia ventricular esquerda e massa ventricular esquerda aumentada quando a TFG diminui. Além disso, entre os participantes com DRC mais avançada em diálise, a ressonância magnética com contraste demonstra imagem de padrão difuso com a captação de

gadolínio, sugestiva de fibrose e cardiomiopatia não isquêmica²⁸. A patogênese dessas condições é considerada multifatorial, e a presença de comorbidades comumente associadas, como hipertensão arterial, diabetes melito e anemia, explica apenas parte da remodelação ventricular esquerda²⁹⁻³¹.

A doença renal também está associada à doença vascular, incluindo a calcificação, e o endurecimento dos vasos sanguíneos³²⁻³⁵. A diminuição da taxa de filtração glomerular e a disfunção endotelial são processos inter-relacionados que reduzem a elasticidade vascular e, posteriormente, aumentam os eventos isquêmicos. Estudos em humanos têm demonstrado que a resposta vasodilatadora deficiente, que é dependente do endotélio, está associada a insuficiência renal leve^{36,37}.

Se não forem tratadas, essas condições progridem de forma independente e estabelecem uma relação cíclica que resulta em dano tanto vascular como renal. Subsequentemente, a remodelação e a esclerose dos vasos podem comprometer a reserva de perfusão e aumentar o risco de eventos isquêmicos³⁸, fatores deflagradores comuns para o aparecimento de arritmias.

As mudanças estruturais podem alterar as propriedades eletrofisiológicas do miocárdio. A fibrose miocárdica rompe a arquitetura normal e resulta em decréscimo da velocidade de condução através do tecido doente³⁹. Essa condição pode formar áreas heterogêneas de condução e despolarização, que podem sustentar uma arritmia reentrante, como a taquicardia ventricular^{32,40}. Essas mudanças estruturais na condução cardíaca atrasam a ativação ventricular e criam potenciais tardios na porção terminal do complexo QRS. Além das arritmias reentrantes dependentes de cicatrizes, formando áreas heterogêneas de condução elétrica, a disfunção renal também aumenta o risco de arritmias automáticas ou desencadeadas por outros pontos de gatilho⁴¹.

Limitações do estudo

Uma limitação do estudo é que os pacientes incluídos poderiam ter apresentado um episódio de arritmia assintomática, que, no entanto, não pôde ser detectado porque os pacientes não possuíam um *loop*er implantável.

Conclusão

No presente estudo, verificou-se menor incidência de TA/FA para todas as comparações entre todos os pacientes e os subgrupos DNS e BAV em pacientes com DRC em estágio 2, comparativamente aos estágios 3 e 4, além de ter sido observada maior incidência de TVNS/TVS para todas as comparações entre todos os pacientes e os mesmos subgrupos em pacientes no estágio 4. É importante ressaltar que os episódios de TVS só ocorreram em pacientes com DRC em estágio 4. Nossos resultados sugerem que quanto mais avançado o estágio da DRC maior a incidência de arritmias malignas, mesmo essa população estando em maior uso de betabloqueadores.

Conformidade com as Normas Éticas/ Conflito de Interesses

Todos os procedimentos realizados em estudos envolvendo participantes humanos estavam de acordo com os padrões éticos do comitê de pesquisa institucional e/ou nacional e com a declaração de 1964 de Helsinque e suas alterações posteriores ou padrões éticos comparáveis. O consen-

timento informado foi obtido de todos os indivíduos participantes incluídos no estudo.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Agradecimentos

Os autores agradecem a todos os participantes deste estudo e à Pace Med (Rio de Janeiro, RJ) pelo suporte técnico. O estudo foi patrocinado pelos planos de saúde do estado do Rio de Janeiro e pela Pace Med.

Referências

1. Ferrer MI. The sick sinus syndrome in atrial disease. *JAMA*. 1968;206(3):645-6.
2. Edhag O. Long-term cardiac pacing. Experience of fixed-rate pacing with an endocardial electrode in 260 patients. *Acta Med Scand Suppl*. 1969;502:9-110.
3. Edhag O, Swahn A. Prognosis of patients with complete heart block or arrhythmic syncope who were not treated with artificial pacemakers. A long-term follow-up study of 101 patients. *Acta Med Scand*. 1976;200(6):457-63.
4. Friedberg CK, Donoso E, Stein WG. Nonsurgical acquired heart block. *Ann N Y Acad Sci*. 1964;111:835-47.
5. Johansson BW. Complete heart block. A clinical, hemodynamic and pharmacological study in patients with and without an artificial pacemaker. *Acta Med Scand Suppl*. 1966;451:1-127.
6. Michaelsson M, Jonzon A, Riesenfeld T. Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. A prospective study. *Circulation*. 1995;92(3):442-9.
7. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013;34(29):2281-329.
8. Grassi G. Sympathetic neural activity in hypertension and related diseases. *Am J Hypertens*. 2010;23(10):1052-60.
9. Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertension*. 2009;54(4):690-7.
10. Paton JF, Raizada MK. Neurogenic hypertension. *Exp Physiol*. 2010;95(5):569-71.
11. McGrath BP, Ledingham JG, Benedict CR. Catecholamines in peripheral venous plasma in patients on chronic haemodialysis. *Clin Sci Mol Med*. 1978;55(1):89-96.
12. Tinucci T, Abrahao SB, Santello JL, Mion D Jr. Mild chronic renal insufficiency induces sympathetic overactivity. *J Hum Hypertens*. 2001;15(6):401-6.
13. Schlaich MP, Socratous F, Hennebry S, Eikelis N, Lambert EA, Straznicky N, et al. Sympathetic activation in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(5):933-9.
14. Neumann J, Ligtenberg G, Klein II, Koomans HA, Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment. *Kidney Int*. 2004;65(5):1568-76.

15. Grassi G, Bertoli S, Seravalle G. Sympathetic nervous system: role in hypertension and in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;21(1):46-51.
16. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-305.
17. Martinelli Filho M, Zimerman LI, Lorga AM, Vasconcelos JTM, Rassi A Jr. Guidelines for Implantable Electronic Cardiac Devices of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(6):e210-e238.
18. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
19. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, Fried LF, Jenny NS, Psaty BM, et al. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med*. 2005;142(7):497-505.
20. Deo R, Fyr CL, Fried LF, Newman AB, Harris TB, Angleman S, et al. Kidney dysfunction and fatal cardiovascular disease--an association independent of atherosclerotic events: results from the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) study. *Am Heart J*. 2008;155(1):62-8.
21. Kannel WB, Cupples LA, D'Agostino RB. Sudden death risk in overt coronary heart disease: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1987;113(3):799-804.
22. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Saxon LA. Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction. *Circulation*. 1993;88(6):2953-61.
23. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008;117(21):e350-408.
24. Cerasola G, Nardi E, Mule G, Palermo A, Cusimano P, Guarneri M, et al. Left ventricular mass in hypertensive patients with mild-to-moderate reduction of renal function. *Nephrology (Carlton)*. 2010;15(2):203-10.
25. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis*. 1999;34(1):125-34.
26. Paoletti E, Bellino D, Cassottana P, Rolla D, Cannella G. Left ventricular hypertrophy in nondiabetic predialysis CKD. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(2):320-7.
27. Moran A, Katz R, Jenny NS, Astor B, Bluemke DA, Lima JA, et al. Left ventricular hypertrophy in mild and moderate reduction in kidney function determined using cardiac magnetic resonance imaging and cystatin C: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis*. 2008;52(5):839-48.
28. Mark PB, Johnston N, Groenning BA, Foster JE, Blyth KG, Martin TN, et al. Redefinition of uremic cardiomyopathy by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *Kidney Int*. 2006;69(10):1839-45.
29. Cioffi G, Tarantini L, Frizzi R, Stefanelli C, Russo TE, Selmi A, et al. Chronic kidney disease elicits excessive increase in left ventricular mass growth in patients at increased risk for cardiovascular events. *J Hypertens*. 2011;29(3):565-73.
30. Schroeder AP, Kristensen BO, Nielsen CB, Pedersen EB. Heart function in patients with chronic glomerulonephritis and mildly to moderately impaired renal function. An echocardiographic study. *Blood Press*. 1997;6(5):286-93.
31. Hunter JJ, Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med*. 1999;341(17):1276-83.
32. Pai AS, Giachelli CM. Matrix remodeling in vascular calcification associated with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(10):1637-40.
33. Briet M, Collin C, Karras A, Laurent S, Bozec E, Jacquot C, et al. Arterial remodeling associates with CKD progression. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(5):967-74.
34. Hu MC, Shi M, Zhang J, Quinones H, Griffith C, Kuro-m M, et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(1):124-36.
35. Shroff R, Shanahan CM. Klotho: an elixir of youth for the vasculature? *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(1):5-7.
36. Perticone F, Maio R, Tripepi G, Zoccali C. Endothelial dysfunction and mild renal insufficiency in essential hypertension. *Circulation*. 2004;110(7):821-5.
37. Perticone F, Maio R, Perticone M, Sciacqua A, Shehaj E, Naccarato P, et al. Endothelial dysfunction and subsequent decline in glomerular filtration rate in hypertensive patients. *Circulation*. 2010;122(4):379-84.
38. Kingwell BA, Waddell TK, Medley TL, Cameron JD, Dart AM. Large artery stiffness predicts ischemic threshold in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(4):773-9.
39. Waldo AL, Plumb VJ, Arciniegas JG, MacLean WA, Cooper TB, Priest MF, et al. Transient entrainment and interruption of the atrioventricular bypass pathway type of paroxysmal atrial tachycardia. A model for understanding and identifying reentrant arrhythmias. *Circulation*. 1983;67(1):73-83.
40. Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A, Gupta SN, Bluemke DA, Foo TK, et al. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2007;115(15):2006-14.
41. Brotman DJ, Bash LD, Qayyum R, Crews D, Whitsel EA, Astor BC, et al. Heart rate variability predicts ESRD and CKD-related hospitalization. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(9):1560-70.