

Artigo
Original

Influência da Fístula Arteriovenosa sobre a Resposta da Frequência Cardíaca ao Dipiridamol em Pacientes Renais Crônicos Submetidos à Cintilografia Miocárdica

2

Influence of Arteriovenous Fistula on the Heart Rate Response to Dipyridamole in Chronic Renal Patients undergoing Myocardial Scintigraphy

Aline Alves Vargas Gonçalves, Ronaldo de Souza Leão Lima

Resumo

Fundamentos: Uma resposta diminuída da frequência cardíaca (FC) ao dipiridamol ocorre nos portadores de doença renal crônica (DRC) por razões não elucidadas. Após ampla revisão da literatura, não se encontraram estudos sobre a contribuição da fístula arteriovenosa (FAV) para esse fenômeno.

Objetivo: Avaliar o papel da FAV para a resposta diminuída da FC ao dipiridamol em renais crônicos submetidos à cintilografia miocárdica.

Métodos: Estudados 516 pacientes adultos, sendo 45 renais crônicos (25 com FAV e 20 sem FAV) e 471 com função renal normal, submetidos à cintilografia miocárdica em hospital terciário, entre 2006 e 2009. Todos os pacientes foram avaliados quanto à resposta hemodinâmica ao dipiridamol e a alguns parâmetros clínicos e cintilográficos. A resposta anormal da FC ao dipiridamol foi definida como razão FC pico/FC basal $\leq 1,2$ e diferença FC pico-FC basal < 12 bpm.

Resultados: A resposta diminuída da FC ao dipiridamol ocorreu de forma equivalente em ambos os grupos de renais crônicos, com ou sem FAV, e mais frequente do que no grupo de não DRC (68% vs. 70% vs. 29,7%, $p < 0,001$, respectivamente). Pela regressão logística, determinou-se como preditores de resposta anormal da FC ao dipiridamol a DRC, a idade mais elevada e a disfunção ventricular esquerda.

Conclusões: Há relação entre DRC e a resposta anormal da FC ao dipiridamol, mas a FAV não explica a influência da doença renal sobre essa resposta.

Palavras-chave: Falência renal crônica, Fístula arteriovenosa, Disfunção ventricular esquerda/cintilografia, Frequência cardíaca, Dipiridamol/administração & dosagem

Abstract

Background: An abnormal heart rate (HR) response to dipyridamole occurs in patients with chronic renal disease for unknown reasons. A broad-ranging review of the literature did not disclose any studies on the contribution of arteriovenous fistula (AVF) to this phenomenon.

Objective: To evaluate the role of AVF in reduced HR response to dipyridamole in patients with CRF undergoing myocardial perfusion scintigraphy.

Methods: 516 adult patients were studied, 45 with CRF (25 with AVF and 20 without AVF) and 471 with normal kidney function, consecutively undergoing myocardial scintigraphy in a tertiary care hospital between 2006 and 2009. Hemodynamic responses to dipyridamole were evaluated in all these patients, as well as clinical and scintigraphic parameters. An abnormal HR response to dipyridamole was defined as the peak HR/basal HR ≤ 1.2 ratio and the difference as the peak HR-HR basal < 12 bpm.

Results: The reduced HR response to dipyridamole was equivalent in both groups of CRF patients (with or without AVF), although more frequent than in patients without CRF (68% vs 70.0% vs 29.7%, $p < 0.001$, respectively). Using logistic regression, the predictors of an abnormal HR response to dipyridamole were found to be the presence of CRF, older age and left ventricular dysfunction.

Conclusions: There is a link between CRF and the abnormal HR response to dipyridamole, but the presence of AVF does not explain the influence of kidney disease on this response.

Keywords: Kidney failure, chronic; Arteriovenous fistula; Ventricular dysfunction left/radionuclide imaging; Heart rate; Dipyridamole/administration & dosage

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Correspondência: Aline Alves Vargas Gonçalves
Rua João Borges, 204 - Gavea - CEP: 22451-100 - Rio de Janeiro, RJ - Brasil
E-mail: aline.avg@gmail.com

Recebido em: 07/05/2011 | Aceito em: 05/08/2011

Introdução

A doença renal crônica (DRC) é importante fator de risco para aterosclerose, com incidência de doença arterial coronariana (DAC) para esse grupo até mil vezes maior do que na população em geral e causa principal de morte nesses indivíduos^{1,2}. A alta prevalência de DAC e a baixa relação entre sinais clínicos e gravidade da doença requer uma estratificação mais cuidadosa³⁻⁵. A cintilografia miocárdica é o método não invasivo mais utilizado, de acordo com a probabilidade pré-teste desses indivíduos⁶⁻⁸. No caso de pacientes mais idosos ou com mais comorbidades há os protocolos que utilizam o estresse farmacológico, dentre eles, o dipiridamol, agente que aumenta a concentração endógena de adenosina e, por conseguinte, promove a vasodilatação coronariana⁹⁻¹¹. Na população em geral, provoca uma diminuição da pressão arterial (PA) e aumento da FC¹². A resposta anormal da FC ao dipiridamol, baseada na hiporresponsividade da FC a essa droga, foi descrita em pacientes diabéticos, idosos e portadores de DRC¹³⁻¹⁵; estudos mostram relação entre essa resposta anormal e a presença de DAC e morte, mesmo com perfusão miocárdica normal à cintilografia^{16,17}.

Torna-se importante, portanto, estudar as razões para esse fenômeno. Não se sabe ainda se a resposta diminuída da FC ao dipiridamol ocorre nos renais crônicos em todas as fases da doença. Uma das explicações seria a presença da FAV, pois é descrito que ela pode provocar além de alterações volumétricas, desequilíbrio entre os sistemas vagal e simpático¹⁸. O objetivo do presente estudo é investigar se a FAV é fator determinante de menor resposta da FC ao dipiridamol em pacientes renais crônicos.

Metodologia

Quinhentos e dezesseis pacientes foram encaminhados para a realização de cintilografia miocárdica com dipiridamol, no período de 2006 a 2009, em hospital terciário. A população foi estratificada em três grupos: 20 pacientes renais crônicos sem fístula arteriovenosa (DRC sem FAV), 25 renais crônicos com fístula arteriovenosa (DRC com FAV) e 471 indivíduos com função renal normal (não DRC).

Este foi um estudo de intervenção / interação com coleta de dados seccionais, com a realização do exame cintilográfico e análise da FC prospectivas.

As principais causas da doença renal foram hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM). Apenas dois pacientes eram portadores de glomerulonefrite. Os pacientes renais crônicos se

apresentavam nos estágios 3 a 5 de doença renal. As FAV eram localizadas nos membros superiores. Todos foram incluídos consecutivamente a partir da indicação do estudo cintilográfico pelos médicos dos ambulatoriais ou durante a sua internação, já se levando em conta a idade acima de 18 anos, o estágio da doença renal e os seguintes critérios de exclusão: contraindicações ao uso do dipiridamol (hiperreatividade brônquica e BAV de 2º ou 3º graus), taquiarritmias, insuficiência cardíaca congestiva (NYHA III e IV), cardiomiopatias de etiologia não isquêmica ou doença valvar significativa. As informações clínicas, dentre elas, hipercolesterolemia, infarto do miocárdio, angioplastia coronariana ou cirurgia de revascularização miocárdica foram coletadas por anamnese e confirmadas por revisão de prontuário.

O critério utilizado para identificação da DRC foi a taxa de filtração glomerular (TFG) estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault. Hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi definida por $PA \geq 140 \times 90$ mmHg e/ou uso de anti-hipertensivos; diabetes foi definido pela história clínica e/ou uso de insulina ou hipoglicemiantes orais. Uso regular de medicamentos que poderiam inibir a resposta da FC ao dipiridamol também foi registrado.

Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido após serem informados sobre o projeto, de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e seus anexos. Esse estudo foi aprovado pelo CEPq – MEMO – nº 1083/09.

Protocolo do dipiridamol

Pacientes foram instruídos a não fumar ou consumir cafeína ou produtos que contivessem xantinas nas 24 horas prévias ao teste, mas foi permitido o uso das medicações habituais de acordo com as recomendações de seus médicos. Dipiridamol (0,56mg/kg, máximo de 60mg) foi infundido durante 4 minutos no paciente em posição supina.

Foram monitorizadas as derivações eletrocardiográficas MC5, D2M e V1; FC e PA foram registradas no repouso e a cada 2 minutos após o início da infusão do dipiridamol, no tempo de 10 minutos. ^{99m}Tc-MIBI foi injetado aos 8 minutos. A ocorrência de sintomas foi questionada durante e após a infusão do dipiridamol. Administrou-se aminofilina por via intravenosa após 2 minutos da injeção do radiotraçador, na dose de 120mg a 240mg, dependendo da quantidade utilizada do dipiridamol. Os valores de pico da FC e PA foram definidos pela FC e PA no oitavo minuto de infusão do dipiridamol. Mediu-se a FC basal antes do início da infusão do fármaco.

Foram calculadas: a razão da FC (FC pico/FC basal), a diferença entre a FC pico e basal (FC delta) e entre a PA sistólica de pico e basal (PA delta). A resposta anormal da FC ao dipiridamol foi definida por razão da FC $\leq 1,2$ e FC delta < 12 , baseada nos estudos de Batheja et al.¹⁷ e o estudo multicêntrico de Lette et al.¹², respectivamente.

Protocolo da Cintilografia

Todos os pacientes foram submetidos à fase de repouso e de estresse. Para a imagem em repouso, injetou-se ²⁰¹Tl (2,5 a 3,0mCi), e sua aquisição iniciada 15min após a injeção do radioisótopo. Em seguida, injetou-se MIBI durante o estresse farmacológico, sendo a aquisição iniciada de 40min a 50min após o estresse.

A interpretação visual semiquantitativa das imagens foi feita a partir dos cortes de eixo curto e longo vertical divididos em 17 segmentos. Cada segmento recebeu um escore de acordo com o consenso de dois observadores experientes. O escore somado de estresse (SSS) e o escore somado de repouso (SRS) são obtidos pela média da soma dos escores dos 17 segmentos das imagens em estresse e repouso, respectivamente. A diferença entre o SSS e SRS é definida como o escore somado da diferença (SDS). Após reorientação automática, as imagens do eixo curto pós-estresse são processadas usando o *software de gated* SPECT quantitativo; a FE do VE, o volume diastólico final (EDV) e o volume sistólico final (ESV) são calculados automaticamente.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas em médias e desvios-padrão, e as variáveis categóricas em proporções. Para a avaliação das variáveis categóricas entre os grupos amostrais, utilizou-se o teste do qui-quadrado e para as variáveis contínuas, o método ANOVA. Para avaliar as variáveis contínuas e as categóricas em relação à resposta da FC ao dipiridamol, utilizou-se o teste t de Student e o *odds ratio*, respectivamente. A avaliação da concordância entre as estratégias adotadas de classificação da resposta da FC ao dipiridamol foi calculada pelos coeficientes Kappa de concordância e o qui-quadrado de McNemar. Ajustado o modelo de regressão logística múltiplo para o desfecho da alteração da resposta da FC ao dipiridamol. Foram incluídas no modelo multivariado 1 todas as variáveis com $p < 0,25$ na análise univariada, em associação com "grupo" ou alteração da resposta da FC ou ainda com significado clínico. No modelo final (multivariado 2), foram incluídas as variáveis com $p < 0,05$. Todas as análises foram realizadas utilizando-se o pacote estatístico SPSS versão 11.0.

Resultados

Dos 516 pacientes avaliados, 224 (43,4%) eram do sexo masculino. A idade média foi $64,7 \pm 11$ anos, sendo o grupo dos DRC com FAV significativamente mais jovem ($55,2 \pm 13$ anos), seguido pelos não DRC ($66,6 \pm 12$ anos) e DRC sem FAV ($65,1 \pm 10,7$ anos), com $p < 0,05$.

As características demográficas dos três grupos amostrais estudados estão apresentadas na Tabela 1. A maioria dos pacientes renais crônicos era hipertensa (91,3%) e usuária de betabloqueador (66,7%). Comparando com o grupo de não DRC, não houve diferença significativa em relação a: hipertensão arterial, diabetes, tabagismo, infarto agudo do miocárdio, angioplastia coronariana e cirurgia de revascularização miocárdica. O uso de betabloqueador foi mais frequente no grupo de DRC sem FAV, seguido pelo grupo com função renal normal e o grupo de DRC com FAV (85% vs. 70,3% vs. 52%, respectivamente, $p < 0,05$). A hipercolesterolemia foi mais importante no grupo-controle ($p < 0,05$).

Em relação às variáveis contínuas, a população de renais crônicos, tanto sem FAV quanto com FAV, apresentou maior volume diastólico final (EDV) em relação ao grupo de não DRC (médias=123,5 vs. 108,7 vs. 93,8, respectivamente, $p = 0,022$). Não houve diferença significativa comparando-se as outras variáveis que são pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), escore somado de estresse (SSS), escore somado de repouso (SRS), escore somado da diferença (SDS), fração de ejeção (FE) e volume sistólico final (ESV).

Embora a FC basal seja maior no grupo de DRC com FAV, observou-se que a variação da resposta da FC ao dipiridamol foi semelhante nos dois grupos de renais crônicos, sendo menor do que no grupo de pacientes com função renal normal (Figuras 1 e 2).

Avaliando-se pela concordância entre os critérios adotados de resposta anormal da FC ao dipiridamol (razão FC $\leq 1,2$ e diferença FC < 12), evidencia-se que pacientes renais crônicos apresentam resposta diminuída da FC ao dipiridamol mais frequente do que os pacientes não DRC. Entretanto, comparando os grupos de DRC sem FAV e com FAV, os valores são bem semelhantes (DRC sem FAV 70% vs. DRC com FAV 68% vs. não DRC 29,7%, $p < 0,001$).

Procedeu-se à análise das variáveis contínuas e categóricas consideradas como potenciais preditores para a resposta anormal da FC ao dipiridamol. Observou-se que pacientes do sexo masculino são mais propensos à resposta anormal da FC ($p = 0,002$), assim como os mais velhos ($p < 0,001$) e infartados ($p = 0,016$).

Tabela 1
Características demográficas dos grupos estudados

	DRC sem FAV (n=20)	DRC com FAV (n=25)	não DRC (n=471)	p valor
Dados Clínicos n (%)				
Idade (anos)	66,6±12,0	55,2±13,0	65,1±10,7	0,018
Sexo masculino	9 (45)	14 (56)	201 (42,7)	NS
IAM	3 (15)	2 (8)	94 (20,0)	NS
PTCA	2 (10)	1 (4)	48 (10,2)	NS
CRVM	0	1 (4)	26 (5,5)	NS
Hipertensão	20 (100)	21 (84)	386 (82,0)	NS
Diabetes	11 (55)	9 (36)	154 (32,7)	NS
Hipercolesterolemia	7 (35)	4 (16)	193 (41,0)	0,041
Uso de betabloqueador	17 (85)	13 (52)	331 (70,3)	0,049
Tabagismo	2 (10)	4 (16)	50 (10,6)	NS
Dados Hemodinâmicos				
PAS (mmHg)	136,5±22,1	134,1±20,7	139±23,5	NS
PAD (mmHg)	79,8±12,4	80,9±10,8	82,0±12,5	NS
Dados Cintilográficos				
SRS	5,7±6,4	3,2±5,6	4,9±7,1	NS
SDS	3,3±5,4	2,7±3,6	2,8±5,2	NS
FE (%)	49,2±15,3	54,4±11,4	55,1±14,8	NS
EDV (mL)	123,5±50,6	108,7±43,8	93,8±53,2	0,022
ESV (mL)	66,9±39,6	52,2±31,2	48,3±47,3	NS

DRC=doença renal crônica; FAV=fístula arteriovenosa; IAM=infarto agudo do miocárdio; PTCA=angioplastia coronariana percutânea; CRVM=cirurgia de revascularização miocárdica; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; SRS=escore somado de repouso; SDS=escore somado da diferença; FE=fração de ejeção; ESV=volume sistólico final; EDV=volume diastólico final

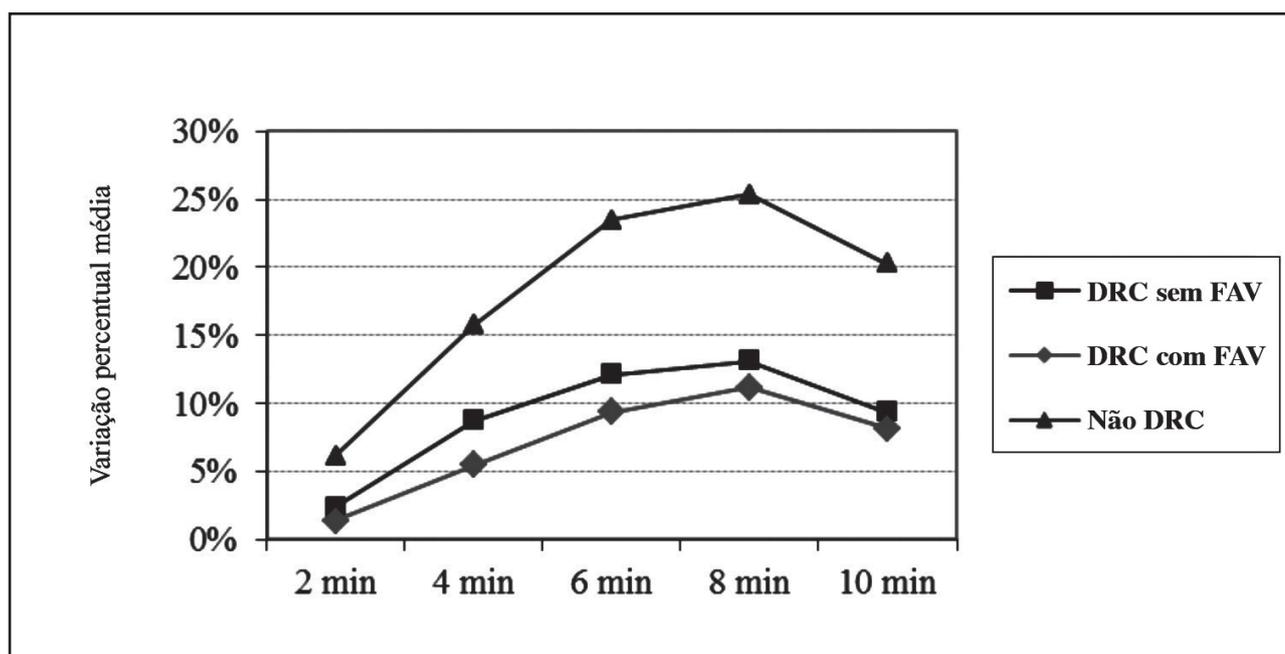


Figura 1
Frequência cardíaca (valores médios) nos grupos amostrais estudados.
DRC=doença renal crônica; FAV=fístula arteriovenosa

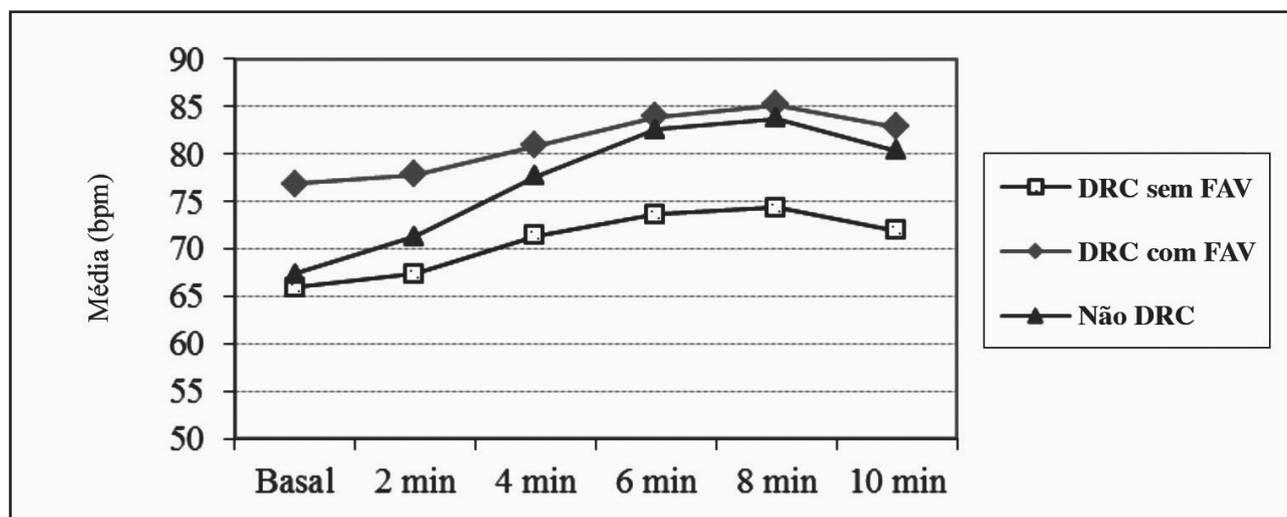


Figura 2
Variações da frequência cardíaca (valores médios) em relação aos valores basais nos grupos amostrais estudados.
DRC=doença renal crônica; FAV=fístula arteriovenosa

Tabela 2
Modelo logístico para a resposta anormal da FC ao dipiridamol na população estudada

	Resposta anormal da FC		p valor*
	Frequência	Odds ratio	
Dados Clínicos*			
Grupos			
DRC sem FAV			<0,001
DRC com FAV			0,534
Não DRC			0,002
Idade (anos)	66,9±10,6		0,002
Sexo masculino (%)	40,6	1,81	0,002
IAM (%)	43,4	1,73	0,016
PTCA (%)	39,2	1,34	NS
CRVM (%)	51,9	2,28	0,038
Hipertensão (%)	30,4	0,51	0,005
Diabetes (%)	37,9	1,40	NS
Hipercolesterolemia (%)	28,4	0,70	NS
Uso betabloqueador (%)	33,8	1,10	NS
Tabagismo (%)	28,6	0,80	NS
Dados Hemodinâmicos			
PAS (mmHg)	134,7±23,6		0,004
PAD (mmHg)	79,5±13,1		0,003
Dados Cintilográficos			
SRS	7,2±8,9		<0,001
SDS	2,5±4,5		NS
FE (%)	50,0±17,0		<0,001
ESV (mL)	113,3±68,0		<0,001
EDV (mL)	65,0±62,5		<0,001

DRC=doença renal crônica; FAV=fístula arteriovenosa; IAM=infarto agudo do miocárdio; PTCA=angioplastia coronariana percutânea; CRVM=cirurgia de revascularização miocárdica; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; SRS=escore somado de repouso; SDS=escore somado da diferença; FE=fração de ejeção; ESV=volume sistólico final; EDV=volume diastólico final

* Pelo modelo logístico multivariado, incluídas as variáveis com p<0,05.

Entre os pacientes hipertensos, observou-se menor frequência de resposta anormal enquanto que entre os pacientes revascularizados do miocárdio esse fenômeno foi mais evidenciado. Não houve diferença significativa em relação à resposta anormal da FC quanto à presença ou não de DM. O uso de betabloqueador também não provocou resposta anormal da FC. Houve relação da resposta anormal da FC ao dipiridamol com idade mais elevada, PAS e PAD menores, SRS maior, FE menor, EDV e ESV maiores.

Para o modelo logístico, utilizaram-se as variáveis associadas estatisticamente ($p < 0,25$) ou com significado clínico em relação à resposta anormal da FC ao dipiridamol. Não entraram nessa análise as variáveis SSS, SRS, EDV e ESV, por relacionarem-se com a FE, bem como cirurgia de revascularização do miocárdio (CRVM) e angioplastia coronariana percutânea (PTCA) por terem apresentado frequências muito pequenas na população estudada. No modelo final, confirma-se a associação da resposta anormal da FC ao dipiridamol com a presença da DRC, independente da presença ou não da FAV ($p < 0,001$). Outros fatores que mantêm forte associação com essa resposta anormal são idade mais elevada e FE menor ($p < 0,001$).

Analisando-se somente os grupos de pacientes renais crônicos e correlacionando-se a taxa de filtração glomerular estimada com o delta FC (Figura 3), observou-se que não há relação entre a piora da função renal e a resposta da FC ao dipiridamol ($p = 0,441$).

Nos grupos de renais crônicos com ou sem FAV, a FE é estatisticamente semelhante tanto nos pacientes com resposta normal da FC ao dipiridamol quanto naqueles com resposta anormal.

Discussão

A DAC é a causa principal de morte nos portadores de DRC¹⁹ e nos pós-transplantados renais^{20,21}. Esse fato torna importante a investigação de isquemia nessa população. A cintilografia miocárdica com estresse farmacológico é um método não invasivo bastante utilizado na investigação desses pacientes^{22,23}.

A resposta da FC ao dipiridamol pode ser marcador da variabilidade da FC e indicador de desequilíbrio autonômico, mesmo na presença de perfusão miocárdica normal. Essa resposta diminuída está relacionada à maior mortalidade total, como foi descrita nos estudos de Batheja et al.¹⁷, Hachamovitch et al.²⁴ e Kim et al.²⁵.

Lette et al.¹² evidenciaram que a resposta anormal da FC ao dipiridamol está relacionada diretamente à presença da doença renal crônica, o que foi confirmado pelo presente estudo. Sabe-se que nesse subgrupo de pacientes é comum haver desequilíbrio entre os sistemas simpático e parassimpático, a disautonomia, que está relacionada à mortalidade^{19,26}. O que não está definido até então é se essa disautonomia e/ou a disfunção barorreflexa são as únicas responsáveis pela diminuição da resposta da FC ao dipiridamol ou se

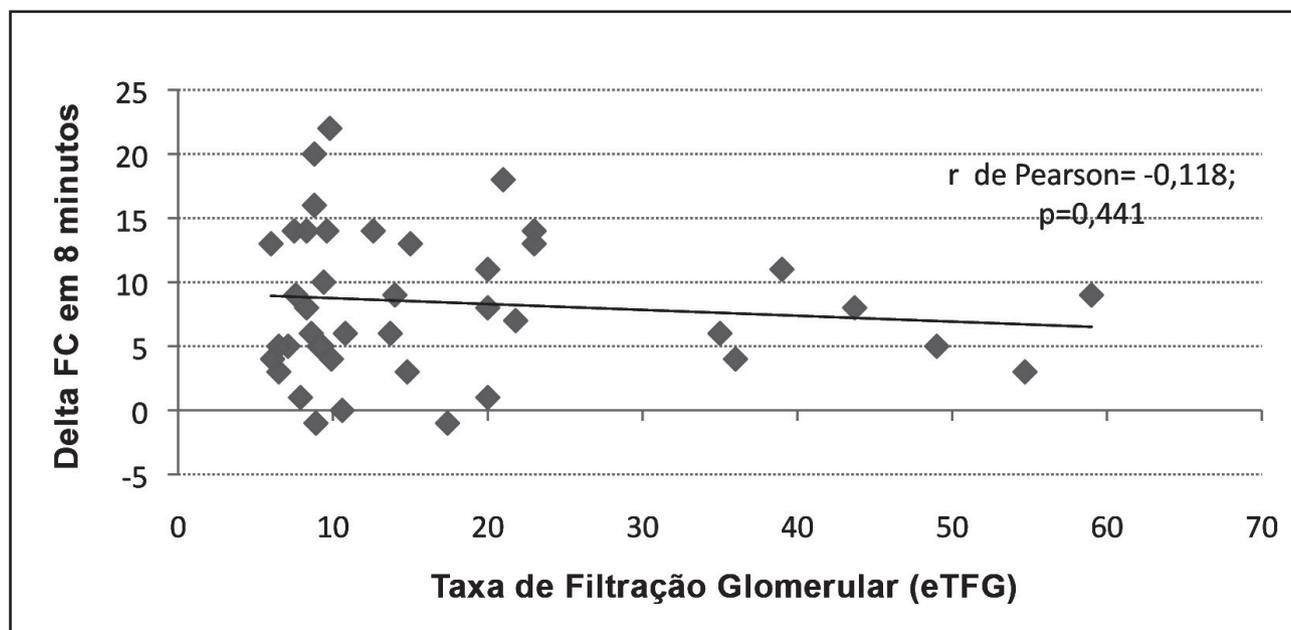


Figura 3
Variação da frequência cardíaca em 8 minutos segundo a Taxa de Filtração Glomerular (eTFG)

existem outras causas, como por exemplo, a presença da FAV.

O presente estudo incluiu 516 pacientes encaminhados para a realização da cintilografia miocárdica com a finalidade de diagnóstico e estratificação da isquemia miocárdica. No caso dos renais crônicos, a maioria estava em pré-operatório para transplante renal.

Os indivíduos renais crônicos com FAV submetidos à cintilografia miocárdica eram mais jovens, por necessitarem de avaliação cardiológica para o transplante renal, em contraste com aqueles que rotineiramente são submetidos à estratificação não invasiva para avaliação de DAC suspeita. Demonstrou-se que as características analisadas nos três grupos eram semelhantes. Apesar de não haver diferença significativa, no grupo dos DRC sem FAV não havia nenhum paciente revascularizado cirurgicamente, e todos desse grupo eram hipertensos. O diabetes, embora muito relacionado à doença renal crônica, esteve presente de forma semelhante em todos os grupos, assim como no estudo de De Lorenzo et al.⁹.

O uso de betabloqueador foi mais frequente no grupo de renais crônicos sem FAV, o que poderia explicar a sua menor FC basal e a menor variação da FC em comparação ao grupo de não renais e, portanto, ser o uso do agente cronotrópico negativo a causa dessa resposta anormal. Entretanto, isso não ocorreu entre os renais crônicos com FAV, que usaram menos betabloqueador do que o grupo de não renais, e apresentaram FC basal mais elevada e variação menor na resposta da FC ao dipiridamol. Comparando-se os dois grupos de portadores de DRC, a frequência do uso da droga cronotrópica negativa foi maior nos sem FAV, porém não houve diferença significativa em relação à variação na resposta da FC entre eles.

Isquemia e infarto, demonstrados pelos valores cintilográficos de SDS e SRS, respectivamente, estiveram distribuídos de forma semelhante nos três grupos. De Lorenzo et al.²⁷ descreveram também valores parecidos, no estudo realizado apenas com diabéticos.

Ahearn et al.²⁸ evidenciaram que a resposta fisiológica à criação da FAV era a diminuição da resistência periférica associada ao aumento do débito cardíaco, provocando nenhuma ou mínima alteração da PA. Não houve diferença significativa entre os valores de PA em ambos os grupos de renais crônicos e não DRC no presente estudo. A função ventricular esquerda, medida pela FE, foi também semelhante nos três grupos.

No estudo de De Lorenzo et al.⁹, os pacientes renais crônicos tinham maior FC basal e maior EDV. Os autores atribuíram essas características possivelmente ao estado hiperdinâmico e sobrecarga de volume, secundários à presença da FAV. De Lima et al.²⁹ também evidenciaram que os pacientes com FAV funcionante (fluxo médio de 900mL/min) apresentavam aumento das dimensões diastólicas finais do VE. Entretanto, no presente estudo, o EDV foi maior nos DRC sem FAV, não sendo possível com esses dados confirmar tal hipótese. Uma das possíveis explicações do menor EDV no grupo de DRC com FAV seria a realização de hemodiálise regular com perda ponderal que pode levar à diminuição do volume diastólico final, como foi descrito no estudo de Martin Alpert³⁰. Essa hipótese também não pode ser confirmada porque não se correlacionou o momento da diálise com o momento da realização da cintilografia miocárdica.

Observa-se nas Figuras 1 e 2 que mesmo com FC basal mais elevada nos DRC com FAV, a variação da FC ao longo do exame com dipiridamol foi muito semelhante àquela entre os DRC sem FAV e bem diferente em relação aos não DRC, demonstrando neste momento que a presença da FAV não está contribuindo para a resposta anormal da FC ao dipiridamol.

O estudo de Hachamovitch et al.²⁴ demonstra que a FC basal mais elevada está também relacionada a maior risco de morte. O presente estudo não teve a pretensão de relacionar as respostas hemodinâmicas à mortalidade.

Na análise univariada, houve associação da resposta anormal da FC ao dipiridamol com: sexo masculino, presença de DRC, idade mais elevada, infarto, disfunção ventricular esquerda e maiores volumes intracavitários (EDV e ESV), assim como nos estudos de Kim et al.²⁵ e De Lorenzo et al.⁹. A menor FE também foi descrita como potencial preditor de resposta anormal no estudo de Venkataraman et al.²⁶. Diferente do que foi demonstrado por Batheja et al.¹⁷ e de De Lorenzo et al.⁹, no presente estudo não houve associação entre a FC basal mais elevada e a resposta anormal da FC ao dipiridamol.

No modelo multivariado, observa-se que o betabloqueador não é uma variável que contribua para o desfecho. A não correlação entre agentes cronotrópicos negativos e o desfecho da resposta da FC ao dipiridamol também foi evidenciada no estudo de Kim et al.²⁵ e De Lorenzo et al.⁹. Além disso, sexo, IAM e DM perdem o poder de associação, sendo identificados como preditores independentes de resposta anormal à DRC a idade mais elevada e FE

menor, ratificando os estudos de Lima et al.¹⁴, Kim et al.²⁵ e Venkataraman et al.²⁶.

Analisando a FE somente nos renais crônicos, com ou sem FAV, e a resposta da FC ao dipiridamol, observa-se que mesmo entre esses dois grupos, a resposta anormal da FC não está relacionada com a medida da FE, corroborando o estudo de De Lorenzo et al.⁹ que mostra a não associação da resposta anormal da FC ao dipiridamol com a disfunção do VE em pacientes renais crônicos, diferente do que é evidenciado em pacientes com função renal normal, como descrito no estudo de Kim et al.²⁵, o que classifica a DRC como preditor independente dessa resposta.

O presente estudo evidenciou que a resposta anormal da FC ao dipiridamol é significativamente maior nos grupos de renais crônicos do que no de não DRC, mas com semelhanças entre os dois grupos portadores de doença renal crônica, independente da presença ou não de FAV. Também sugere que a resposta da FC ao dipiridamol tem uma relação dicotômica com a função renal, ou seja, à medida que surge a DRC, a resposta da FC ao dipiridamol torna-se diminuída, não havendo uma correlação linear entre a piora da TFG estimada e a resposta anormal da FC. Provavelmente, existem mecanismos intrínsecos à DRC que colaboram para tal resposta.

Este estudo apresenta limitações: a utilização de um número pequeno de pacientes renais crônicos; o desenho do estudo, pois os pacientes surgem para a realização do exame por indicação médica e não pela sua real distribuição na população, não se podendo, portanto, extrapolar os resultados encontrados; o cálculo da TFG a partir da dosagem sérica da creatinina, pela fórmula de Cockcroft-Gault, e não no momento do exame cintilográfico. No entanto, acredita-se que essas limitações não tenham afetado o resultado encontrado.

Conclusões

O presente estudo permitiu concluir: a fístula arteriovenosa não explica a influência da doença renal crônica sobre a resposta diminuída da frequência cardíaca ao dipiridamol; a doença renal crônica é fator preditor de resposta anormal da frequência cardíaca ao dipiridamol em pacientes renais crônicos.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Universitária

Este artigo representa parte da dissertação de Mestrado de Aline Alves Vargas Gonçalves pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Referências

1. Eckardt KU, Berns JS, Rocco MV, Kasiske BL. Definition and classification of CKD: the debate should be about patient prognosis - a position statement from KDOQI and KDIGO. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(6):915-20.
2. Ranpuria R, Hall M, Chan CT, Unruh M. Heart rate variability (HRV) in kidney failure: measurement and consequences of reduced HRV. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(2):444-9.
3. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(12 suppl):S16-23.
4. Herzog CA, Marwick TH, Pheley AM, White WC, Rao VK, Dick CD. Dobutamine stress echocardiography for the detection of significant coronary artery disease in renal transplant candidates. *Am J Kidney Dis.* 1999;33(6):1080-90.
5. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D, et al; American Society of Transplantation. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant.* 2001;1(suppl 2):3-95.
6. De Lima JJ, Sabbaga E, Vieira ML, de Paula FJ, Ianhez LE, Krieger EM, et al. Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. *Hypertension.* 2003;42(3):263-8.
7. Schmidt A, Stefenelli T, Schuster E, Mayer G. Informational contribution of noninvasive screening tests for coronary artery disease in patients on chronic renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(1):56-63.
8. De Vriese AS, De Bacquer DA, Verbeke FH, De Winter O, Franken PR, De Sutter JH, et al. Comparison of the prognostic value of dipyrindamole and dobutamine myocardial perfusion scintigraphy in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2009;76(4):428-36.
9. De Lorenzo A, Lima RS. Influence of chronic renal failure on the heart rate response to dipyrindamole in patients undergoing myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol.* 2008;15(2):193-200.

10. Taillefer R, Ahlberg AW, Masood Y, White CM, Lamargese I, Mather JF, et al. Acute beta-blockade reduces the extent and severity of myocardial perfusion defects with dipyridamole Tc-99m sestamibi SPECT imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(8):1475-83.
11. Iskandrian AS, Heo J, Askenase A, Segal BL, Auerbach N. Dipyridamole cardiac imaging. *Am Heart J.* 1988;115(2):432-43.
12. Lette J, Tatum JL, Fraser S, Miller DD, Waters DD, Heller G, et al. Safety of dipyridamole testing in 73,806 patients: the Multicenter Dipyridamole Safety Study. *J Nucl Cardiol.* 1995;2(1):3-17.
13. Bin JP, Le E, Pelberg RA, Coggins MP, Wei K, Kaul S. Mechanism of inducible regional dysfunction during dipyridamole stress. *Circulation.* 2002;106(1):112-7.
14. Lima RSL, De Lorenzo A, Machado L, Vargas AA, Fonseca LMB. Preditores da resposta anormal da frequência cardíaca em pacientes submetidos a estresse farmacológico com dipiridamol. *Rev SOCERJ.* 2008;21(5):291-6.
15. Johnston DL, Daley JR, Hodge DO, Hopfenspirger MR, Gibbons RJ. Hemodynamic responses and adverse effects associated with adenosine and dipyridamole pharmacologic stress testing: a comparison in 2,000 patients. *Mayo Clin Proc.* 1995;70(4):331-6.
16. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation.* 2007;116(1):85-97.
17. Bhatheja R, Francis GS, Pothier CE, Lauer MS. Heart rate response during dipyridamole stress as a predictor of mortality in patients with normal myocardial perfusion and normal electrocardiograms. *Am J Cardiol.* 2005;95(10):1159-64.
18. Velez-Roa S, Neubauer J, Wissing M, Porta A, Somers VK, Unger P, et al. Acute arterio-venous fistula occlusion decreases sympathetic activity and improves baroreflex control in kidney transplanted patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(6):1606-12.
19. Coquet I, Mousson C, Rife G, Laurent G, Moreau D, Cottin Y, et al. Influence of ischemia on heart-rate variability in chronic hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2005;27(1):7-12.
20. Bozbas H, Pirat B, Demirtas S, Simşek V, Yildirim A, Sade E, et al. Evaluation of coronary microvascular function in patients with end-stage renal disease, and renal allograft recipients. *Atherosclerosis.* 2009;202(2):498-504.
21. Hathaway DK, Cashion AK, Milstead EJ, Winsett RP, Cowan PA, Wicks MN, et al. Autonomic dysregulation in patients awaiting kidney transplantation. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(2):221-9.
22. FitzGerald GA. Dipyridamole. *N Engl J Med.* 1987;316(20):1247-57.
23. Stratmann HG, Tamesis BR, Younis LT, Wittry MD, Miller DD. Prognostic value of dipyridamole technetium-99m sestamibi myocardial tomography in patients with stable chest pain who are unable to exercise. *Am J Cardiol.* 1994;73(9):647-52.
24. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation.* 1998;97(6):535-43.
25. Kim YH, Lee KH, Chang HJ, Lee EJ, Chung HW, Choi JY, et al. Depressed heart rate response to vasodilator stress for myocardial SPECT predicts mortality in patients after myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2006;22(5):663-70.
26. Venkataraman R, Hage FG, Dorfman TA, Heo J, Aqel RA, de Mattos AM, et al. Relation between heart rate response to adenosine and mortality in patients with end-stage renal disease. *Am J Cardiol.* 2009;103(8):1159-64.
27. De Lorenzo A, Lima RS. Reduced heart rate response to dipyridamole as a marker of left ventricular dysfunction in diabetic patients undergoing myocardial perfusion scintigraphy. *Clin Nucl Med.* 2009;34(5):275-8.
28. Ahearn DJ, Maher JF. Heart failure as a complication of hemodialysis arteriovenous fistula. *Ann Intern Med.* 1972;77(2):201-4.
29. De Lima JJ, Vieira ML, Molnar LJ, Medeiros CJ, Ianhez LE, Krieger EM. Cardiac effects of persistent hemodialysis arteriovenous access in recipients of renal allograft. *Cardiology.* 1999;92(4):236-9.
30. Alpert MA. Cardiac performance and morphology in end-stage renal disease. *Am J Med Sci.* 2003;325(4):168-78.