



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

**Centro Biomédico**

**Faculdade de Ciências Médicas**

**Érika Cristina Ribeiro de Lima Carneiro**

**Efeito do treinamento aeróbio em parâmetros cardiorrespiratórios,  
hemodinâmicos e autonômicos de pacientes com doença renal crônica em  
hemodiálise**

Rio de Janeiro

2021

Érika Cristina Ribeiro de Lima Carneiro

**Efeito do treinamento aeróbio nos parâmetros cardiorrespiratórios, hemodinâmicos e autonômicos de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise**



Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Mario Bernardo Filho

Coorientador: Prof. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda

Rio de Janeiro

2021

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

C289 Carneiro, Érika Cristina Ribeiro de Lima.  
Efeito do treinamento aeróbio em parâmetros cardiorrespiratórios,  
hemodinâmicos e autonômicos de pacientes com doença renal crônica em  
hemodiálise / Érika Cristina Ribeiro de Lima Carneiro – 2021.  
104f.

Orientador: Prof. Dr. Mario Bernardo Filho  
Coorientador: Prof. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de  
Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Exercícios aeróbicos – Aspecto fisiológicos - Teses. 2. Rins- Doenças –  
Teses. 3. Hemodiálise - Teses. 4. Interleucina-6. 5. Insuficiência renal crônica –  
Teses. I. Bernardo Filho, Mario. II. Mostarda, Cristiano Teixeira. III. Universidade  
do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.61

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira  
CRB7/6382

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta  
tese, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Érika Cristina Ribeiro de Lima Carneiro

**Efeito do treinamento aeróbio nos parâmetros cardiorrespiratórios, hemodinâmicos e autonômicos de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 8 de abril de 2021.

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Mario Bernardo-Filho (Orientador)

Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes -UERJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Cláudia Henrique da Costa

Faculdade de Ciências Médicas -UERJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Thais Porto Amadeu

Faculdade de Ciências Médicas -UERJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Danúbia da Cunha de Sá-Caputo

Faculdade Bezerra de Araújo

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Patrícia Érika de Melo Marinho

Universidade Federal de Pernambuco

Rio de Janeiro

2021

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esta tese em primeiro lugar a Deus por me proporcionar lucidez, clareza de pensamento e persistência para vencer os obstáculos. Dedico também ao meu melhor amigo e companheiro de todas as horas, Emílio e aos meus pais que sempre me apoiaram.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me manter saudável e forte para cumprir todas as metas propostas na minha vida. Ao meu marido e filhos que estiveram comigo durante toda a jornada compreendendo as minhas ausências.

Agradeço a Luana, companheira de jornada que com sua dedicação foi possível o treinamento dos pacientes.

Rosália e Célia que ajudaram a tornar possível este trabalho.

À Giselle e Sheyla pela ajuda na coleta de amostras dos pacientes e resultados de exames laboratoriais.

A Catarino por ter sido de extrema importância para coleta de exames.

À Profa. Rita que com extrema dedicação, incentivou e sobretudo motivou a preparação, andamento e finalização deste trabalho.

Ao Prof. Dr Natalino Salgado como incentivador presente em todos os momentos, sempre motivando com palavras positivas.

Às professoras Luciane Maria de Oliveira e Maria Bethânia da Costa Chein, desde os primeiros trabalhos científicos sempre me motivaram desde estudante.

Ao Prof. Cristiano por suas ideias e orientação para a realização do trabalho e Carlos por todas as suas colaborações principalmente na elaboração dos artigos.

E em especial ao prof. Dr. Mario Bernardo-Filho, meu orientador, que foi de extrema importância desde a minha candidatura até a confecção final deste trabalho.

Ao Hospital Universitário do Maranhão e ao Centro de nefrologia do Maranhão, através de seus líderes e funcionários que possibilitaram a realização deste estudo.

Ao PGCM pela oportunidade de estar inserida nesta importante instituição científica.

Ao CNPq por fomentar e apoiar nossa pesquisa (processo n° 442374/2014-3) e ao Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto e da Criança – PPGSAC.

Nenhuma sociedade que esquece a arte de questionar pode esperar encontrar respostas para os problemas que a afligem.

*Zygmunt Bauman*

Ideias só mudam o mundo quando mudam nosso comportamento.  
A reação mais comum da mente humana a uma conquista não é a satisfação, e sim o anseio por mais.

*Yuval Noah Harari*

## RESUMO

CARNEIRO, Érika Cristina Ribeiro de Lima. *Efeito do treinamento aeróbio em parâmetros cardiorrespiratórios, hemodinâmicos e autonômicos de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise*. 2021. 104f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

A doença renal crônica (DRC) é uma condição clínica de alto risco cardiovascular e os pacientes nos estágios mais avançados da doença que dependem de terapia renal substitutiva frequentemente tem prejuízo cardiorrespiratório, níveis elevados de pressão arterial (uso de múltiplas medicações para controle), modulação autonômica prejudicada e graus variados de inflamação. Deste modo este estudo tem como objetivo verificar se o exercício físico aeróbio intradialítico tem impacto em modificar estas alterações. Os pacientes foram selecionados em duas unidades de hemodiálise em São Luís do Maranhão, Brasil, entre junho de 2016 e outubro de 2019, e foram alocados conforme aceitação em grupo controle (GC) e grupo exercício (GE). O GE foi submetido a treinamento aeróbio com bicicleta por um período de 12 semanas. Avaliação física antropométrica, teste de caminhada de 6 minutos (TC6m), ecocardiograma, eletrocardiograma com análise da variabilidade da frequência cardíaca e medidas laboratoriais foram realizadas incluindo interleucina 6 (IL6) antes e após 12 semanas em ambos os grupos. Trinta e um pacientes foram avaliados 15 pacientes no grupo controle (GC) e 16 pacientes no grupo exercício (GE). Após 12 semanas de treinamento houve diminuição da pressão arterial sistólica do grupo exercício em relação ao basal ( $129,8 \pm 9,41$  mmHg vs  $112,00 \pm 12,0$  mmHg  $p = 0,03$ ). Não houve alterações na composição corporal e na maioria dos exames laboratoriais, exceto pelo aumento do KTV (índice de adequação de diálise) e diminuição do LDL colesterol no grupo exercício em relação ao grupo controle. No entanto, os níveis de HDL colesterol aumentaram ( $39,92 \pm 6,1$  mg/dL vs  $48,00 \pm 7,85$  mg/dL  $p = 0,02$ ) e IL6 diminuíram ( $4,56 \pm 1,2$  pg / mL vs  $2,14 \pm 1,0$  pg / mL  $p = 0,02$ ). Houve aumento da distância percorrida no teste de caminhada no grupo exercício ( $473,80 \pm 98,6$  metros vs  $573,50 \pm 74,22$  metros  $p = 0,01$ ). Na avaliação ecocardiográfica, verificou-se que no GE houve diminuição da pressão da artéria pulmonar estimada ( $31,38 \pm 2,9$  mmhg vs  $24,2 \pm 1,7$  mmhg  $p = 0,001$ ). Houve melhora na modulação autonômica no GE (RMSSD  $11,7 \pm 4,2$  vs  $18,4 \pm 5,7$   $p=0,02$ ), LFnu ( $52,9 \pm 17,2$  vs  $32,0 \pm 18,2$   $p=0,02$ ) e HFnu ( $48,1 \pm 17,2$  vs  $68,0 \pm 18,2$   $p=0,01$ ). Não foram evidenciados efeitos adversos e não houve abandono do treinamento. Baseados nestes resultados, é possível concluir que o exercício aeróbio intradialítico por 12 semanas pode melhorar parâmetros cardiorrespiratórios, hemodinâmicos e autonômicos, com boa aderência e sem eventos adversos, podendo ser usado como medida coadjuvante para melhora clínica destes pacientes.

Palavras-chave: Exercícios aeróbios intradialítico. Pressão da artéria pulmonar. Teste de caminhada de 6 minutos. Interleucina 6. Hemodiálise. Modulação autonômica cardíaca.

## ABSTRACT

CARNEIRO, Érika Cristina Ribeiro de Lima. *Effect of aerobic training on cardiorespiratory, hemodynamic, and autonomic parameters of chronic kidney disease patients on hemodialysis*. 2021. 104f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

Chronic kidney disease (CKD) is a clinical condition of high cardiovascular risk and patients in the more advanced stages of the disease who depend on renal replacement therapy often experience cardiorespiratory impairment, high blood pressure levels (use of multiple medications for control), modulation impaired autonomy and varying degrees of inflammation. Thus, this study aims to verify whether intradialytic aerobic exercise has an impact on modifying these variables. The patients were selected in two hemodialysis units in São Luís do Maranhão, Brazil, between May 2016 and October 2019, and were allocated according to acceptance in the control group (CG) and exercise group (EG). The group exercise was submitted to aerobic exercise with bicycle for a period of 12 weeks. Anthropometric physical evaluation, 6-minute walk test (6MWT), echocardiogram, electrocardiogram with analysis of heart rate variability (VFC) and laboratory measurements were performed including interleukin 6 (IL6) before and after 12 weeks in both groups. Thirty-one patients were evaluated 15 patients in the control group (CG) and 16 patients in the exercise group (EG). After 12 weeks of training, there was a decrease in systolic blood pressure in the exercise group compared to baseline ( $129.8 \pm 9.41$  mmHg vs  $112.00 \pm 12.0$  mmhg  $p = 0.03$ ). There were no changes in body composition and in most laboratory tests, except for an increase in KTV (dialysis adequacy index) and a decrease in LDL cholesterol in the exercise group compared to the control group. However, HDL cholesterol levels increased ( $39.92 \pm 6.1$  mg / dL vs  $48.00 \pm 7.85$  mg / dL  $p = 0.02$ ) and IL6 decreased ( $4.56 \pm 1.2$  pg / mL vs  $2.14 \pm 1.0$  pg / mL  $p = 0.02$ ). There was an increase in the distance covered in the walking test in the exercise group ( $473.80 \pm 98.6$  m vs  $573.50 \pm 74.22$  m  $p = 0,01$ ). In the echocardiographic evaluation, it was found that in the EG there was a decrease in the estimated pulmonary artery pressure ( $31.38 \pm 2.9$  mmhg vs  $24.2 \pm 1.7$  mmhg  $p = 0.001$ ). There was an improvement in autonomic modulation in the EG (RMSSD  $11.7 \pm 4.2$  vs  $18.4 \pm 5.7$   $p = 0.02$ ), LFnu ( $52.9 \pm 17.2$  vs  $32.0 \pm 18.2$   $p = 0.02$ ) and HFnu ( $48.1 \pm 17.2$  vs  $68.0 \pm 18.2$   $p = 0.01$ ). There were no adverse effects and training was not abandoned. Based on these results, it is possible to conclude that intradialytic aerobic exercise for 12 weeks can improve cardiorespiratory, hemodynamic, and autonomic parameters, with good adherence and without adverse events, and can be used as a supporting measure for the clinical improvement of these patients.

Keywords: Aerobic exercises intradialytic. Pulmonary artery pressure. 6 minutes walking test. Interleukin 6. Hemodialysis. Autonomic cardiac modulation.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Fatores de risco tradicionais e não tradicionais associados à doença renal crônica promovendo remodelamento miocárdico e vascular.....	19
Figura 2 –	Classificação baseada na fisiopatologia da síndrome cardiorenal proposta por Hatamizadeh.....	21
Figura 3 –	Fisiopatologia da hiperatividade simpática na doença renal crônica.....	23
Figura 4 –	Fisiopatologia da síndrome cardiorenal.....	25
Figura 5 –	Causas de inflamação na doença renal crônica.....	29
Figura 6 –	Modelo conceitual dos possíveis efeitos cardiovasculares benéficos do exercício intradialítico em pacientes em hemodiálise.....	31
Figura 7 –	Representação esquemática do delineamento do estudo.....	37
Figura 8 –	Fluxograma de seleção dos pacientes em hemodiálise .....	37
Figura 9 –	Laudo de variabilidade da frequência cardíaca pelo software Kubios versão 2.2.....	42
Figura 10 –	Treinamento aeróbio intradialítico de paciente em uso de cicloergômetro .....	46
Figura 11 –	Fluxograma do treinamento aeróbio intradialítico.....	47
Figura 12 –	Teste de caminhada de 6 minutos (A) e interleucina-6 (B) no grupo controle (GC) e grupo exercício (GE) basal e após 12 semanas.....	53
Figura 13 –	Pressão sistólica da artéria pulmonar estimada no grupo controle (GC) e grupo exercício (GE) basal e após 12 semanas.....	54
Figura 14 –	Valores da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) no domínio da frequência LF (nu), HF (nu) e LF/HF no grupo controle (GC) e grupo exercício (GE) basal e após 12 semanas.....	56

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Estadiamento da doença renal crônica conforme a taxa de filtração glomerular.....	17
Quadro 2 – Definição e fisiopatologia dos 5 tipos de síndrome cardiorrenal.....	20
Quadro 3 – Classificação níveis de atividade física segundo questionário internacional de atividade física (IPAQ).....	40

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Dados demográficos e de medicações basais dos pacientes do grupo controle e exercício que completaram 12 semanas de treinamento.....	50
Tabela 2 –	Comparação do grupo exercício e grupo controle antes e após 12 semanas de exercício aeróbio em relação às variáveis antropométricas e clínicas dos pacientes em hemodiálise.....	51
Tabela 3 –	Dados da análise laboratorial e teste de caminhada de 6 minutos dos pacientes em hemodiálise do grupo controle (GC) e grupo exercício (GE) no início e após 12 semanas.....	52
Tabela 4 –	Dados do exame ecocardiográfico transtorácico de pacientes em hemodiálise no grupo controle (GC) e grupo exercício (GE) no início e após 12 semanas.....	54
Tabela 5 –	Modulação autonômica cardíaca após treinamento físico em pacientes em hemodiálise.....	55

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADMA	Dimetilarginina assimétrica
BIA	Bioimpedância
BRA	Bloqueador do receptor de angiotensina
CAAE	Certificado de apresentação e apreciação ética
CC	Circunferência da cintura
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
DCV	Doença cardiovascular
DDVE	Diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo
DRC	Doença renal crônica
DSVE	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
ECA	Enzima de conversão angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
EDPWT	Espessura diastólica final da parede posterior
EDST	Espessura do septo diastólico final
ERP	Espessura relativa ventrículo esquerdo
FC max	Frequência cardíaca máxima
FEVE	Fracão de ejeção de ventrículo esquerdo
GE	Grupo exercício
GC	Grupo controle
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HF	<i>High frequency</i>
HP	Hipertensão pulmonar
HRV	<i>Heart rate variability</i>
HVE	Hipertrofia de ventrículo esquerdo
ICAM-1	<i>Intercelular adhesion molecule-1</i>
IECA	Inibidor da enzima de conversão angiotensina
IL6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corpórea
IMVE	Índice de massa de ventrículo esquerdo
IPAQ	<i>International physical activity questionnaire</i>

KTV	Medida de adequação de diálise (K depuração de ureia pelo dialisador, t tempo de tratamento e V volume de distribuição da ureia)
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
LF	<i>Low frequency</i>
LF/HF	Relação <i>low frequency/ high frequency</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MIA	<i>Malnutrition inflammation and atherosclerosis</i>
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C reativa
PSAP	Pressão sistólica de artéria pulmonar
PTH	Paratormônio
RLVT	Espessura relativa da parede ventrículo esquerdo
RMSSD	Raiz quadrada da média das diferenças sucessivas dos intervalos RR
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SDNN	Desvio padrão dos intervalos RR
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNS	Sistema nervoso simpático
SRAA	Sistema Renina Angiotensina aldosterona
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TC6min	Teste de caminhada de 6 minutos
TFG	Taxa de filtração glomerular
TRS	Terapia renal substitutiva
TNF- $\alpha$	<i>Tumoral necrosis factor-<math>\alpha</math></i>
VAEI	Volume indexado de átrio esquerdo
VE	Ventrículo esquerdo
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VLF	<i>Very low frequency</i>
VO2max	Consumo de oxigênio

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\alpha$	Alfa
$\beta$	Beta
bpm	Batimentos por minuto
cm	Centímetro
cm <sup>3</sup>	Centímetros cúbicos
dL	Decilitro
rcf	Força centrífuga relativa
g	Gramma
°	Grau
°C	Grau Celsius
H <sub>2</sub> O	Molécula da água
Hz	Hertz
±	Mais ou menos
μA	Microampères
μL	Micrograma
mg	Miligrama
mL	Mililitro
mmhg	Milímetros de mercúrio
ms	Milissegundos
Mmol/l	Milimol por litro
×	Multiplicação
pg	Picograma
%	Porcentagem
pmp	por milhão da população
kg/m <sup>2</sup>	Quilograma por metro quadrado
kHz	Quilohertz
rpm	Rotações por minuto

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	16
1	<b>OBJETIVOS</b> .....	33
1.1	<b>Geral</b> .....	33
1.2	<b>Específicos</b> .....	33
2	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	34
2.1	<b>Delineamento do estudo</b> .....	34
2.2	<b>Coleta</b> .....	38
2.2.1	<u>Avaliação inicial</u> .....	38
2.2.2	<u>Exames de laboratório</u> .....	38
2.2.3	<u>Questionário IPAQ (Questionário internacional do nível de atividade física) ...</u>	39
2.2.4	<u>Registro eletrocardiográfico</u> .....	40
2.2.5	<u>Análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC)</u> .....	41
2.2.5.1	Variabilidade no domínio do tempo e da frequência.....	41
2.2.6	<u>Ecocardiograma</u> .....	43
2.2.7	<u>Avaliação da capacidade funcional cardiorrespiratória - Teste de caminhada de 6 minutos</u> .....	44
2.2.8	<u>Avaliação antropométrica</u> .....	45
2.2.8.1	Avaliação da composição corporal: bioimpedância.....	45
2.3	<b>A intervenção com exercício aeróbio</b> .....	46
2.3.1	<u>Avaliação final</u> .....	48
2.4	<b>Análise estatística</b> .....	48
2.5	<b>Aspectos éticos</b> .....	48
3	<b>RESULTADOS</b> .....	50
4	<b>DISCUSSÃO</b> .....	57
4.1	<b>Modulação autonômica cardíaca</b> .....	57
4.2	<b>Parâmetros ecocardiográficos</b> .....	57
4.3	<b>Teste de caminhada de 6 minutos</b> .....	60
4.4	<b>Marcador inflamatório IL6</b> .....	61
4.5	<b>Composição corporal</b> .....	62
4.6	<b>Pressão arterial sistólica</b> .....	63

4.7	<b>Adequação da diálise</b> .....	64
4.8	<b>Perfil lipídico</b> .....	65
4.9	<b>Limitações e contribuições</b> .....	66
	<b>CONCLUSÃO</b> .....	67
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	68
	<b>APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)</b> .....	88
	<b>APÊNDICE B - Ficha de anamnese / Avaliação física</b> .....	91
	<b>APÊNDICE C- Autorizações do uso de quadro e figuras</b> .....	92
	<b>ANEXO A - IPAQ (Questionário do nível de atividade física)</b> .....	93
	<b>ANEXO B- Parecer consubstanciado do CEP</b> .....	95
	<b>ANEXO C- Artigo submetido</b> .....	100
	<b>ANEXO D- Artigos publicados</b> .....	101

## INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é definida por uma diminuição na taxa de filtração glomerular (TFG) abaixo de  $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  e/ou marcadores de lesão renal (hematúria ou proteinúria) por um período superior a 3 meses. É dividida em estágios de 1 a 5, sendo este último o que necessita de terapia renal substitutiva (TRS) para manutenção da vida. (WEBSTER et al., 2017; ROMAGNANI et al., 2017). Estima-se que 8 a 16% da população mundial tenha algum grau de disfunção renal (CHEN; KNICELY; GRAMS, 2019) sendo identificadas disparidades na prevalência de acordo com o sistema de notificação do país (VAN RIJN et al, 2020). Nos estágios iniciais é assintomática, o subdiagnóstico é frequente, e, portanto, a maioria dos pacientes é encaminhado ao especialista tardiamente, atrasando o início da terapêutica específica e impactando na morbimortalidade.

O mais adequado indicador da funcionalidade dos rins é a taxa de filtração glomerular (TFG) que equivale ao total de fluidos filtrados pelos néfrons funcionantes por unidade de tempo. Deste modo a DRC é classificada de acordo com a TFG estimada por fórmulas como CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) ou MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) que usam creatinina sérica, ou ainda pelo clearance de creatinina de 24 horas, em estágios de 1 a 5. (LEVEY; BECKER; INKER, 2015). (Quadro 1)

Quadro 1-Estadiamento da doença renal crônica conforme a taxa de filtração glomerular (TFG)

<b>Categoria</b>	<b>Descrição</b>	<b>Intervalo da taxa de filtração glomerular (TFG)</b>
<b>1</b>	Normal ou alto	>90ml/min /1,73m <sup>2</sup>
<b>2</b>	Levemente diminuído	89 e 60ml/min/1,73m <sup>2</sup>
<b>3A</b>	Leve a moderadamente diminuído	59 e 45ml/min/1,73m <sup>2</sup>
<b>3B</b>	Moderado a extremamente diminuído	44 e 30ml/min/1,73m <sup>2</sup>
<b>4</b>	Extremamente diminuído	29 e 15ml/min/1,73m <sup>2</sup>
<b>5</b>	Avançada	<15ml/min/1,73m <sup>2</sup>

Legenda: TFG-taxa de filtração glomerular

Fonte: Adaptado de *International Society of Nephrology*. KDIGO 2012

No estágio 1 a TFG encontra-se acima de >90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, mas com marcador de dano renal (hematúria ou proteinúria), no estágio 2 a TFG está entre 89 e 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>, também como algum grau de dano renal. A partir dos próximos estágios a TFG é menor 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> independente de outros marcadores de lesão renal, conferindo cada vez maior risco de morbimortalidade a medida que avança a doença, sendo o estágio 3A TFG entre 59 e 45ml/min/1,73m<sup>2</sup>, 3B a TFG está entre 44 e 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, estágio 4 a TFG entre 29 e 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> e estágio 5 a TFG encontra-se <15ml/min/1,73m<sup>2</sup>. A albuminúria como marcador importante de lesão estrutural renal independente do estágio foi incluída também na classificação, sendo considerada alterada quando relação albumina /creatinina na urina amostra isolada acima de 30mg/g ou 30mg/24horas na coleta de urina de 24 horas (INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY, 2013).

A DRC em sua fase mais avançada é chamada de doença renal crônica estágio 5, fase que indica a faixa de função renal na qual os rins perderam o controle do meio interno, tornando-se este bastante alterado para ser compatível com a vida. Nesta fase, o paciente encontra-se intensamente sintomático e suas opções terapêuticas são os métodos de terapia renal substitutiva (TRS): hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal (CHEN; KNICELY; GRAMS, 2019).

A prevalência mediana de pacientes que necessitam de alguma terapia renal substitutiva (hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal) é de 759 por milhão da população (pmp) (BELLO et al., 2019). No Brasil o último censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN)

de 2018 verificou que a prevalência de pacientes em tratamento dialítico era de 640 pmp (NEVES et al., 2020).

Atualmente mais de 2,5 milhões de pessoas em terapia renal substitutiva em todo o mundo e estima-se que até 2030 este número deve duplicar (CHAN et al., 2019; GBD CHRONIC KIDNEY DISEASE COLLABORATION, 2020). O último censo brasileiro constatou que 133464 pacientes estavam em diálise, sendo verificado aumento 54% em relação ao último censo, podendo ser atribuído ao aumento da expectativa de vida da população, além da melhora no tratamento dialítico (com emprego de novas tecnologias), abertura de novas clínicas de hemodiálise e serviços de urgência com nefrologistas (NEVES et al., 2020).

### **Doença cardiovascular (DCV) na DRC**

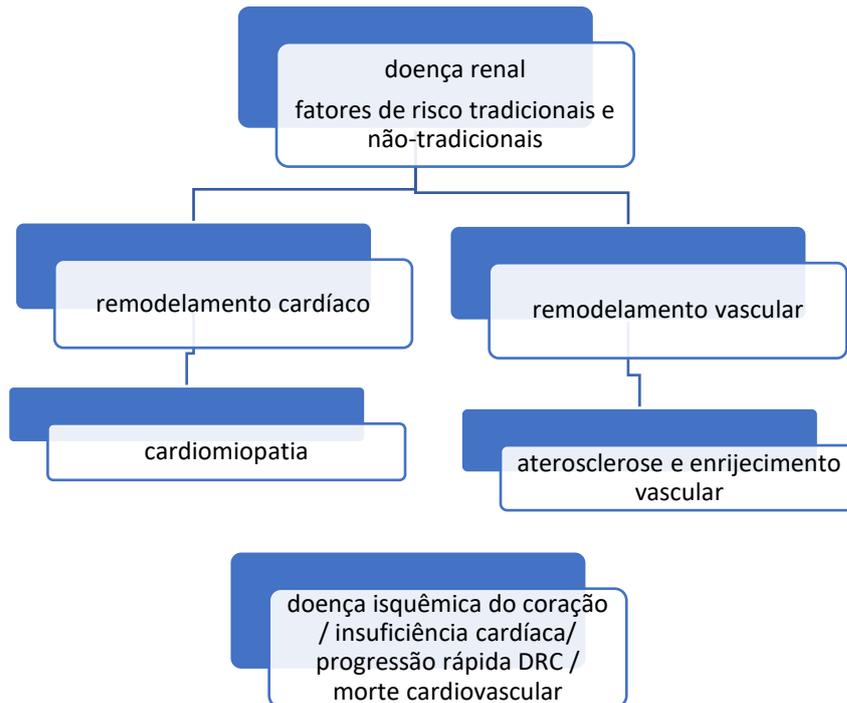
Apesar da melhoria no diagnóstico e tratamento dos pacientes em estágio avançados da DRC, a morbimortalidade continua aumentando com a progressão da doença, principalmente devido a causas cardiovasculares (SARNAK et al., 2019; THOMPSON et al., 2015). A mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV) é aproximadamente 10 a 30 vezes superior nos pacientes em tratamento dialítico do que na população em geral (LANKINEN et al, 2020). Nesse sentido a DRC, principalmente no estágio 5, é considerada uma situação de alto risco cardiovascular (INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY, 2013; HELLMAN et al, 2021; UNGER et al, 2020).

Ao risco de eventos cardiovasculares dobra quando a TFG abaixo 30-45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> comparado com TFGe acima de 60ml/min, e o risco relativo aumenta 3,4 quando a TFGe <15ml/min/1,73m<sup>2</sup>(LESSEY; STAVROPOULOS; PAPADEMETRIOU, 2019). Metanálise analisando 20 estudos de coortes populacionais com 76954 pacientes, verificou risco relativo de mortalidade cardiovascular 1,72 em pacientes com DRC. (ROTHENBACHER et al, 2020)

Deste modo pacientes com DRC tem 5 a 10 vezes mais chance ir à óbito do que progredir para estágios avançados da doença (THOMPSON et al., 2015). A morbimortalidade destes pacientes deve-se por somar fatores de risco cardiovasculares tradicionais como hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes mellitus, a outros fatores (não tradicionais) relacionados a piora da função renal como anemia, mediadores inflamatórios, toxinas urêmicas, calcificações vasculares e disfunção endotelial (VIVEIROS; PESTANA, 2018; CHEN et al., 2018; SANTORO; MANDREOLI, 2014). Deste modo o paciente com DRC tem uma gama de

fatores de risco que muitas vezes não são plenamente corrigidos, mesmo quando diagnosticados, elevando a mortalidade cardiovascular. (Figura1).

Figura 1 - Fatores de risco tradicionais e não tradicionais associados à doença renal crônica (DRC) promovendo remodelamento miocárdico e vascular



Fonte: Adaptado de Chen *et al.* (2018).

Estes fatores de risco contribuem para a chamada síndrome cardiorrenal que didaticamente é dividida em 5 conforme origem (coração ou rim) e instalação (aguda ou crônica) e consequente disfunção renal ou cardíaca. As apresentações clínicas mais frequentes dos pacientes renais crônicos seria a do tipo 4, na qual o paciente renal crônico desenvolveria vasculopatia e cardiomiopatia evoluindo para insuficiência cardíaca e a do tipo 2 na qual a disfunção crônica cardíaca levaria a uma cascata de alterações vasculares culminando em nefrosclerose (RONCO *et al.*, 2010) (RANGASWAMI *et al.*, 2019). Como visto no Quadro 2, trata-se de uma classificação didática podendo coexistir em momentos da vida de um paciente dois subtipos, mas diante do entendimento fisiopatológico pode-se traçar estratégias de manejo mais adequadas para as diferentes situações.

Quadro 2 - Definição e fisiopatologia dos 5 tipos de síndrome cardiorenal

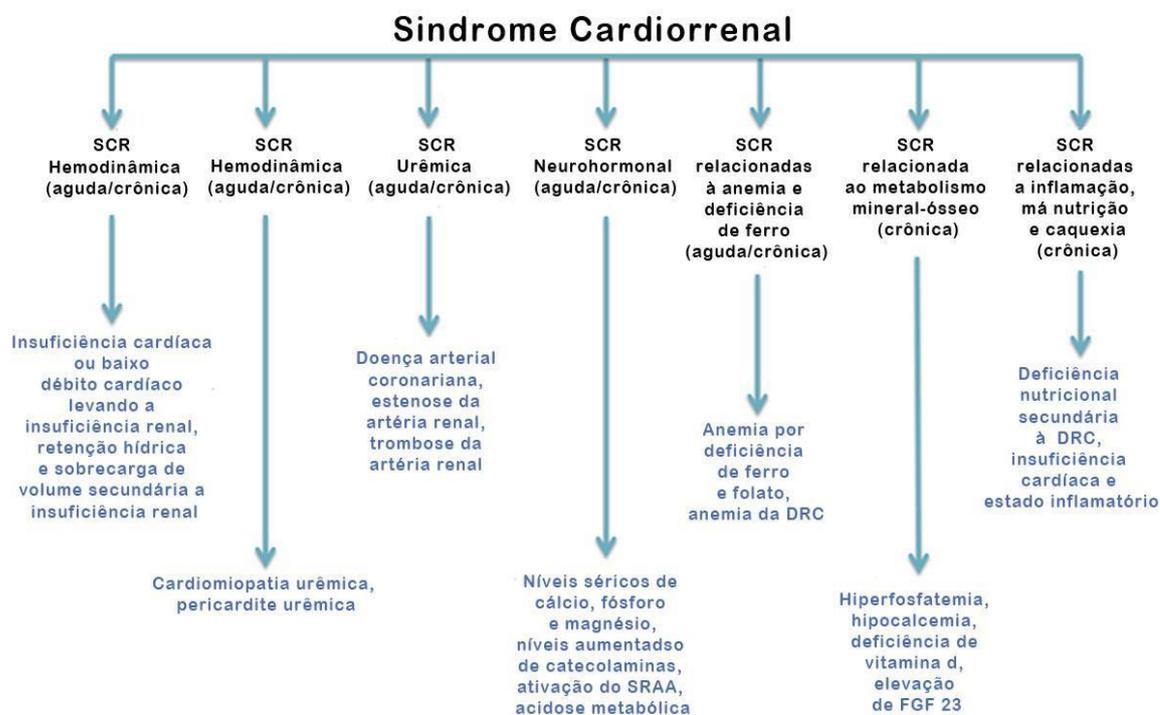
Subtipo	Mecanismo
<b>Síndrome cardiorenal aguda (tipo 1)</b>	Piora aguda do coração levando a lesão ou disfunção renal – fatores hemodinâmicos, drogas exógenas, fatores hormonais e/ou imunológicos
<b>Síndrome cardiorenal crônica (tipo 2)</b>	Anormalidades crônicas no coração levando a lesão ou disfunção renal – baixo débito cardíaco, inflamação subclínica, disfunção endotelial, aterosclerose acelerada, aumento da resistência vascular renal, hipoperfusão crônica
<b>Síndrome reno-cardíaca aguda (tipo 3)</b>	Piora aguda da função renal levando a lesão ou disfunção cardíaca – fatores hemodinâmicos (expansão volêmica abrupta) ativação simpática, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, distúrbios ácido-básico, eletrolíticos e coagulação
<b>Síndrome reno-cardíaca crônica (tipo 4)</b>	Doença renal crônica levando a lesão ou disfunção cardíaca – anemia, toxinas urêmicas, anormalidades metabólicas cálcio e fósforo, excesso de sódio e água, inflamação crônica.
<b>Síndromes cardiorenais secundárias (tipo 5)</b>	Síndromes sistêmicas levando a disfunção simultânea do coração e rins

Fonte: Adaptado de Ronco et al. (2010) e Rangaswani et al. (2019)

Em 2013 foi proposta uma nova classificação (posteriormente adaptada por VINOD et al., 2017) considerando outros aspectos dessa inter-relação além dos aspectos hemodinâmicos, como a presença de inflamação/desnutrição, anemia, distúrbios no metabolismo mineral-ósseo e desequilíbrios neurohormonais com exacerbação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e do sistema nervoso simpático (SNS), direcionando os alvos terapêuticos na condução da síndrome cardiorenal.

Deste modo a classificação propõe que se detecte no paciente renal crônico quais mecanismos fisiopatológicos são mais relevantes e a melhor maneira de intervir com as estratégias atuais já estabelecidas (HATAMIZADEH et al., 2013; VINOD et al., 2017). Assim, verifica-se que a inter-relação rim-coração é complexa e pressupõe tratamento de vários alvos, por vezes simultaneamente para alcançar a melhora clínica do paciente (OBI et al., 2016).

Figura 2 - Classificação baseada na fisiopatologia da síndrome cardiorenal proposta por Hatamizadeh e revista por Vinod et al 2017



Legenda: SCR-Síndrome cardiorenal; DRC-Doença renal crônica; FGF 23- *Fibroblast growth factor 23*  
SRAA-Sistema renina-angiotensina aldosterona

Fonte: Adaptado de Vinod et al. (2017).

A suscetibilidade do doente renal crônico se dá em vários níveis do sistema cardiovascular como o miocárdio, vasos sanguíneos e alterações de coagulação. As alterações na anatomia do miocárdio como a hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) são inicialmente prevalentes em cerca 30% dos pacientes, mas podem chegar a 70-80% dos pacientes em diálise, e em geral acontece por adaptações a mudanças na pré-carga (excesso de volume), na pós-carga (enrijecimento arterial, aumento da resistência arterial sistêmica e hipertensão sistólica) e excesso de metabólitos como endotelina-1, paratormônio, fator de necrose tumoral e receptores ativados de peroxissomo gama (SCHLIEPER et al., 2016; CHIRAKARNJANAKORN et al., 2017).

Estes fatores podem levar a adaptações como hipertrofia do ventrículo, dilatação ventricular com fração de ejeção baixa ou ainda insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal. Em alguns pacientes pode ainda acontecer a fibrose miocárdica independente do grau de HVE ou da pressão arterial, tornando o miocárdio mais suscetível a isquemia e arritmias ventriculares (SCHLIEPER et al., 2016).

A incidência de morte súbita cardíaca em pacientes renais crônicos é maior que na população em geral, ficando em torno de 1,5 a 2,7% nos pacientes não-dialíticos e podendo ser de 5-7% na população em diálise, em geral associada a episódios de taquiarritmias, distúrbios hidroeletrólíticos, estresse hemodinâmico induzido pela hemodiálise e isquemia miocárdica (TURAKHIA et al., 2018).

O fato de a hemodiálise ser realizada somente 3 vezes por semana, com particular risco na primeira sessão da semana, na qual o paciente vem com excesso de peso e com maior número de toxinas, favorece o aparecimento de uma condição chamada miocárdio atordoado (anormalidade na contração das paredes ventriculares), o qual favorece morte súbita (RODIN; CHAN, 2019; TURAKHIA et al., 2018).

A DCV na doença renal crônica ocorre por adaptações estruturais a elevação crônica da pressão arterial, ao aumento do tônus simpático vasomotor, alteração do controle autonômico da frequência cardíaca, ao aumento de radicais livres, disfunção endotelial, aterosclerose e calcificação vascular. A patogênese da hipertensão arterial na DRC é complexa e multifatorial, os fatores clássicos associados ao aparecimento da hipertensão nessa população são a retenção de sódio, hipervolemia intravascular, o excesso de ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), hiperatividade simpática, desbalanço autonômico, contribuindo em vias finais com aumento da resistência periférica, expansão de volume extracelular, aumento enrijecimento vascular e disfunção endotelial (BURCHARLES et al, 2019; KU et al., 2019).

### **Sistema nervoso autônomo na DRC**

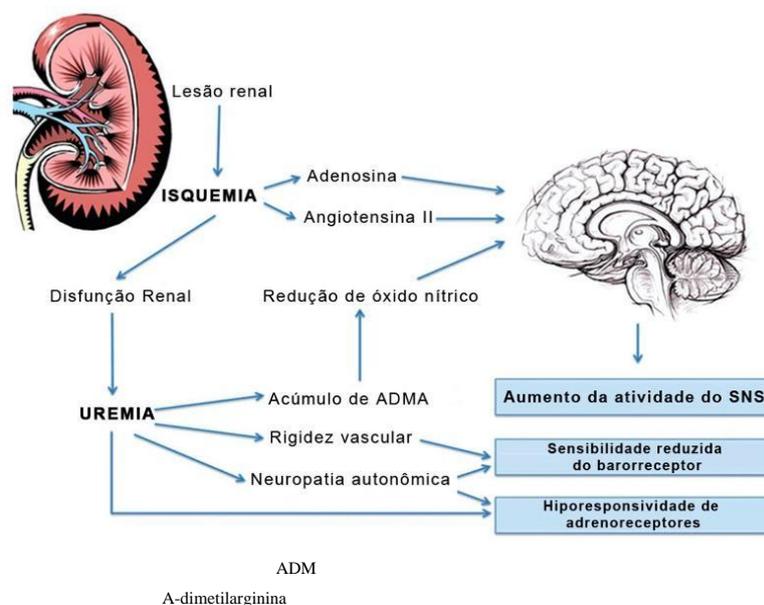
No que se refere ao sistema nervoso autônomo no paciente renal crônico, diferentes estudos demonstram desbalanço entre atividade simpática e parassimpática com alteração do tônus e reflexos neurais, levando a efeitos deletérios da hiperatividade simpática podendo contribuir para a incidência aumentada de morte súbita nessa população (KIUCHI et al, 2020). A disautonomia é uma complicação conhecida dos pacientes urêmicos apresentando-se como hipotensão postural, tonturas, disfunção esfinteriana, diarreia, constipação e impotência (ARNOLD et al., 2016; BOKHARI et al, 2018; LAI et al, 2020), entretanto as consequências da hiperatividade simpática no sistema cardiovascular podem ser mais graves.

Os possíveis mecanismos envolvidos na hiperatividade simpática nos doentes renais crônicos são a isquemia renal com ativação local do SRAA (NISHI, 2014) ativação nervosa aferente renal continuada e não inibida pelo reflexo adequadamente (FONTES, 2020) ativação

dos quimiorreceptores arteriais, redução da síntese e aumento da destruição do óxido nítrico diminuindo o efeito inibidor simpático (SATA, 2018) e redução da secreção de renase (também regulador da atividade simpática) (XU et al., 2005; LI et al., 2008; KAUR; YOUNG; FADEL, 2017; SATA et al, 2018).

A fisiopatologia da hiperatividade simpática inicia-se com a isquemia renal levando a aumento de adenosina nas células tubulares proximais e aumento da aferência dos nervos renais para o cérebro, levando a aumento da atividade simpática. Em paralelo a isso ocorre ativação do SRAA resultando em aumento da atividade simpática central e periférica (aumento de catecolaminas). Além disso com a progressão da doença renal ocorre aumento dimetilarginina assimétrica (ADMA) que por sua vez diminuem o oxido nítrico central (responsável por diminuir a vasoconstrição alfa-adrenérgica a nível central). A rigidez arterial por aterosclerose e calcificações favorecem a reduzida sensibilidade barorreflexa resultando em down-regulation de adrenorreceptores, desta forma apesar do paciente renal crônico está com hiperatividade simpática, a hiporresponsividade dos receptores adrenérgicos favorece episódios de hipotensão postural e hipotensão intradialítica (Figura 3) (HOYE et al., 2014). Outros fatores como aldosterona, tabagismo, obesidade e hipercapnia contribuem para a hiperatividade simpática na doença renal crônica. (ZHANG; WANG, 2014).

Figura 3 - Fisiopatologia da hiperatividade simpática na doença renal crônica



Fonte: Adaptado de Hoye et al. (2014).

Os efeitos da hiperatividade simpática aparecem na anatomia de todo sistema cardiovascular, levando a proliferação da camada muscular arterial e remodelamento dos vasos e cardiomiócitos, por ação direta ou via SRAA (RAIZADA et al., 2012). Esses efeitos são notados já em estágios moderados da DRC, como demonstrado em estudo italiano, no qual verificou-se que houve correlação negativa entre a hiperatividade simpática e a redução da TFG e correlação positiva com a proteinúria (GRASSI et al., 2011). A atividade do sistema nervoso pode ser verificada por níveis séricos de noradrenalina, pela microneurografia de nervos simpáticos, por análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial (GRASSI; RAM, 2016).

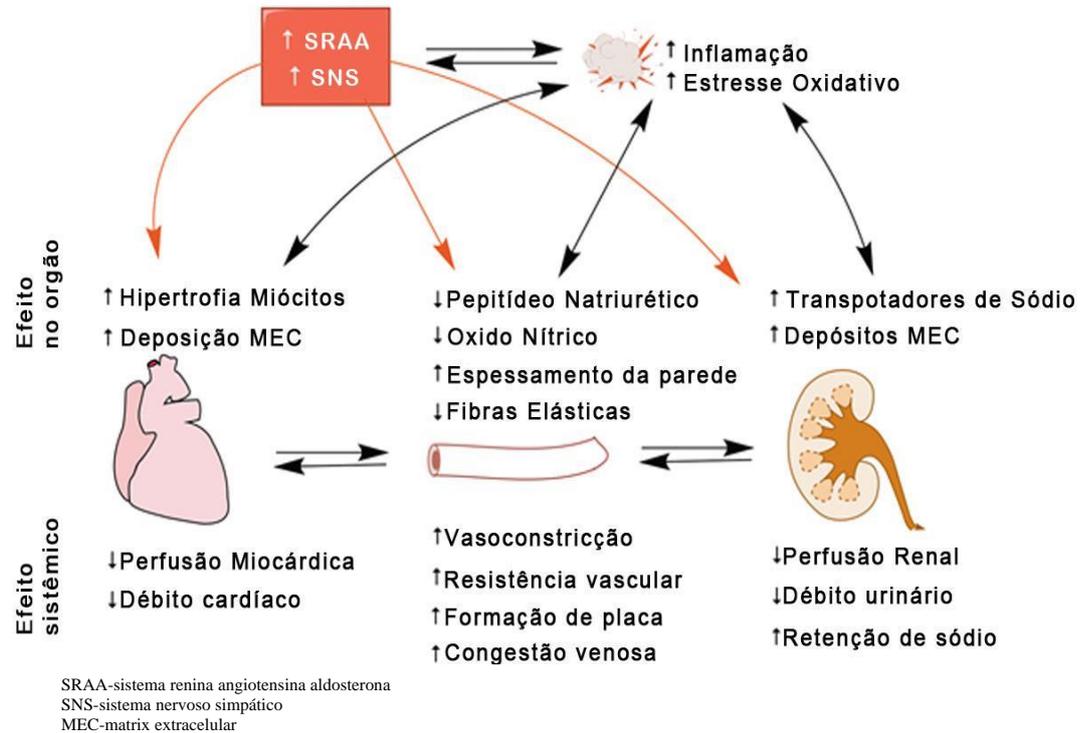
Nos pacientes em hemodiálise pode-se encontrar como resultado da hiperatividade simpática achados clínicos de diminuição da variabilidade da frequência cardíaca, aumento da variabilidade da pressão arterial e supressão da função do barorreflexo (QUARTI-TREVANO et al, 2021).

A hiper-reatividade simpática pode explicar em parte episódios de hipertensão intradialítica e hipertensão refratária. Diminuição da variabilidade da frequência cardíaca e da função baroreflexo tem sido associada ao aumento da morbi-mortalidade em pacientes em hemodiálise (KAUR et al., 2016).

Deste modo vários fatores associados a DRC contribuem para alterar a homeostase do sistema nervoso autônomo no sentido de aumentar a atividade simpática e diminuir a atividade parassimpática, contribuindo para a manutenção e descontrole da pressão arterial nessa população, além de poder estar implicado na gênese de arritmias (SALMAN, 2015; TURAKHIA et al., 2018).

Deste modo a inter-relação entre sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistema nervoso autônomo na DRC induz a nível de miocárdio a hipertrofia de miócitos e depósito de matrix extracelular, nos vasos sanguíneos diminuição da elasticidade vascular e estreitamento da parede arterial, e nos rins aumento dos co-transportadores de sódio favorecendo a retenção de sódio e água e depósito de matrix extracelular. A nível sistêmico diminuem a perfusão cardíaca, vasoconstrição arterial, aumento da resistência vascular, aumento da congestão venosa, diminuição da perfusão renal (Figura 4) (SAVIRA et al., 2020).

Figura 4 - Fisiopatologia da síndrome cardiorenal



Fonte: Adaptado de Savira et al. (2020).

Diversas estratégias terapêuticas são empregadas na prática clínica para diminuir essa cascata de eventos nos pacientes renais crônicos. Dentre as estratégias empregadas estão medidas farmacológicas como o uso de diuréticos, bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (inibidores da ECA, bloqueadores do receptor de angiotensina, bloqueadores de aldosterona), betabloqueadores, correção da acidose metabólica, correção da anemia, quelantes de fósforo, reposição de vitamina d, estatinas e estratégias não farmacológicas como modificações dietéticas, exercício físico, início de diálise e transplante renal (HATAMIZADEH et al., 2013; OBI et al., 2016).

A maioria dessas estratégias pode ser empregada desde fases iniciais da doença (se o paciente tiver oportunidade e for aderente ao tratamento precoce) até estágios mais avançados, como nos pacientes em hemodiálise, apesar de nesta fase o grau de modificação estrutural cardiovascular ser mais importante, ficando mais limitadas as opções terapêuticas.

### Alterações metabólicas na DRC

Dentre os fatores de risco tradicionais que acometem pacientes renais crônicos está a dislipidemia que contribui para a formação de placas ateroscleróticas aumentando a incidência

de DCV nessa população, estudos demonstram que o paciente renal crônico tem níveis aumentados de LDL colesterol oxidado e HDL reduzido e disfuncional. Na DRC o distúrbio básico é aumento de LDL colesterol, hipertrigliceridemia, acúmulo de lipoproteína b e baixo níveis de HDL (maturação prejudicada) (BULBUL et al., 2018).

Estudo português com 185 pacientes em hemodiálise apontou que o LDL destes pacientes é predominante oxidado (mais aterogênico), podendo ser devido ao constante suprimento de ferro endovenoso que estes pacientes recebem ou associado a inflamação (RIBEIRO et al., 2012). O HDL deficiente por sua vez não carrega adequadamente o LDL colesterol e colesterol livre favorecendo acúmulo de colesterol nos macrófagos dos vasos sanguíneos formando placas ateroscleróticas (BULBUL et al., 2018).

As alterações metabólicas dos pacientes renais crônicos não ficam restritas ao sistema cardiovascular, sendo descritas por diversos estudos alterações musculares que podem iniciar ainda nos pacientes com DRC estágios moderados (SABATINO, 2020). A sarcopenia que é definida como diminuição da função e massa muscular, é prevalente em 40 % dos pacientes em estágios mais avançados da doença renal, chegando a 50% dos pacientes em diálise (LAI et al., 2019). Estudo verificou que tempo em hemodiálise, fósforo sérico diminuído, diabetes mellitus e má-nutrição estiveram associados a maior risco de sarcopenia (REN et al, 2016)

Os pacientes em hemodiálise apresentam alterações metabólicas e musculares que estão associadas com diminuição da capacidade funcional e baixa tolerância ao exercício (ROSHANRAVAN; GAMBOA; WILUND, 2017) A importância de identificar, prevenir e tratar a sarcopenia em pacientes renais crônicos está na possibilidade de diminuir complicações e diminuir os gastos com o sistema de saúde (SOUZA et al., 2015; MOORTHY; AVIN, 2017).

A patogenia da sarcopenia do paciente renal crônico está no desbalanço entre o aumento da degradação muscular por fatores como má-nutrição, inflamação, estresse oxidativo, aumento de angiotensina II, diminuição de fator de crescimento insulina-like, e aumento de miostatina (regulador negativo de massa muscular) e a diminuição da regeneração muscular por miogênese alterada, hipogonadismo, disfunção mitocondrial e diminuição da atividade física. Nesse sentido a diminuição da atividade física funciona tanto contribuindo com as causas, assim como consequência, tornando-se um ciclo vicioso (FAHAL, 2014; MOORTHY; AVIN, 2017; CHAUVEAU et al., 2016).

Como consequências tem-se diminuição da força muscular principalmente em membros inferiores, e dificuldade de exercer atividade física normal expressa pela fadiga precoce que os pacientes referem, principalmente em hemodiálise. Os valores de consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub> máximo), os testes de força muscular e de capacidade física não excedem 50% dos indivíduos

normais. No exame físico a eletroneuromiografia e enzimas musculares são frequentemente normais, mas as medidas de composição corporal revelam diminuição da massa magra (CHAUVEAU et al., 2016; FAHAL, 2014).

A biópsia muscular destes pacientes mostra anormalidades estruturais com diminuição do número de células e capilares, as fibras musculares tipo I e II são afetadas, mais particularmente as do tipo II (contração rápida). A atividade enzimática das mitocôndrias se encontra reduzida também (WATANABE; ENOKI; MARUYAMA, 2019).

Estudo recente em pacientes renais crônicos em diferentes estágios demonstrou associação de sarcopenia com marcadores precoces de aterosclerose como a espessura médio-intimal de carótidas e o grau de adiposidade visceral epicárdica, ratificando a importância da investigação nos pacientes renais crônicos (LAI et al., 2019).

### **Capacidade cardiopulmonar na DRC**

Outro aspecto importante a ser analisado nos pacientes renais crônicos é a capacidade cardiopulmonar reduzida, já verificada em alguns estudos e sendo apontada como importante índice prognóstico também em renais crônicos (TING et al., 2015; MORISHITA, 2017).

Ainda no que se refere a capacidade cardiopulmonar, um teste de fácil aplicação e melhor tolerado pelos pacientes é o teste de caminhada de 6 minutos (TC6min) que consiste em verificar a distância em metros percorrida no intervalo de 6 minutos, sendo amplamente utilizado por cardiopatas e pneumopatas (KERN et al, 2014; ZOTTER-TUFARO et al., 2015) e nos últimos anos tem sido utilizado em pacientes renais crônicos nos protocolos de treinamento físico e para avaliar performance física e/ou sarcopenia (MANFREDINI et al., 2017).

Estudo com 113 pacientes em hemodiálise verificou a associação entre parâmetros nutricionais e performance cardiorrespiratória avaliada pelo teste de caminhada de 6 minutos, mas não houve associação com a força muscular, podendo a capacidade cardiopulmonar estar mais relacionada inflamação crônica (VANDEN WYNGAERT et al., 2020).

Algumas investigações correlacionam a pior performance do TC6min com maior risco de mortalidade e internações hospitalares (GREENWOOD et al., 2019; KOHL et al., 2012). Greenwood e colaboradores, 2019 verificaram após análise retrospectiva, que os pacientes que obtiveram melhora no teste de caminhada incremental (>50metros) após programa de

treinamento físico tiveram melhor redução de morbimortalidade. Estudo realizado em 2016 com 90 pacientes em hemodiálise verificou que o TC6min é 101,5 metros menor nestes pacientes que nos pares saudáveis (BUČAR PAJEK et al., 2016).

Estudo de 2012 em pacientes renais crônicos demonstrou o valor prognóstico do TC6min em um grupo de 55 pacientes acompanhados em 144 meses, verificando aumento 5% de sobrevida para cada 100metros caminhados no TC6min, incluindo a correlação com VO2 pico, sendo um dos primeiros estudos que associou sobrevida com o TC6min nesta população. (KOHL et al., 2012). Em 2014 estudo feito com 296 pacientes de vários centros de hemodiálise na Itália, verificou correlação positiva entre a pior performance física no teste de caminhada com risco de morte e eventos cardiovasculares, além disso verificaram que um aumento de 20 metros no TC6min foi associado a redução de 6% risco mortalidade e hospitalização, denotando a importância da capacidade cardiopulmonar (TORINO et al., 2014).

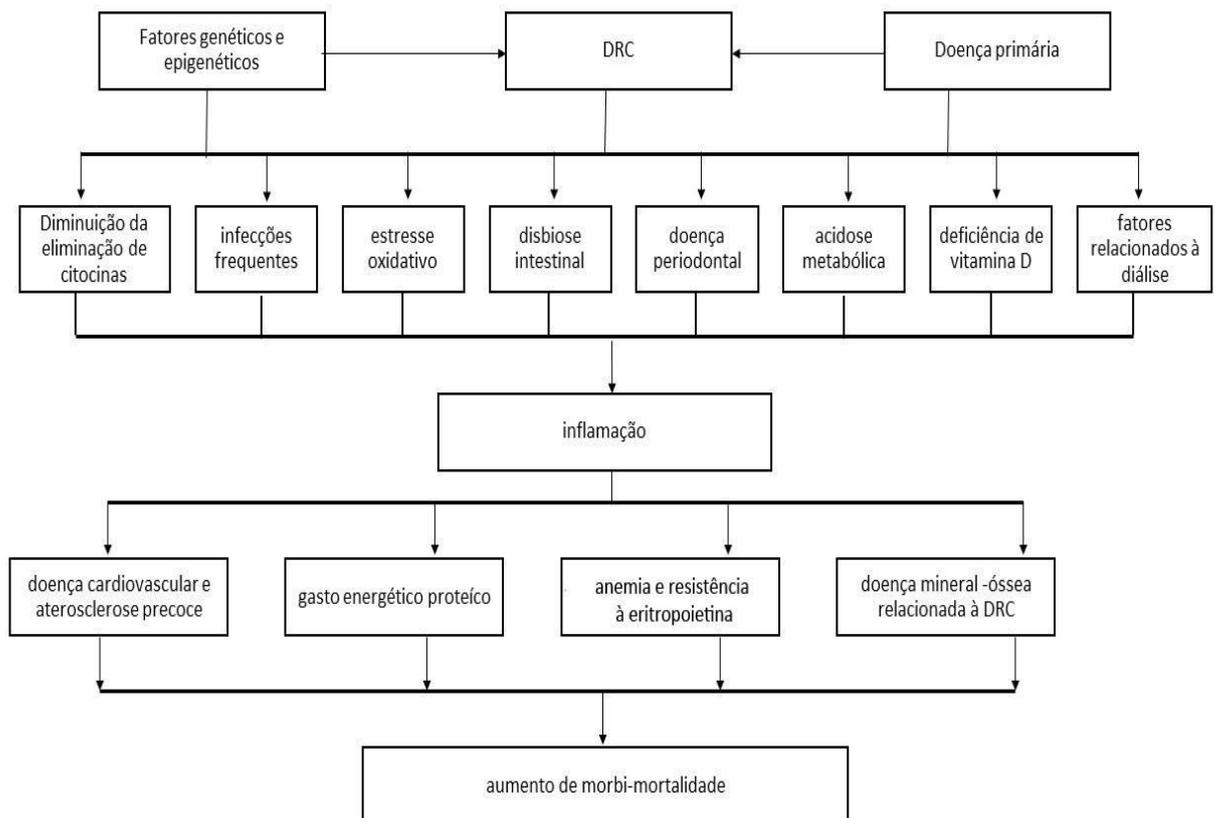
## **Inflamação na DRC**

A inflamação crônica dos pacientes renais crônicos é outra variável que está associada a piores desfechos nessa população, desde as primeiras associações de proteína C reativa (PCR) elevada e albumina diminuída (ZIMMERMANN et al., 1999) nos quais verificaram que o aumento de proteínas inflamatórias estaria ligado a maior risco aterogênico e morte cardiovascular, até estudos mais recentes como de Zhang e colaboradores, que verificou correlação positiva de hipertrofia de ventrículo esquerdo, marcadores inflamatórios e anemia em renais crônicos (ZHANG et al, 2021).

As causas são diversas podendo estar associadas ou não à doença de base (por exemplo infecções recorrentes), à genética ou ao estilo de vida, sendo atribuída também à diminuição do *clearance* renal de citocinas inflamatórias e ao aumento das toxinas urêmicas (COBO; LINDHOLM; STENVINKEL, 2018), à acidose metabólica (ZAHED; CHEHRAZI, 2017) e à doença periodontal (GARNEATA et al., 2015), associadas a infecções de repetição (cateteres, fistulas, peritonites etc...) e à exposição às membranas da diálise (KOHLOVÁ et al., 2019), associadas a deficiência de vitamina d (MEIRELES et al., 2016) e mais recentemente a fatores associados à disbiose intestinal (SOLEIMANI et al., 2017; IKEE et al., 2020). Como sumarizado na Figura 4 vários fatores presentes na DRC podem levar a inflamação que podem exacerbar DCV, o gasto energético-proteico, estar implicado na piora da anemia (ou não

responsividade à eritropoietina) além de ter papel na piora da doença osteometabólica (AKCHURIN; KASKEL, 2015) (Figura 4).

Figura 5 - Causas de inflamação na doença renal crônica (DRC)



Fonte: Adaptado de Akchurin e Kaskel (2015).

A inflamação no paciente renal crônico tem sido amplamente estudada nos últimos anos, principalmente no contexto da síndrome MIA (*malnutrition, inflammation and atherosclerosis*) na qual associam-se marcadores de desnutrição, inflamação e aterosclerose com morbimortalidade, verificado em publicação antiga (AXELSSON et al., 2007) e mais recentes (CHOI et al, 2019; ALLAWI, 2018) incluindo pacientes renais crônicos não dialíticos (JAGADESWARAN et al, 2019). Estudo de Choi e colaboradores verificou após 12 meses que aqueles pacientes renais crônicos que tinham maior número de indicadores de inflamação e desnutrição tiveram maior progressão na calcificação de aorta abdominal (CHOI et al, 2019).

Foi observado após análise de biomarcadores de inflamação nos pacientes em hemodiálise, somente interleucina 6 (IL6) foi forte preditor de presença de DCV ou risco de

mortalidade, apesar de outros biomarcadores como PCR ultrasensível, *Intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), *tumoral necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), troponina) também estarem acima valor de referência nos pacientes com estes desfechos. (SUN et al., 2016) Estudo recente verificou correlação significativa de níveis séricos de interleucina aumentados com calcificações arteriais, idade e PCR em pacientes renais crônicos, estando associado a risco de mortalidade em 5 anos. (KAMIŃSKA et al, 2019)

### **Efeitos do exercício físico nos pacientes em hemodiálise**

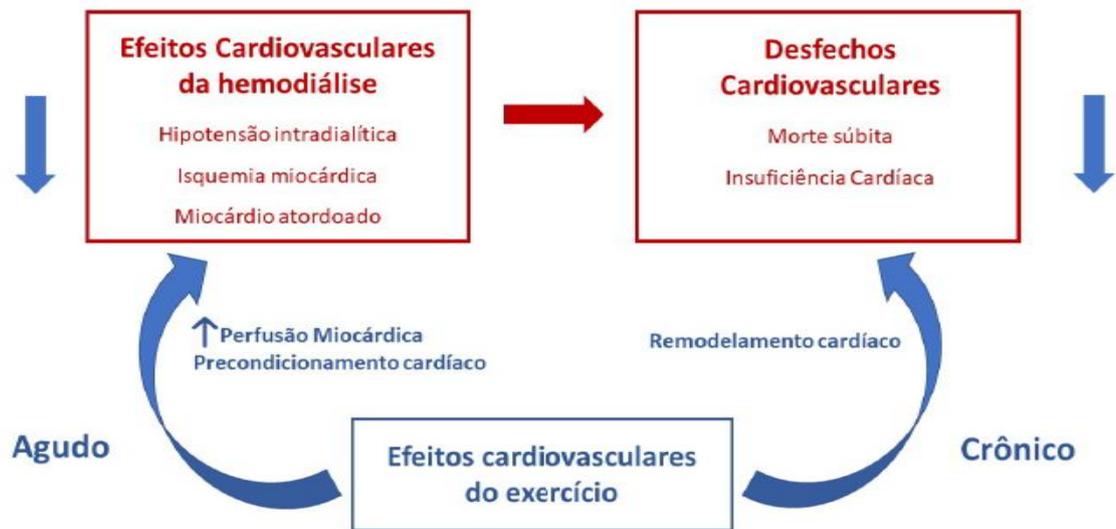
Diversas estratégias terapêuticas têm sido propostas para melhorar a disfunção cardíaca nesses pacientes, como controle de volume, tratamento da anemia e distúrbios ósseos minerais e otimização da hemodiálise e diálise peritoneal. Os beta-bloqueadores de quarta geração e os antagonistas da aldosterona também foram indicados. O transplante é uma prioridade para os pacientes mais refratários ao tratamento dialítico e medicamentoso. (VIVEIROS; PESTANA, 2018; VANHOLDER et al., 2018).

Entre as estratégias não medicamentosas, o exercício físico mostrou melhora cardiopulmonar em pacientes cardíacos (CATTADORI et al., 2018; TAYLOR et al., 2018) e pulmonares (ZENG et al., 2018; MOORE et al., 2017). Os benefícios do exercício físico para a população renal crônica já são bem documentados no que se refere a qualidade de vida, reabilitação muscular e capacidade cardiopulmonar (CLARKSON et al., 2019; BOGATAJ et al., 2020, SCAPINI et al., 2019). Metanálise de Clarkson e colaboradores verificou após análise de 27 estudos que diferentes tipos de intervenção (exercício aeróbio, resistido, combinação destes, eletroestimulação e exercícios respiratórios) todos parecem ser efetivos em melhorar a performance no teste de caminhada com aumento mais pronunciado no exercício aeróbio (CLARKSON et al., 2019).

Diferentes trabalhos mostram melhora do consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) em pacientes renais crônicos após o treinamento físico e após o teste de caminhada de 6 minutos, mas poucas investigações avaliaram as alterações cardíacas estruturais e /ou funcionais (SHENG et al., 2014; VANDEN WYNGAERT et al., 2018; OLIVEIRA E SILVA et al., 2019). Agudamente o exercício físico intradiálítico melhora a contractilidade miocárdica, aumenta o retorno venoso da musculatura esquelética, beneficiando os pacientes na diminuição de episódios de

hipotensão intradialítica e cronicamente melhoraria o remodelamento miocárdico (Figura 6) (HART; JOHANSEN, 2019; WILKINSON et al., 2020).

Figura 6 - Modelo conceitual dos possíveis efeitos cardiovasculares benéficos do exercício intradialítico em pacientes em hemodiálise



Fonte: Adaptado de Hart and Johansen, 2019.

Duas investigações recentemente publicadas demonstraram que o exercício aeróbio intradialítico foi capaz de diminuir o efeito de isquemia transitória miocárdica (causada pelo remodelamento concêntrico de ventrículo esquerdo) durante a sessão de hemodiálise, sugerindo assim mais benefícios desta intervenção. (PENNY et al., 2019; MCGUIRE et al., 2019). Em outro ensaio clínico verificou-se o aumento do fluxo sanguíneo cerebral e o impacto na melhora cognitiva de pacientes submetidos a treinamento aeróbio intradialítico após 16 semanas (STRINGUETTA BELIK et al, 2018)

Revisão publicada em 2015 recomenda encorajar pacientes renais crônicos a se engajarem em programas de exercício físico supervisionado, desde que individualizado conforme comorbidades e capacidade física previa, associando exercício físico aeróbio e resistência (AUCELLA et al., 2015). Recente análise crítica de estudos de exercício físico na população dialítica propõe que para melhores benefícios, deve ser encorajado junto aos

pacientes, o incremento na frequência semanal de exercícios físicos, não ficando restritos aos dias da diálise (WILUND et al., 2020).

Apesar das crescentes evidências dos benefícios do exercício físico nesta população (aeróbio, resistido, combinação de ambos, interdialítico ou intradialítico), a maioria dos ensaios clínicos é composta de amostra pequena, frequentemente não alia modificações dietéticas e está restrita à resultados de pesquisa clínica, com poucos relatos de implantação sistemática de forma rotineira nas clínicas de hemodiálise.

### **Justificativa**

Como citado anteriormente, pacientes com DRC são susceptíveis ao desenvolvimento de disfunção cardíaca, autonômica e disfunção endotelial, e geralmente apresentam baixa capacidade funcional. Dessa forma, o estudo de medidas não farmacológicas que possam incrementar o controle autonômico e a função endotelial em pacientes com DRC em hemodiálise é de suma importância, podendo acarretar redução do uso de fármacos e diminuição de custos e complicações.

Levando-se em consideração que os estudos sobre os efeitos do exercício em pacientes com DRC em hemodiálise, nos desfechos anteriormente citados, ainda são escassos, principalmente no que se refere à anatomia, função cardíaca e modulação autonômica, e que o exercício aeróbio poderia ser uma estratégia terapêutica não farmacológica útil nesse contexto, justifica-se investigar os efeitos do exercício aeróbio em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise.

## 1 OBJETIVOS

### 1.1 Geral

Avaliar os efeitos do treinamento aeróbio nos parâmetros cardiorrespiratórios, hemodinâmicos e autonômicos em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise.

### 1.2 Específicos

Avaliar os efeitos do treinamento aeróbio de intensidade moderada em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise em relação:

- a) Variabilidade da frequência cardíaca (VFC) no domínio do tempo e da frequência;
- b) Ecocardiograma e Teste de caminhada de 6 minutos (TC 6min);
- c) Marcador inflamatório IL6;
- d) Composição corporal verificada pela bioimpedância;
- e) Comparar as concentrações séricas de (potássio mmol/L), fósforo (mg/dL), cálcio (mg/dL), creatinina (mg/dL), ureia (mg/dL), hemoglobina (g/dL), glicemia (mg/dL), colesterol (mg/dL) e frações HDL e LDL, KTV (medida de adequação de diálise) após 12 semanas de treinamento aeróbio.

## **2 MATERIAL E MÉTODO**

### **2.1 Delineamento do estudo**

#### **Tipo de estudo**

Ensaio clínico controlado

#### **Local do estudo**

Unidade do Rim (que compreende centro de prevenção de doenças renais e setor de hemodiálise) do Hospital universitário da universidade Federal do Maranhão (HUUFMA) e Centro de Nefrologia do Maranhão (CENEFROM) de maio 2016 a outubro 2019.

#### **População do estudo**

Participaram do estudo pacientes com doença renal crônica em hemodiálise, de ambos os sexos, com idade de 18 a 65 anos. Os participantes foram alocados em dois grupos, aqueles que optaram em realizar o protocolo de treinamento físico foram direcionados para o Grupo Exercício (GE) e os que não aceitaram realizar o treinamento físico foram direcionados para o grupo controle (GC).

#### **Delineamento do estudo**

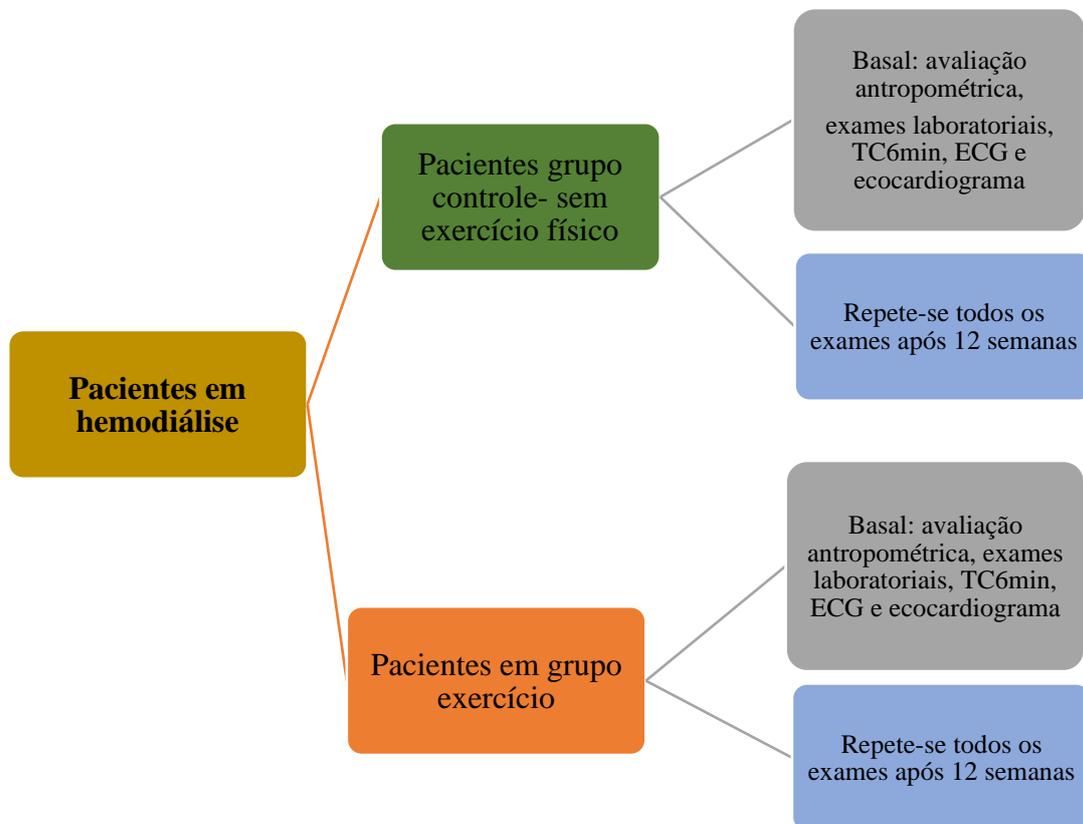
O estudo compreendeu quatro etapas: Seleção dos pacientes; Avaliação inicial; Intervenção com exercício somente para pacientes do grupo exercício (GE), e apenas seguimento para pacientes do grupo controle (GC); Avaliação Final.

Todos os pacientes que se dispuseram a participar passaram por uma avaliação inicial, dividida em: assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), anamnese, preenchimento de questionário internacional de atividade física (IPAQ) para classificar o paciente em sedentário e pouco ativo, coleta de sangue para exames laboratoriais, avaliação antropométrica e de composição corporal, eletrocardiograma (ECG) de repouso para análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), e teste de caminhada de 6 minutos (TC6min).

Em seguida, apenas o GE realizou protocolo de 12 semanas de treinamento aeróbio, com frequência de três vezes por semana, o GC realizou as demais avaliações no início e após 12 semanas.

Ao final de 12 semanas todos os pacientes de ambos os grupos (GC e GE) foram submetidos à avaliação final, onde foram repetidas todas as coletas realizadas na etapa de avaliação inicial. (Figura 6).

Figura 7 - Representação esquemática do delineamento do estudo



Legenda: TC6min - teste de caminhada de 6 minutos; ECG-eletrocardiograma  
 Fonte: A autora, 2020.

### Seleção dos pacientes

A amostra foi composta por pacientes com doença renal crônica, em tratamento de hemodiálise tanto na Unidade do Rim, do Hospital Universitário Presidente Dutra como do Centro de Nefrologia do Maranhão.

### **Crêterios de inclusão**

Pacientes com doença renal crônica em tratamento hemodialítico há mais de 6 meses, idade entre 18 e 65 anos, de ambos os sexos, sedentários ou pouco ativos, de acordo com questionário internacional de atividade física (IPAQ) versão curta, e com tratamento farmacológico estável, há pelo menos um mês antes do início do estudo.

### **Crêterios de não-inclusão**

Fatores limitantes de funcionalidade que interfiram no desempenho do exercício e/ou do teste ergoespirométrico (infarto agudo do miocárdio três meses antes da inclusão no estudo, angina instável ou arritmia ventricular instável atual ou nos últimos três meses anteriores ao início da pesquisa, doença respiratória aguda, doenças reumáticas, próteses de quadril e/ou joelho, doenças degenerativas, sequelas neurológicas, déficit cognitivo), diabéticos, tabagismo, hematócrito abaixo de 30%, hemoglobina abaixo de 10g/dL e idade > 65 anos.

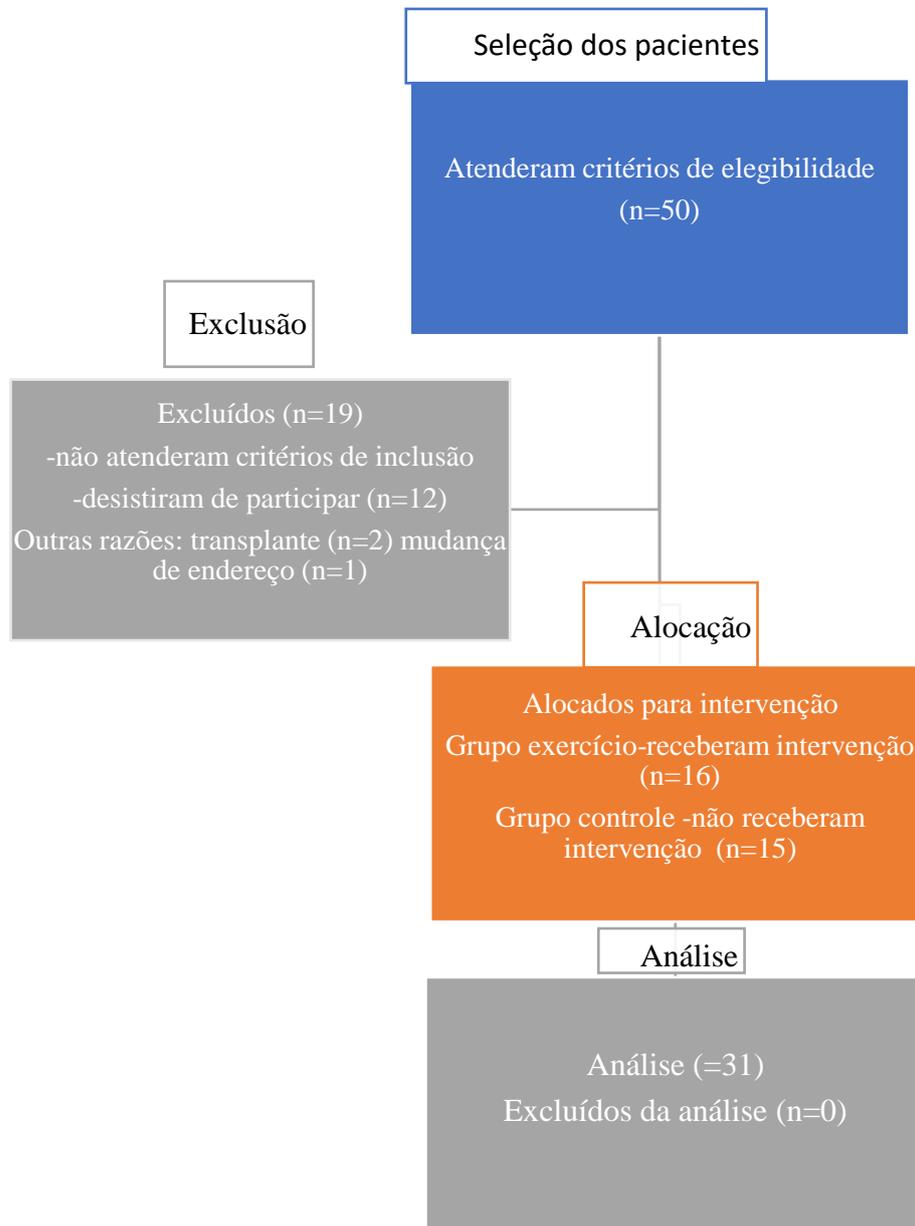
### **Crêterios de exclusão**

Foram excluídos do estudo pacientes que deixaram de participar de alguma das quatro etapas de coleta, pacientes que decidiram voluntariamente abandonar o estudo e aqueles com frequência no treinamento físico inferior a 70%.

### **C culo do tamanho da amostra**

Para o cáculo do tamanho da amostra, considerou-se uma diferença de 20% no TC6min entre os grupos, como clinicamente significativa. Com base em publicaes anteriores (GROUSSARD et al., 2015; DOBSAK et al., 2012), o desvio padrão esperado foi de 80 metros, o limite aceito para erro alfa bicaudal foi de 0,05 e a potência mínima foi de 0,80. O tamanho mínimo da amostra exigida foi de 12 sujeitos por grupo. Foi utilizado a calculadora online <https://www.calculator.net/sample-size-calculator>.

Figura 8- Fluxograma de seleção dos pacientes em hemodiálise



Fonte: A autora, 2020.

## 2.2 Coleta

### 2.2.1 Avaliação inicial

Primeiramente foi preenchida uma ficha de avaliação contendo nome, data de nascimento, sexo, massa corporal, estatura, escolaridade, tempo de diagnóstico da doença, tempo de hemodiálise, duração da hemodiálise, hipertensão arterial, medicação em uso, doença de base e exames laboratoriais (hemoglobina, hematócrito, ureia, creatinina, ácido úrico, cálcio, fósforo, potássio, albumina sérica e paratormônio - esses exames são feitos de rotina no setor de hemodiálise). Nesta avaliação também foi coletada e dosada a interleucina 6 (IL6). Foi realizado treinamento prévio com a equipe de pesquisadores envolvidos para realização dos procedimentos básicos da pesquisa (preenchimento de questionários, termo de consentimento livre esclarecido, teste de caminhada, eletrocardiograma, avaliação antropométrica e bioimpedância)

### 2.2.2 Exames de laboratório

Os marcadores bioquímicos foram coletados por técnico ou enfermeiro do laboratório do hospital da Universidade Federal do Maranhão. Foi realizado punção venosa periférica em braço contralateral da fístula ou no braço da fístula arteriovenosa (no momento da instalação na máquina de hemodiálise, se o paciente apresentasse dificuldade de acesso vascular) e o horário das coletas era pela manhã sem jejum. As amostras de sangue foram armazenadas em tubo de ensaio de 10 mL e retiradas para análise automatizada, no Sistema de Hematologia ADVIA 2120i (Siemens Healthcare Diagnostics, Forchheim, Germany). Concentrações séricas de ácido úrico (mg/dL), creatinina (mg/dL), glicemia em jejum (mg/dL), colesterol HDL (mg/dL), triglicerídeos (mg/dL), hemoglobina (g/dl), hematócrito (%), ureia (mg/dl), cálcio (mg/dl), fósforo (mg/dL), potássio (mmol/L), albumina (g/dL) e paratormônio (pg/mL) foram analisados. O  $KT/V$  - número utilizado em nefrologia para cálculo da dose de diálise - deve ser superior a 1,2, onde: K (cinética da ureia), T (tempo) e V (volume de distribuição da ureia).

Para análises de modulação inflamatória, 8 ml de sangue venoso foram coletados em pré-hemodiálise da veia antecubital para tubos sem anticoagulante. As amostras de soro foram separadas por centrifugação clínica por 5 min a 1048 g (2500 rpm), divididas em alíquotas e congeladas a -80 °C para análise posterior. A interleucina-6 (IL6) (pg / mL) sérica foi medida usando ensaios de imunoabsorção enzimática. Para a quantificação das citocinas IL6 foi utilizada a técnica de CBA, ensaio citométrico de esferas ordenadas. Todos os reagentes utilizados foram provenientes dos *Human IL-6* e *TNF Enhanced Sensitivity Flex Sets* (Cat. 561512 e 561516) e do *BD Cytometric Bead Array Human Enhanced Sensitivity Master Buffer Kit* (Cat. 561523) obtidos da Becton Dickinson Biosciences (San Jose, CA, EUA).

As amostras foram centrifugadas à 1500 rcf (força centrífuga relativa) por 10 minutos à temperatura ambiente para precipitação de debris. Em cada poço da placa de 96 poços, fundo U, foram adicionados 25 µL da amostra padrão fornecida pelo fabricante ou dos soros a serem testados. Em seguida receberam 10µL de do mix de *beads* para marcar a produção de cada citocina, os poços foram homogeneizados e incubados à temperatura ambiente por 2 horas protegidos da luz. Posteriormente foi adicionado 10 µL do mix do *Human Detection Reagent* em cada poço, homogeneizados e incubados à temperatura ambiente por 2 horas protegidos da luz. Após esse período, os poços foram lavados duas vezes com *Wash Buffer*, adicionado 50 µL do *Enhanced Sensitivity Detector Reagent* em cada poço e incubados à temperatura ambiente por 1 hora protegidos da luz. Após o último período de incubação, as amostras foram lavadas com *Wash Buffer* duas vezes e ressuspensas em 150 µL de *Wash Buffer* para leitura no citômetro de fluxo FACScalibur (Becton Dickinson, San Jose, CA, EUA). Após a leitura dos padrões e das amostras, os dados foram analisados no software FCAP ARRAY Versão 3.0 (Becton Dickinson, San Jose, CA, EUA), onde os valores foram expressos em pg/mL para cada citocina.

### 2.2.3 Questionário IPAQ (Questionário internacional do nível de atividade física)

O nível de atividade física foi verificado através do questionário IPAQ (AMARAL-FIGUEROA, 2014), versão curta, sendo aplicado por residente de educação física. Neste instrumento todas as questões se referem ao tipo de atividade física que os pacientes realizaram na semana que antecedia à sua aplicação, e classificava o paciente em sedentário, insuficiente ativo, ativo e muito ativo (Quadro 3). Para participação no estudo, era necessário que os voluntários estivessem nas classificações: sedentário ou insuficientemente ativos.

Quadro 3 – Classificação níveis de atividade física segundo questionário internacional de atividade física (IPAQ)

<b>Sedentários</b>	<b>Indivíduos que não fazem nenhuma atividade por, pelo menos, 10 minutos contínuos ao longo da semana</b>
<b>Insuficientemente ativos A</b>	Indivíduos que fazem atividade física por 10 minutos continuamente, com uma frequência semanal de 5 dias/semana ou que tenha a duração de 150 minutos
<b>Insuficientemente ativos A</b>	Indivíduos que não atingiram nenhum dos critérios de recomendação quanto à intensidade, duração e frequência
<b>Ativo</b>	Indivíduos que se enquadram nos seguintes critérios: a) frequência varia de 3 vezes ou mais na semana e com duração igual ou maior que 20 minutos de atividades vigorosas; b) caminhada ou atividade moderada com duração igual ou superior a 30 minutos, com frequência de cinco vezes ou mais vezes na semana c) todas as atividades realizadas que somadas se enquadram em 5x/semana com duração igual ou superior a 30 minutos/dia ou 150 minutos/semana
<b>Muito ativo</b>	Indivíduos que se enquadram nos seguintes critérios: a) com atividades vigorosas com uma frequência igual ou superior a 5 dias/semana e com duração igual ou maior que 30 minutos; b) com atividades vigorosas com uma frequência semanal igual ou superior a 3 dias e duração igual ou maior que 20 minutos/dia associada a estas atividades caminhadas com atividades moderadas duração de 30 minutos ou mais e de 5 ou mais vezes na semana

Fonte: Adaptado de Amaral-Figueroa, 2014

#### 2.2.4 Registro eletrocardiográfico

Para registro da frequência cardíaca foi realizado eletrocardiograma digital modelo Wincardio USB kit 2015 (Micromed, São Paulo, Brasil), utilizando derivação DII, sendo realizado por um profissional de educação física. Ao chegar o paciente era posicionado em decúbito dorsal horizontal, não devendo estar em contato com partes de metal da maca ou divã; permanecendo imóvel e em posição confortável, a fim de evitar tremores musculares. Após a limpeza da pele, recomendou-se a aplicação de, aproximadamente, 1 cm de pasta apropriada, para fixação dos eletrodos.

O local utilizado para registro do eletrocardiograma foi, preferencialmente, afastado de aparelhos de ondas curtas, fios de alta tensão, motores e outros aparelhos elétricos, pois esses causam interferências no traçado. A tomada de corrente elétrica para ligar o aparelho deve permitir um contato com entrada para fio terra. (GUIMARÃES, 2003). Em seguida, para que se proceda ao registro dos batimentos cardíacos para posterior análise da VFC, todos os pacientes foram conduzidos a uma sala com temperatura controlada (22 a 25°C), em ambiente

silencioso. O exame foi realizado em uma sala silenciosa, os pacientes foram instruídos a não falarem durante o exame permanecerem em posição supina por pelo menos 10 minutos enquanto o exame era realizado.

### 2.2.5 Análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC)

Depois do exame, a série de intervalos R-R (distância entre os R-R dos complexos QRS do eletrocardiograma) era extraído em formato txt usando o software Wincardio, e os índices foram analisados usando o software Kubios HRV (heart rate variability) versão 3.2 (*Biosignal analysis and medical imaging group*, Kuopio, Finlândia). A análise foi realizada por pesquisador ligado ao estudo, porém não era revelado a que grupo o paciente pertencia, a fim de minimizar risco de viés do analisador.

A modulação da atividade simpática cardíaca pode ser inferida por meio da análise da VFC nos domínios do tempo e da frequência com protocolos específicos para cada domínio (SHAFFER, 2017).

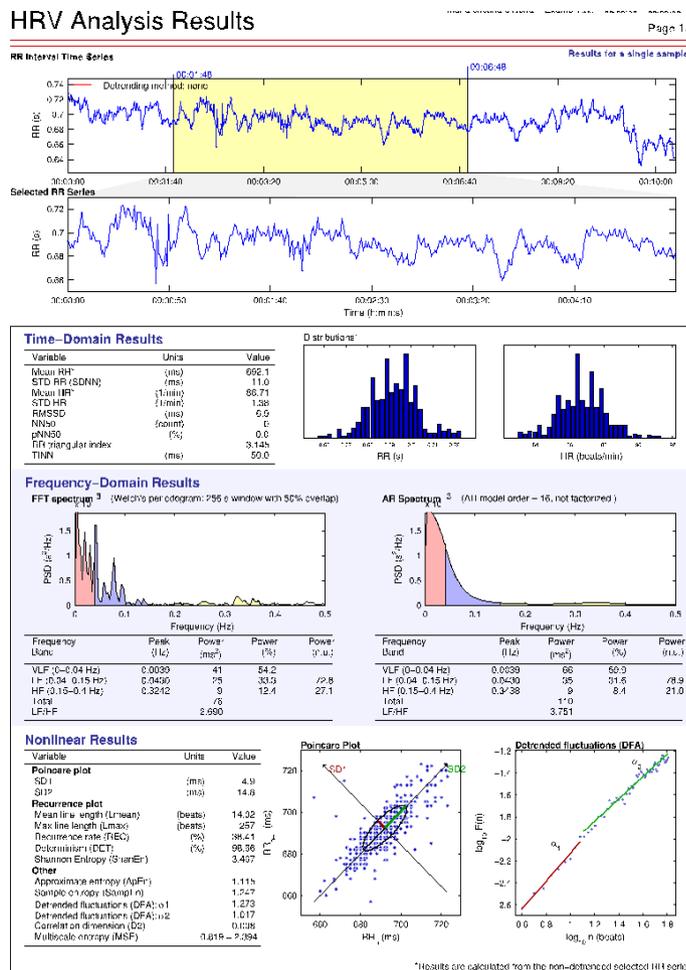
#### 2.2.5.1 Variabilidade no domínio do tempo e da frequência

A série temporal da frequência cardíaca (FC) foi obtida por meio da determinação do intervalo RR e foi analisada no domínio do tempo por meio da análise da variância do intervalo dos batimentos normais (NN). Variabilidade no domínio da frequência (análise espectral) foi feita após inspeção visual das séries obtidas e regularização da periodicidade por interpolação *spline* cúbica ( $f_i = 250$  Hz) e posteriormente a redução do número de pontos por decimação (18 vezes). Todos os dados ficaram disponíveis após correção dos artefatos com filtro, e foram usados SDNN (desvio padrão dos intervalos RR) e RMSSD (raiz quadrada da média das diferenças sucessivas dos intervalos RR) no domínio do tempo (SHAFFER, 2017).

Em seguida cada batimento foi identificado através da utilização de algoritmo por meio do programa Matlab™ (método de Welch) que detectará automaticamente cada intervalo R-R, tendo como resultado as potências espectrais com as respectivas faixas de interesse.

A potência espectral foi integrada em três faixas de frequência de interesse: 1) HF: *High frequency*- frequências altas, entre 0,4 e 0,15 Hz – Parassimpático; 2) LF: *low frequency*- frequências baixas, entre 0,15 e 0,04 Hz – Simpático; 3) VLF: *very low frequency*- frequências muito baixas, menores que 0,04 Hz. Ainda, será realizada a razão entre LF e HF (LF/HF) para avaliar o balanço autonômico (SHAFFER, 2017). Os índices foram avaliados usando o software de análise Kubios HRV, versão 2.2 (Kubios, Finlândia). Na figura 6 observa-se exemplo de laudo após extração de sinal eletrocardiográfico (Figura 7).

Figura 9 - Laudo de variabilidade da frequência cardíaca pelo software Kubios versão 2.2



Legenda: Os componentes da variabilidade da FC no domínio da frequência foram analisados e apresentados na sua forma normalizada (nu), ou seja:

$$LF\ nu = \text{potência de LF} / (\text{potência total ms}^2 - \text{VLF}) \times 100$$

$$HF\ nu = \text{potência de HF} / (\text{potência total ms}^2 - \text{VLF}) \times 100$$

Fonte: A autora, 2020.

### 2.2.6 Ecocardiograma

Os ecocardiogramas foram realizados por ecocardiografistas do Hospital universitário da Universidade federal do Maranhão, e os pacientes eram encaminhados para realização do exame no intervalo interdialítico (para minimizar o componente de hipervolemia) e sem identificação quanto ao grupo pertencente (GE e GC) para evitar o viés do analisador. Os ecocardiogramas foram realizados nos sistemas de imagem ecocardiográfica Vivid 3 e Vivid i (GE Healthcare, General Electric Company, EUA), equipados com transdutores de 3 a 7 MHz.

O ventrículo esquerdo (VE) foi avaliado geometricamente pelo método bidimensional, e as seguintes variáveis foram obtidas: espessura do septo diastólico final (EDST), espessura diastólica final da parede posterior (EDPWT), diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDVE), diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSVE), massa ventricular esquerda (MVE), espessura relativa do ventrículo esquerdo (ERVE). O índice de volume do átrio esquerdo (VAEi) foi determinado pelo método biplano de Simpson, indexando à superfície corporal do paciente. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi calculada pelo método descrito por Teichholz. No entanto, o método volumétrico de Simpson foi utilizado nas câmaras 2 e 4 quando havia alterações geométricas secundárias a mudanças na contratilidade segmentar (NAGUEH et al., 2016).

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) foi diagnosticada quando o índice de massa ventricular esquerda (IMVE) era  $> 115 \text{ g/m}^2$  para homens e  $>95 \text{ g/m}^2$  para mulheres. A geometria ventricular esquerda foi classificada de acordo com a espessura relativa da parede (ERP) e valores de IMVE como: hipertrofia concêntrica (IMVE e ERP aumentados  $>0,42$ ), hipertrofia excêntrica (IMVE e ERP aumentados  $<0,42$ ), remodelação concêntrica (IMVE e ERP normais  $> 0,42$ ) e geometria normal (IMVE e ERP normais  $<0,42$ ).

Aumento do átrio esquerdo foi definido como  $\text{VAEi} > 34 \text{ ml} / \text{m}^2$ , enquanto a dilatação do VE foi definida quando o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) foi  $> 5,9 \text{ cm}$  para homens e  $> 5,3 \text{ cm}$  para mulheres. Disfunção sistólica foi considerada quando a FEVE foi  $<0,54$  para mulheres e  $<0,52$  para homens. O enchimento rápido precoce (onda E), a contração atrial (onda A), a relação E / A e o tempo de desaceleração da onda E (TD) foram medidos nas cúspides da válvula mitral. Para a função diastólica, analisamos os seguintes parâmetros: razão E / e 'média  $> 14$ ; Velocidade septal E ' $<7 \text{ cm} / \text{s}$  ou velocidade lateral E'  $<10 \text{ cm} / \text{s}$ ; taxa de refluxo tricúspide  $> 2,8 \text{ m} / \text{s}$ ; índice de volume do átrio esquerdo (VAEi)  $> 34 \text{ mL} / \text{m}^2$ . A

disfunção diastólica foi classificada por meio de um algoritmo organizado de acordo com as recomendações da American Society of Echocardiography (NAGUEH et al., 2016).

As velocidades do Doppler do tecido miocárdico foram registradas no corte apical de 4 câmaras com a amostra posicionada consecutivamente na junção das paredes lateral e septal do VE com o anel mitral (ou anel). Velocidade diastólica precoce ( $e'$ ), contração atrial ou velocidade diastólica tardia ( $a'$ ), velocidade sistólica anular ( $S'$ ) foram medidas, e o  $e'/a'$  e  $E/e'$  (média de ambos os lados do anel mitral) proporções foram calculadas (NAGUEH et al., 2016; YAMAMOTO et al., 2019).

A pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) estimada foi calculada a partir do ecocardiograma utilizando as medidas da pressão atrial esquerda e da velocidade sistólica da valva tricúspide, classificadas da seguinte forma: normal <35 mm Hg; leve 35-43 mm Hg; moderado 45-60mmHg; e grave > 60mmHg (SISE; COURTWRIGHT; CHANNICK, 2013; LENTINE et al., 2017).

### 2.2.7 Avaliação da capacidade funcional cardiorrespiratória - Teste de caminhada de 6 minutos

O teste consistiu em caminhada em superfície plana por 6 minutos, o paciente foi orientado a caminhar a distância pré-determinada de 40 metros demarcada por cones sinalizadores, na velocidade mais alta possível, sendo avisado a descontinuar o teste caso apresentasse algum sintoma limitante. O teste foi por um profissional de educação física treinado previamente.

Antes de iniciar o teste, a pressão arterial foi verificada com esfigmomanômetro pelo método oscilatório (método oscilométrico - aparelho Omron 705-IT, Japão), a frequência cardíaca (Polar S810) e saturação de oxigênio pelo oxímetro de pulso (oxímetro digital CMS-50D - Montserrat), e a sensação subjetiva de esforço pela escala de Borg modificada. Estas mesmas variáveis foram mensuradas ao final dos 6 minutos do teste e repetidas em repouso após 5,10 e 15 minutos (fase de recuperação). (BORG, 1982)

Encorajamento verbal foi dado durante todo o tempo usando palavras/frases padronizadas de incentivo. Um examinador acompanhou o paciente ao longo do teste. O examinador posicionou-se póstero-lateralmente para segurança do participante. Ao final de 6 minutos, os participantes receberam o comando “parar”, parando imediatamente,

independentemente de onde estivessem no circuito. A distância total percorrida por cada indivíduo era registrada (SOARES, PEREIRA, 2011).

O TC6min foi utilizado para inferir a capacidade aeróbia e funcional dos indivíduos, seguindo as diretrizes recomendadas pela *American Thoracic Society*, o VO<sub>2</sub> pico foi calculado pela fórmula: VO<sub>2</sub> pico = 0,03x distância (m) +3,98 (ATS 2002).

### 2.2.8 Avaliação antropométrica

A avaliação física foi realizada por nutricionista e profissional de educação física do Centro de Prevenção de doenças renais e consistia na verificação de medidas antropométricas e realização da bioimpedância. A massa corporal (kg) e a estatura (cm) foram mensuradas com o avaliado em posição ortostática, em balança digital com estadiômetro acoplado (Welmy, São Paulo, Brasil). O índice de massa corporal (IMC) foi então calculado utilizando a fórmula: massa corporal total dividido pela altura ao quadrado (kg/alt<sup>2</sup>) (WHO, 2000) A circunferência da cintura (CC) foi aferida duas vezes na menor circunferência do abdômen, sob roupas e no final de uma expiração normal, utilizando uma fita métrica flexível e inelástica. (LOHMAN, 1988)

#### 2.2.8.1 Avaliação da composição corporal: bioimpedância

Foi utilizada a análise de impedância bioelétrica (BIA) para o percentual de gordura e massa magra (Biodynamics BIA 450, analisador de bioimpedância, Seattle, Washington - EUA). As medidas foram realizadas nos pacientes em decúbito dorsal, com abdução do membro, utilizando 4 eletrodos (2 colocados no dorso da mão e 2 colocados no dorso do pé) do lado dominante. A resistência e a reatância foram obtidas após a passagem de uma corrente elétrica de baixa amplitude (800 µA) e alta frequência (50 kHz). O ângulo de fase foi derivado do arco tangente entre a reatância e a resistência (SMITH; MADDEN, 2016).

O percentual de gordura corporal (% GC) obtido foi classificado de acordo com os valores propostos por Gallagher et al. (2000), considerando faixa etária e sexo (GALLAGHER et al., 2000; LEE et al., 2017). Com o intuito de garantir a fidedignidade do teste o paciente foi

orientado à algumas condições para a adequada realização da bioimpedância: não comer 4 horas antes do teste, não fazer exercício físico no dia do exame, esvaziar bexiga, não consumir álcool, e não estar no período pré-menstrual. Este exame foi realizado imediatamente após uma sessão de hemodiálise.

### 2.3 A intervenção com exercício aeróbio

O treinamento aeróbio intradialítico foi realizado por profissionais de educação física nas primeiras 2 horas de hemodiálise. Inicialmente o paciente era ligado à máquina de hemodiálise pela técnica de enfermagem responsável, esperava-se os primeiros 10 minutos de início do procedimento dialítico (a fim de minimizar riscos relacionados a desconexão do sistema de linhas de hemodiálise) e então o paciente era transferido para uma cadeira na qual era posicionado com apoio no braço da fístula arteriovenosa, adaptado ao cicloergômetro portátil, de forma que a coluna se encontrasse apoiada no encosto da cadeira e os joelhos estivessem em ângulo de 90° com o quadril. (figura 9)

Figura 10- Treinamento aeróbio intradialítico de paciente em uso de cicloergômetro



Fonte: A autora, 2020.

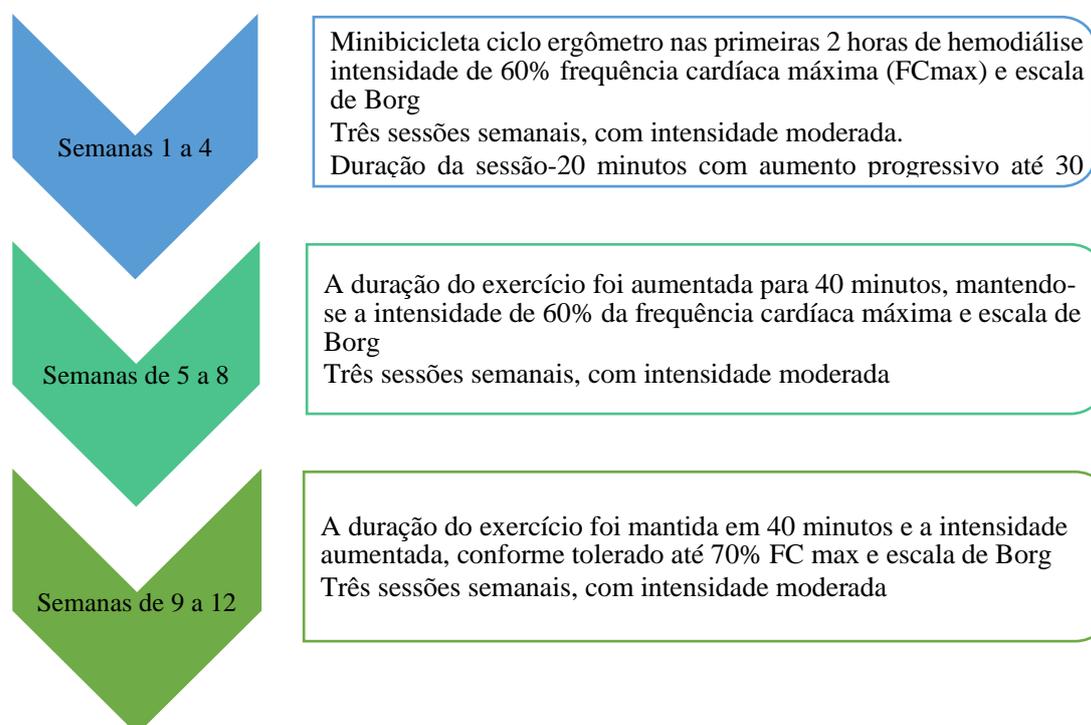
A minibicicleta cicloergômetro utilizada era do modelo (WCT fitness 55555504, Brasil) e o treinamento foi realizado em 12 semanas, sendo realizadas três sessões semanais, com intensidade moderada com escalonamento de intensidade e duração progressivos como descrito na figura 10. As primeiras quatro semanas os pacientes se exercitaram a uma intensidade de

aproximadamente 60% da frequência cardíaca máxima (FC max), determinada pela equação de Karvonen (PESCATELO et al, 2014).

Durante a sessão eram verificadas, pressão arterial, frequência cardíaca, a fim de manter a intensidade do treinamento adequada, e para os pacientes em uso de fármacos que alterassem a frequência cardíaca, a intensidade do treinamento era controlada através da percepção subjetiva de esforço do participante, utilizando a escala de Borg modificada (relativamente fácil a ligeiramente cansativo) (BORG, 1982)

A duração da sessão inicialmente nas primeiras 4 semanas foi de 20 minutos e foi prorrogada até 30 minutos, conforme tolerado. Nas semanas de 5 a 8, a duração do exercício foi aumentada para 40 minutos, mantendo-se a intensidade de aproximadamente 60% da FC max e aplicação da escala de Borg. Nas semanas 9 a 12, a duração do exercício foi mantida e a intensidade aumentada, conforme tolerado, até atingir 70% da FC max. (figura 11) Ao final de cada sessão eram realizados 5 minutos de resfriamento (intervalo de tempo em que a intensidade do exercício é reduzida progressivamente até zerar o cicloergômetro)(PESCATELLO et al, 2019).

Figura 11- Fluxograma do treinamento aeróbio intradialítico



Fonte: Adaptado de Pescatello et al., 2019.

### 2.3.1 Avaliação final

A avaliação final foi idêntica à avaliação inicial, inclusive mantendo-se os dias da semana e turnos em que foram realizadas as avaliações iniciais, para minimizar possíveis influências da hemodiálise nas variáveis analisadas.

## 2.4 **Análise estatística**

Para o arquivo de dados e a análise estatística, foi utilizado o *software Graphpad Prism versão 8.1*. A análise estatística foi realizada por estatístico independente. Foi utilizado o teste de *Shapiro-Wilk* para verificar a normalidade da distribuição. Os dados foram tratados por meio de procedimentos descritivos. Para as comparações entre os grupos foi utilizado o teste t de *Student* para amostras independentes, ou o seu equivalente não paramétrico, teste de *Mann-Whitney-U* para as variáveis que não apresentaram distribuição normal dos dados. O teste de exato de Fisher ou Qui-quadrado- $\chi^2$  foi utilizado para verificar as possíveis associações entre as variáveis qualitativas. Além disso, a Regressão Linear foi utilizada para avaliar a correlação entre as diversas variáveis analisadas. O intervalo de confiança de 95% foi utilizado para descrever os valores do coeficiente de regressão linear ( $\beta$ ). Os resultados foram considerados estatisticamente significativos para  $p < 0,05$ . ANOVA de dois fatores para medidas repetidas e post-hoc de Tukey foram usados para comparar os grupos, os momentos (antes e após 12 semanas) e a interação entre grupos e momentos. Foi adotado nível de significância de  $p < 0,05$ .

## 2.5 **Aspectos éticos**

Em conformidade com as normas para pesquisa envolvendo seres humanos (Resolução CNS nº 466/12), o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do HUUFMA, com o protocolo certificado de apresentação e apreciação ética (CAAE) nº 528387167.0000.5086 e Parecer nº 1450043a (APÊNDICE C). A todos os participantes do

estudo foi aplicado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) com as devidas informações dos objetivos e procedimentos da pesquisa.

### 3 RESULTADOS

Os dados clínicos dos pacientes estão descritos na Tabela 1 em comparação com o grupo controle e o grupo exercício. A idade média dos pacientes era de  $42,1 \pm 10,9$  anos, e 14 indivíduos eram homens. O índice de massa corporal (IMC), o tempo em hemodiálise, a distância no teste de caminhada e o uso de medicamentos foram semelhantes nos dois grupos. Não foram relatados eventos adversos durante o protocolo e a aderência dos pacientes foi muito boa, não sendo documentada desistência. Nenhum paciente apresentava disfunção sistólica. Também não houve diferenças nos principais tratamentos medicamentosos, incluindo antiagregantes, anti-hipertensivos,  $\beta$ -bloqueadores, estatinas e eritropoetina entre o GC e o GE (Tabela 1).

Tabela 1 - Dados demográficos e de medicações basais dos pacientes do grupo controle (GC) e grupo exercício (GE) que completaram 12 semanas de treinamento

Variáveis	GC (15)	GE (16)	<i>p</i>
Sexo masculino	8	6	0,78
Idade	$41,82 \pm 6,28$	$41,73 \pm 12,4$	0,98
IMC	$23,74 \pm 3,45$	$23,65 \pm 4,53$	0,99
Tempo em diálise (meses)	$74,4 \pm 54,7$	$59,0 \pm 39,4$	0,53
Teste de caminhada de 6 minutos (metros)	$501,60 \pm 81,3$	$473,80 \pm 98,6$	0,99
CC (cm)	$85,5 \pm 6,25$	$82,8 \pm 13,1$	0,50
Ganho de peso interdialítico (kg)	$2,54 \pm 0,80$	$2,61 \pm 0,56$	0,75
<b>Medicações</b>			$\chi^2$
IECA/BRA	5 (33,3%)	7 (43,7%)	0,74
Beta bloqueadores	4 (26,6)	7 (43,7%)	0,32
Eritropoietina	7 (46,6%)	6 (37,5%)	0,60
Sevelamer	1 (6,6%)	5 (31,2%)	0,08
Calcitriol	4 (26,6%)	5 (31,2%)	0,77
Estatina	2 (13,3)	4 (25%)	0,41

Legenda: GC-grupo controle /GE-grupo exercício; IMC-índice de massa corporal; CC-Circunferência da cintura; TC6min-teste de caminhada de 6 minutos; IECA-inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA bloqueador do receptor de angiotensina Teste qui-quadrado ( $\chi^2$ ) comparação das medicações entre os grupos.

Fonte: A autora, 2020.

Após 12 semanas de treinamento, não houve diferenças entre os grupos quanto à composição corporal e medidas antropométricas (Tabela 2). Após 12 semanas, houve diminuição da pressão arterial sistólica do grupo exercício ( $129,8 \pm 9,41$  mmHg vs  $112,00 \pm 12,0$  mmHg  $p = 0,03$ ) em relação ao basal no grupo exercício e interação entre grupo e momento ( $p = 0,03$ ).

Tabela 2- Comparação do grupo exercício e grupo controle antes e após 12 semanas de exercício aeróbio em relação às variáveis antropométricas e clínicas dos pacientes em hemodiálise

Variáveis	GC (n=15)		GE (n=16)	
	Basal	Após 12 semanas	Basal	Após 12 semanas
FC repouso (bpm)	$77,83 \pm 10,34$	$76,14 \pm 9,15$	$80,40 \pm 7,26$	$67,00 \pm 7,00$
PAS (mmHg)	$131,9 \pm 15,90$	$134,70 \pm 24,72$	$129,80 \pm 9,41$	$112,0 \pm 12,00^{\dagger\parallel}$
PAD (mmHg)	$83,13 \pm 10,60$	$89,33 \pm 9,02$	$77,40 \pm 10,87$	$75,64 \pm 13,64$
Peso (kg)	$62,00 \pm 10,45$	$61,67 \pm 6,12$	$62,94 \pm 12,52$	$63,52 \pm 14,26$
IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$23,74 \pm 3,45$	$24,44 \pm 2,06$	$23,31 \pm 4,06$	$23,36 \pm 4,53$
Massa gorda (%)	$30,63 \pm 8,53$	$35,19 \pm 7,69$	$33,86 \pm 8,59$	$29,59 \pm 10,23$
Massa magra (%)	$69,37 \pm 8,53$	$64,81 \pm 7,69$	$66,14 \pm 8,59$	$71,41 \pm 10,23$
Massa gorda (kg)	$19,08 \pm 6,64$	$21,53 \pm 5,61$	$22,48 \pm 8,16$	$21,53 \pm 8,19$
Massa magra (kg)	$38,06 \pm 4,85$	$37,33 \pm 3,14$	$36,26 \pm 7,44$	$38,42 \pm 11,37$
Ângulo de fase (°)	$6,05 \pm 1,05$	$5,87 \pm 0,92$	$5,82 \pm 0,89$	$6,71 \pm 0,47$

Legenda: GC-grupo controle; GE-grupo exercício; PAS -pressão arterial sistólica; PAD -pressão arterial diastólica; IMC-índice de massa corporal. Two-way ANOVA de medidas repetidas, Tukey post hoc, ( $\dagger$ ) diferença intragrupo basal vs após 12 semanas  $p < 0,05$ ; ( $\parallel$ ) interação entre grupos e momentos  $p < 0,05$

Fonte: A autora, 2020.

Em relação aos exames laboratoriais, houve aumento do Kt/V intergrupo ( $1,23 \pm 0,2$  vs  $1,57 \pm 0,2$   $p=0,004$ ) e interação entre grupo e momento ( $p=0,004$ ) de modo semelhante houve diminuição do colesterol LDL intergrupo ( $111,50$  mg/dL  $\pm 27,7$  vs  $79,00 \pm 25,3$  mg/dL  $p = 0,03$ ) e com interação entre grupo e momento ( $p=0,04$ ). O colesterol HDL aumentou intragrupo ( $39,92 \pm 6,1$  mg/dL vs  $48,00 \pm 7,85$  mg/dL  $p = 0,02$ ) e interação entre grupo e momento ( $p=0,02$ ).

Os níveis de interleucina-6 diminuíram intragrupo ( $4,56 \pm 1,2$  pg / mL vs  $2,14 \pm 1,0$  pg / mL  $p = 0,02$ ) e interação entre grupo e momento ( $p=0,04$ ). (Tabela 3). O grupo treinado aumentou a distância percorrida no teste de caminhada ( $473,80 \pm 98,6$  metros vs  $573,50 \pm 74,22$

metros  $p=0,01$ ) em relação ao basal intragrupo, intergrupo ( $p=0,007$ ) e interação entre grupo e momento ( $p=0,007$ ). (Tabela 3) (Figura 12).

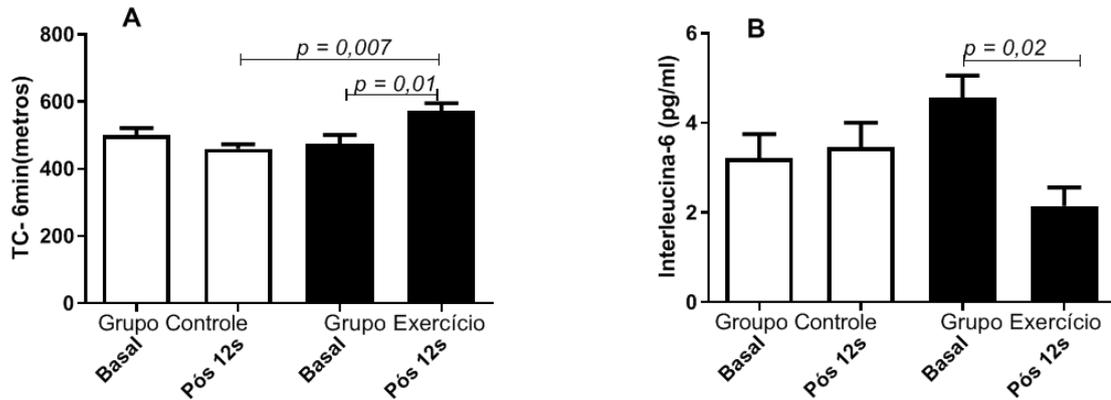
Tabela 3 - Dados da análise laboratorial e teste de caminhada de 6 minutos dos pacientes em hemodiálise do grupo controle (GC) e grupo exercício (GE) antes e após 12 semanas de exercício aeróbio

Variáveis	GC (n=15)		GE (n=16)	
	Basal	Após 12 semanas	Basal	Após 12 semanas
Kt/V	1,30 ± 0,2	1,23 ± 0,2	1,42 ± 0,2	1,57 ± 0,2*¶
Albumina(g/dl)	3,90 ± 0,4	4,11 ± 0,4	4,06 ± 0,4	4,08 ± 0,4
PTH (pg/mL)	817,4± 718,9	750,4 ± 458,6	1155 ±1833	821,9±758,9
Potássio (mmol/L)	5,01 ± 0,6	5,32 ± 0,9	5,03 ± 0,9	4,95 ± 0,9
Cálcio (mg/dL)	8,17 ± 1,8	8,05 ± 1,9	8,10 ± 2,2	8,12 ± 2,1
Fósforo (mg/dL)	5,09 ± 1,1	5,15 ±1,0	4,77 ± 0,85	5,11 ± 0,95
HDL (mg/dL)	40,94 ± 7,8	42,80 ± 4,3	39,92 ± 6,1	48,00 ±7,85†¶
LDL (mg/dL)	101,20± 36,8	111,50 ± 27,7	90,93 ± 23,9	79,00 ± 25,3*¶
Hemoglobina (g/dL)	11,17 ± 2,1	10,82 ± 1,0	11,63 ± 1,25	11,40 ± 1,7
Interleucina-6 (pg/ml)	3,20 ± 1,7	3,46 ± 1,4	4,56 ± 1,2	2,14 ± 1,0†¶
<b>TC6min</b>				
Distância (metros)	501,60 ± 81,3	459,80 ± 44,5	473,80 ± 98,6	573,50 ± 74,22*†¶

Legenda: GC-grupo controle; GE-grupo exercício; GPI- Ganho de peso interdialítico; Kt/V- razão de eficiência dialítica; PTH - hormônio da paratireoides; HDL - *high density lipoprotein cholesterol*; LDL - *low density lipoprotein cholesterol*; TC6min-teste de caminhada de 6 minutos; Two-way ANOVA de medidas repetidas, Tukey post hoc, (\*) diferença intergrupo após 12 semanas  $p < 0.05$ ; (†) diferença intragrupo entre basal e 12 semanas  $p < 0.05$  (¶) interação entre grupos e momentos  $p < 0.05$ .

Fonte: A autora, 2020.

Figura 12 - Teste de caminhada de 6 minutos (A) e interleucina-6 (B) no grupo controle e grupo exercício antes e após 12 semanas de exercício aeróbio



Fonte: A autora, 2020.

Na análise do ecocardiograma não houve mudanças significativas nos parâmetros anatômicos e funcionais dos pacientes, sendo verificado somente que a pressão arterial de artéria pulmonar estimada (PSAP) diminuiu no grupo treinado ( $31,38 \pm 2,9$  mmhg vs  $24,2 \pm 1,7$  mmhg  $p = 0,001$ ) e com interação entre grupo e momento ( $p=0,003$ ). (Tabela 4) (Figura 13). O volume indexado de átrio esquerdo (IVAE) também diminuiu no grupo treinado, porém sem significância estatística.

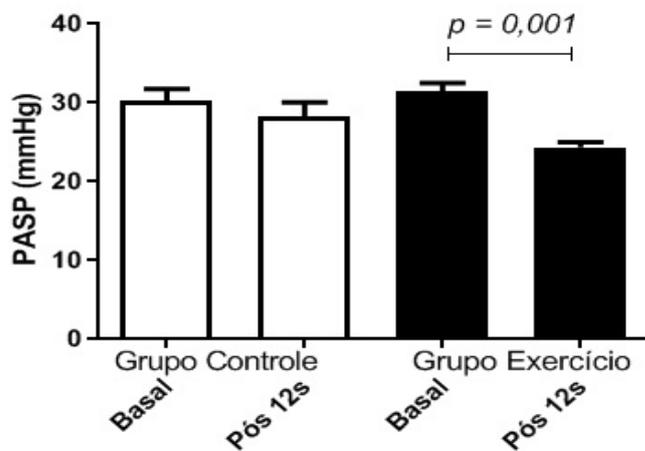
Tabela 4 - Dados do exame ecocardiográfico transtorácico de pacientes em hemodiálise no grupo controle (GC) e grupo exercício (GE) antes e após 12 semanas de exercício aeróbio

Variáveis	GC (n=15)	GC (n=15)	GE (n=16)	GE (n=16)
	Basal	Após 12 semanas	basal	Após 12 semanas
IMVE (g/m <sup>2</sup> )	104,3 ± 40,9	105 ± 21,2	107,4 ± 41,8	108,3 ± 30
ERP	0,35 ± 0,1	0,35 ± 0,1	0,37 ± 0,1	0,38 ± 0,1
DDVE (cm)	5,0 ± 0,5	5,05 ± 0,5	5,01 ± 0,4	4,95 ± 0,4
DSVE (cm)	3,00 ± 0,4	3,03 ± 0,2	3,08 ± 0,3	2,9 ± 0,3
FE	0,69 ± 0,1	0,69 ± 0,2	0,68 ± 0,1	0,67 ± 0,1
FENC (%)	39,75 ± 4,2	39,20 ± 3,8	38,33 ± 4,1	39,00 ± 3,3
IVAE (mL/m <sup>2</sup> )	33,64 ± 11,2	33,6 ± 8,5	38,00 ± 14,7	33,33 ± 9,56
E'/A'	1,26 ± 0,4	1,31 ± 0,4	1,14 ± 0,4	1,12 ± 0,6
PSAP (mmHg)	30,14 ± 4,1	28,17 ± 4,4	31,38 ± 2,9	24,2 ± 1,7 <sup>†¶</sup>
VD (cm)	3,14 ± 0,3	3,18 ± 0,4	3,14 ± 0,2	3,25 ± 0,3

Legenda: IMVE-índice de massa de ventrículo esquerdo; ERP-Espessura relativa da parede ventrículo esquerdo DDVE-Diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo DSVE-Diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo FE-fração de ejeção de ventrículo esquerdo; FENC-Fração de encurtamento de ventrículo esquerdo; IVAE- Volume indexado de átrio esquerdo; E'/A' relação entre enchimento rápido atrial e contração atrial; PSAP-pressão sistólica da artéria pulmonar; VD-ventrículo direito Two-way ANOVA de medidas repetidas, Tukey post hoc, (†) diferença intragrupo entre basal e após 12 semanas  $p < 0.05$ ; (¶) interação entre grupos e momentos  $p < 0.05$ .

Fonte: A autora, 2020.

Figura 13 - Pressão sistólica da artéria pulmonar estimada no grupo controle (GC) e grupo exercício (GE) antes e após 12 semanas de exercício aeróbio



Fonte: A autora, 2020.

No que se refere a modulação autonômica verificou-se que houve aumento do RMSSD (variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo) no grupo exercício ( $11,7 \pm 4,2$  ms vs  $18,4 \pm 5,7$  ms) tanto em comparação com o grupo controle ( $p=0,001$ ) quanto em relação ao valor basal do grupo exercício ( $p=0,02$ ) e com interação entre grupo e momento ( $p=0,008$ ). No domínio da frequência houve diminuição do LFnu ( $52,9 \pm 17,2$  vs  $32,0 \pm 18,2$ ) tanto em relação ao grupo controle ( $p=0,004$ ) quanto em relação ao valor basal do grupo exercício ( $p=0,02$ ) e com interação entre grupo e momento ( $p=0,02$ ). Houve aumento do HFnu ( $48,1 \pm 17,2$  vs  $68,0 \pm 18,2$ ) tanto em relação ao grupo controle ( $p=0,001$ ) quanto em relação ao valor basal do grupo exercício ( $p=0,01$ ) e com interação entre grupo e momento ( $p=0,007$ ), demonstrando inversão do padrão de predomínio simpático para o parassimpático no grupo treinado. (Tabela 5) (Figura 14)

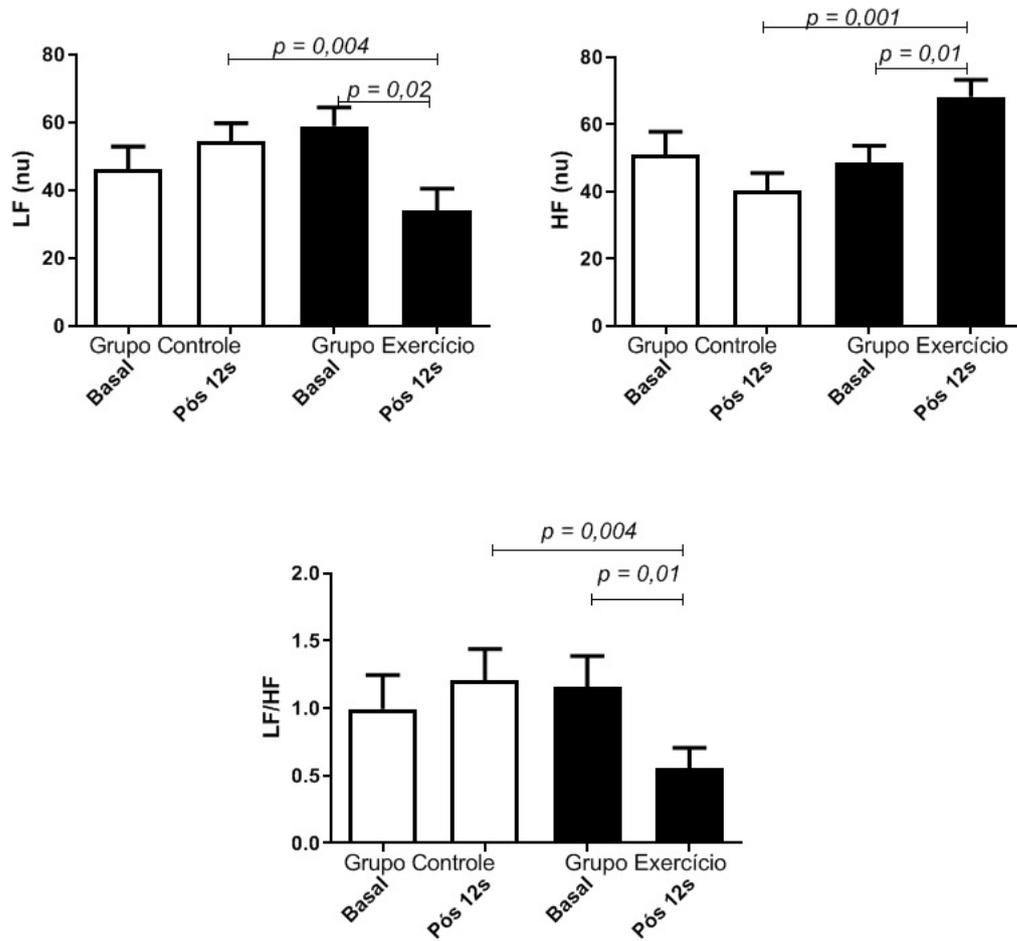
Tabela 5 - Modulação autonômica cardíaca antes e após 12 semanas de exercício aeróbio em pacientes em hemodiálise

Variáveis	GC basal (n=15)	GC após 12 semanas (n=15)	GE basal (n=16)	GE após 12 semanas (n=16)
<b>VFC no domínio do tempo</b>				
RR (ms)	$776,0 \pm 51,5$	$763,1 \pm 51,7$	$793,2 \pm 126,6$	$852,6 \pm 152,5$
SDNN (ms)	$19,1 \pm 8,0$	$15,6 \pm 5,1$	$14,4 \pm 5,8$	$14,5 \pm 6,4$
RMSSD (ms)	$12,7 \pm 5,7$	$9,7 \pm 4,7$	$11,7 \pm 4,2$	$18,4 \pm 5,7$ †*¶
<b>VFC no domínio da frequência</b>				
LF (ms <sup>2</sup> )	$71,2 \pm 50,3$	$62,0 \pm 35,2$	$65,0 \pm 86,4$	$35,3 \pm 32,3$
HF (ms <sup>2</sup> )	$105,8 \pm 119,8$	$61,7 \pm 56,2$	$52,5 \pm 49,7$	$87,7 \pm 97,7$
LF (nu)	$48,0 \pm 21,4$	$54,0 \pm 15,5$	$52,9 \pm 17,2$	$32,0 \pm 18,2$ †*¶
HF (nu)	$52,0 \pm 21,4$	$46,0 \pm 15,5$	$48,1 \pm 17,2$	$68,0 \pm 18,2$ †*¶
LF/HF	$0,99 \pm 0,7$	$1,20 \pm 0,7$	$1,15 \pm 0,8$	$0,55 \pm 0,5$ †*¶

Legenda: RR intervalo RR; SDNN- desvio padrão dos intervalos RR; RMSSD- raiz quadrada da média das diferenças sucessivas dos intervalos RR; LF- low frequency; HF-high frequency; LF/HF-razão LF/HF. Two-way ANOVA de medidas repetidas, Tukey post hoc, (\*) diferença intergrupo após 12 semanas  $p < 0,05$ ; (†) diferença intragrupo entre basal e 12 semanas;  $p < 0,05$  (¶) interação entre grupos e momentos  $p < 0,05$ .

Fonte: A autora, 2020.

Figura 14 - Valores da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) no domínio da frequência LF (nu), HF (nu) e LF/HF no grupo controle (GC) e grupo exercício (GE) antes e após 12 semanas de exercício aeróbio



LF- low frequency; HF-high frequency; LF/HF-razão LF/HF  
 Fonte: A autora, 2020.

## 4 DISCUSSÃO

O presente estudo verificou melhora de alguns fatores de risco cardiovasculares dos pacientes submetidos ao programa de exercício físico aeróbico intradialítico, como a diminuição da pressão arterial sistólica, aumento do HDL colesterol, diminuição da pressão da artéria pulmonar verificada pelo ecocardiograma e estes achados foram seguidos pelo aumento da distância percorrida no teste de caminhada e melhora da modulação autonômica cardíaca. Não foram observadas mudanças na composição corporal e nos demais exames laboratoriais, bem como nos outros parâmetros da anatomia cardíaca. O exercício físico na população dialítica, deste que bem indicado e com acompanhamento profissional adequado, pode ser uma terapêutica coadjuvante na reabilitação cardiopulmonar e metabólica destes pacientes.

### 4.1 Modulação autonômica cardíaca

O grupo exercício teve aumento na modulação parassimpática (RMSSD e HFnu) e diminuição na atividade simpática (LFnu) podendo este resultado refletir a melhora na capacidade cardiorrespiratória e metabólica no grupo treinado. A melhora da modulação autonômica após programa de treinamento físico aeróbico é bem documentada em indivíduos saudáveis e em pacientes com doenças crônicas (TSENG et al., 2020; BESNIER et al., 2017; SÁ et al., 2016; VANZELLA et al., 2019; REZENDE BARBOSA et al., 2019), incluindo metanálise analisando estudos em pacientes com insuficiência cardíaca (PEARSON; SMART, 2018) e reabilitação após revascularização miocárdica (MANRESA-ROCAMORA et al., 2020), sendo este efeito atribuído a diminuição sérica de catocalaminas circulantes, aumento do óxido nítrico e diminuição da atividade SRAA (BESNIER et al., 2017). Para pacientes renais poucos estudos têm analisado o efeito dos programas de exercício físico no sistema nervoso autônomo (SNA).

Verificou-se no presente estudo (Tabela 5) que o índice RMSSD, que modula a variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo, obteve aumento confirmando que houve modulação da resposta autonômica no sentido de aumento da atividade parassimpática, concordando com estudo de Kouidi et al, 2010 com protocolo de treinamento aeróbico intradialítico por 6 meses (KOUIDI et al., 2010), mas em discordância com dois estudos

brasileiros com tempo de treinamento inferior (3 meses) nos quais não houve melhora da modulação autonômica (REBOREDO et al., 2010; MORAIS et al., 2019), no primeiro a variabilidade da frequência cardíaca foi verificada por holter 24 horas e no segundo foi verificado apenas o efeito agudo do exercício intradialítico na variabilidade da frequência cardíaca (VFC).

Publicação com 9550 indivíduos saudáveis e com fatores de risco cardiovascular como hipertensão arterial, hiperglicemia e inflamação verificou que valores de RMSSD abaixo de  $25\pm 4$  estavam associados a aumento do risco cardiovascular destes indivíduos, sendo inclusive proposto como marcador de risco cardiovascular (JARCZOK et al., 2019). Outro estudo demonstrou que para pacientes renais crônicos não-dialíticos, os valores de RMSSD altos ou baixos tem associação com mortalidade (DRAWZ et al., 2013). Apesar destes trabalhos, não se tem consenso sobre o ponto de corte desta variável. No entanto intervenções controladas que favoreçam a melhora deste parâmetro podem contribuir para diminuição da mortalidade nos pacientes renais crônicos.

De modo semelhante o HFnu que reflete a função parassimpática e o LFnu que reflete combinação de função simpática e parassimpática, foram testados em diferentes estudos em pacientes com insuficiência cardíaca submetido a programa de treinamento obtendo melhora da modulação autonômica (NASCIMENTO, 2016; BESNIER, 2017). Revisão sistemática publicada em 2019 verificou após análise de 4 estudos, que o exercício físico intradialítico trouxe melhora da modulação autonômica destes pacientes. (SHIE; CHEN; KAO, 2019)

O SNA contribuiu para a síndrome cardiorrenal como resultado da hiperatividade simpática presente muitas vezes nesses pacientes, contribuindo para a hipertensão resistente e podendo implicar na gênese de arritmias, deste modo intervenções que contribuam para modular a resposta simpática são benéficas.

#### **4.2 Parâmetros ecocardiográficos**

No presente estudo não foi verificado mudanças na maioria das variáveis analisadas no ecocardiograma. Na literatura ainda são poucos os estudos que analisaram a função miocárdica em relação ao exercício intradialítico. Alguns não encontraram melhora após o treinamento, conforme descrito em uma revisão sistemática (YOUNG et al., 2018) e outros encontraram melhora na FEVE (BAE; LEE; JO, 2015; KOUIDI; GREKAS; DELIGIANNIS, 2009;

MOMENI; NEMATOLAHÍ; NASR, 2014). Esses resultados conflitantes podem ser devidos à diversidade de critérios ecocardiográficos usados em diferentes estudos e dos protocolos de treinamento físico empregados.

Jeong et al. (2015) documentaram que pacientes em hemodiálise com melhor desempenho físico tinham uma prevalência menor de disfunção diastólica, mesmo sem disfunção sistólica, sugerindo que a função diastólica deve ser um importante alvo terapêutico para esses pacientes (JEONG et al., 2015). Estudo com população renal crônica não dependente de diálise verificou que após 2 anos de intervenção no estilo de vida (exercício físico aeróbio, resistivo e dieta), houve melhora na disfunção diastólica desses pacientes (HOWDEN et al., 2013).

Estudo no Brasil avaliou o impacto de um programa de exercício físico intradialítico após 6 meses de treinamento, verificando melhora da FEVE e do diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo, sendo atribuído à melhora do condicionamento físico desses pacientes sem disfunção cardíaca prévia. Os autores sugerem que a melhora na anatomia cardíaca pode ser melhor evidenciada em pacientes com função miocárdica preservada, porém subutilizada (GUIO et al, 2017), ressalta-se, porém que neste estudo o tempo médio em diálise era de 23 meses e o programa de exercício foi mais prologado, talvez explicando os resultados melhores na anatomia cardíaca.

Publicação recente descreve redução da massa de ventrículo esquerdo após 16 semanas de treinamento físico, acompanhada de diminuição de aldosterona sérica e proteína C reativa, sendo o primeiro estudo que evidencia esta diminuição de aldosterona (implicada na HVE) em pacientes em hemodiálise, no presente estudo não foi possível dosagem de aldosterona. Futuros estudos devem incluir dosagens de hormônios do eixo SRAA e catecolaminas para verificar se este benefício pode ser replicado. (OLIVEIRA E SILVA et al., 2019)

A pressão sistólica da arterial pulmonar estimada (PSAP) foi única variável ecocardiográfica que apresentou mudança após 12 semanas de treinamento físico, sendo um achado importante, visto que o aumento da PSAP pode ser uma condição altamente prevalente em pacientes em hemodiálise, às vezes assintomáticos, contribuindo para a morbimortalidade desses pacientes (TANG et al, 2018). Somente um estudo de 2014 verificou diminuição na PASP e aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo após um programa de 12 semanas de exercício intradialítico. (MOMENI; NEMATOLAHÍ; NASR, 2014).

O efeito do treinamento físico em pacientes com hipertensão pulmonar (HP) sem DRC já está bem estabelecido, como demonstrado em meta-análises recentes (CHIA et al., 2017; BENJAMIN et al., 2018), e seria devido à melhora hemodinâmica e melhora na remodelação

arterial pulmonar e função do músculo esquelético (ZHANG, 2020; WALLER, 2020). No presente estudo a melhora da pressão de artéria pulmonar pode ter sido observada por redução da pressão arterial sistêmica, da melhora do perfil aterogênico ou ainda da redução do grau de inflamação destes pacientes (evidenciado pela diminuição de IL6) (Tabela 3). Porém outros estudos devem ser realizados para provar esta hipótese.

Ressalta-se, porém, que o ecocardiograma é uma medida de triagem para hipertensão pulmonar, devendo ser confirmada por cateterismo cardíaco para iniciar tratamento medicamentoso. (SIMONNEAU et al., 2019; CALDERARO et al., 2019)

#### 4.3 Teste de caminhada de 6 minutos

A distância percorrida no TC6min aumentou no grupo submetido ao exercício podendo demonstrar de maneira indireta a melhora da capacidade cardiopulmonar após 12 semanas de treinamento aeróbio, concordando com vários estudos (GROUSSARD et al., 2015; BAE; LEE; JO, 2015; LIAO et al., 2016) e uma meta-análise recente (FERRARI et al., 2020).

O TC6min é um teste amplamente utilizado em pacientes com doenças cardíacas e pulmonares, sendo utilizado em pacientes renais crônicos em protocolos de treinamento físico e para avaliar o desempenho físico e / ou sarcopenia (KIM et al., 2014). Alguns estudos correlacionam o pior desempenho do TC6min com maior risco de mortalidade e hospitalizações (TORINO et al., 2014). Estes relataram o impacto da inatividade física no aumento da mortalidade em pacientes em hemodiálise (CHEN et al., 2018; SANTORO; MANDREOLI, 2014; GREENWOOD et al., 2018).

Alguns estudos demonstram o valor prognóstico para morbimortalidade a depender da performance física dos pacientes como no estudo de Kohl et al. (2012) que analisaram um grupo de 55 pacientes acompanhados por 144 meses, com aumento de 5% na sobrevida a cada 100 metros percorridos, incluindo correlação com melhora do VO2 pico. Este foi um dos primeiros estudos que associaram a sobrevida ao TC6min nesta população (KOHL et al., 2012). Estudo de análise retrospectiva incluindo pacientes renais crônicos em vários estágios (incluindo dependente de diálise e transplantados renais) submetidos a programa de treinamento físico, verificou que aqueles que tiveram incremento no teste de caminhada maior 50 metros apresentaram menor mortalidade (GREENWOOD et al., 2018).

Investigação com 296 pacientes de vários centros de hemodiálise na Itália, Torino et al. (2014) encontraram correlação positiva entre pior desempenho físico no teste de caminhada e risco de morte. Os autores associaram um aumento de 20 metros no TC6min com uma diminuição de 6% no risco de mortalidade e hospitalização, denotando a importância do teste (TORINO et al., 2014). Análise posterior deste estudo verificou melhora na performance física de pacientes que fazem hemodiálise em programa de treinamento não supervisionado (fora dos dias da hemodiálise) com impacto na sobrevivência destes pacientes (dias livre de hospitalização) (MANFREDINI et al., 2017).

No presente estudo verificou-se aumento de aproximadamente 100 metros no desempenho no TC6min, sendo um efeito benéfico documentado em outros estudos em pacientes renais crônicos dialíticos submetidos a protocolos de exercício físico, como evidenciado nas últimas metanálises (KOH et al., 2012; CLARKSON et al., 2019; FERRARI et al., 2020; BOGATAJ et al., 2020).

#### **4.4 Marcador inflamatório IL6**

A DRC é uma condição pró-inflamatória que leva a inúmeras complicações, como redução da massa muscular, resistência à insulina, desnutrição, aterosclerose e doenças cardiovasculares. O grau de inflamação é maior quanto mais avançado o estágio da DRC (COBO; LINDHOLM; STENVINKEL, 2018).

Isso pode estar relacionado a vários fatores, como membranas de filtro de diálise, hipóxia, estresse oxidativo, disbiose intestinal e toxinas urêmicas. Portanto, os níveis de IL6 frequentemente aumentam na população em diálise. Nesse contexto, medidas medicamentosas e não medicamentosas têm sido propostas para diminuir o grau de inflamação, entre elas o exercício físico, que é bem aplicado porque é simples e seguro de aplicar. (CASTILLO-RODRÍGUEZ et al., 2017; PINCKARD; BASKIN; STANFORD, 2019; VIANA et al., 2014)

No presente estudo (Tabela 3), os níveis séricos de IL6 diminuíram no grupo treinado. Isso também foi demonstrado em outras publicações que avaliaram a intervenção com exercício físico em pacientes em hemodiálise (LIAO et al., 2016; VIANA et al., 2014; CRUZ et al., 2018), sendo esses resultados verificados em pacientes ainda em pré-diálise (IKIZLER et al., 2018). No entanto um estudo de Dungey e colaboradores não demonstrou essa diminuição, apesar da melhora do perfil de imunidade celular destes pacientes (DUNGEY et al., 2017).

Recente investigação estudo verificou níveis menores de IL6 em pacientes dialíticos que foram submetidos a um programa de contagem de passos (podômetro), sendo estabelecida relação entre número de passos e níveis de IL6 após 3 meses, demonstrando efeito positivo em diminuir inflamação nesses pacientes, mesmo em um programa de exercício físico não supervisionado (TUROŃ-SKRZYPÍŃSKA et al., 2020)

Outro estudo publicado recentemente com exercício aeróbio intradialítico verificou-se melhora dos marcadores inflamatórios e do estresse oxidativo acompanhado de melhora na capacidade cardiorrespiratória verificada pela VO2 pico. (SOVATZIDIS et al., 2020) Estudo de 2010 verificou que após um programa de treinamento aeróbio em pacientes em hemodiálise diminuição na deposição de gordura epicárdica, conhecido marcador aterogênico (GRAHAM-BROWN; MCCANN; BURTON, 2015), acompanhada de diminuição de marcadores de estresse oxidativo (WILUND et al., 2010), reforçando o efeito anti-inflamatório do exercício físico.

#### **4.5 Composição corporal**

O exercício físico na população dialítica tem se mostrado uma ferramenta útil na reabilitação cardiopulmonar e musculoesquelética, além de trazer benefícios na qualidade de vida dos pacientes em hemodiálise. Investigações têm demonstrado aumento da morbimortalidade em indivíduos com combinação de menor proporção de massa magra e massa gorda (MARCELLI et al., 2015; YAJIMA et al., 2019). Assim, intervenções como exercícios físicos e suporte nutricional adequado seriam importantes para melhorar a composição corporal desses pacientes.

No presente estudo, não houve melhora no padrão de composição corporal, como em outras investigações que avaliaram o exercício aeróbio em pacientes em hemodiálise (GROUSSARD et al., 2015; BAE; LEE; JO, 2015). Algumas possíveis explicações poderiam estar relacionadas ao período de 12 semanas ser insuficiente para mudanças na composição corporal e o programa não estar associado à suplementação nutricional, embora o exercício aeróbio não aumente a massa muscular. Nesse sentido, o exercício resistido tem melhor utilidade na melhoria da composição corporal (LOPES et al., 2019; DONG; ZHANG; YIN, 2019).

Uma publicação recente de um grupo norte-americano mostrou que um treinamento físico aeróbio de 12 meses combinado com suporte nutricional não melhorou a composição corporal em comparação com o grupo controle apesar da melhora discreta da capacidade física (JEONG et al., 2019). Após essa publicação, Ikizler et al. (2018) sugeriu que as intervenções nos pacientes em diálise deveriam ser individualizadas, com suporte nutricional para quem realmente precisasse e exercícios físicos prescritos individualmente com volume e intensidade adequados para cada caso (IKIZLER et al., 2018) concordando com análise crítica recente que encoraja prescrição de exercícios com frequência semanal de 150 minutos (intradialíticos e interdialíticos) para melhores resultados (WILUND et al., 2020).

#### 4.6 Pressão arterial sistólica

A pressão arterial sistólica diminuiu somente no grupo treinado, sendo este efeito esperado, já que é sabido que o exercício físico aeróbio tem o potencial efeito de diminuir a pressão arterial na população em geral e em hipertensos (INDER et al., 2016; ÁVILA-GANDÍA et al., 2021; IELLAMO et al., 2021). Concordando com alguns estudos que analisaram exercício aeróbio na população dialítica (LIAO et al., 2016; JEONG et al., 2019), mas discordando com estudo de Koh e colaboradores no qual a idade média foi maior que no presente estudo e com treinamento que não houve melhora do teste de caminhada (efetividade?) (KOH et al., 2010) e com estudo de Toussaint e colaboradores com somente 9 pacientes, mas que documentou melhora da complacência arterial (TOUSSAINT; POLKINGHORNE; KERR, 2012).

Recente metanálise demonstra superioridade na combinação de exercícios aeróbios e resistidos na redução da pressão arterial (SCAPINI et al., 2019), mas demonstra que em relação aos grupos controles dos diferentes estudos, tanto o exercício resistivo, aeróbio ou a combinação de ambos foram em geral efetivos em diminuir a pressão arterial sistólica e diastólica.

Estes resultados conflitantes possam ser devido a etiologia da hipertensão arterial que costuma ser multifatorial, de difícil controle e com importante componente de excesso de volume intravascular dependente de hemodiálise (BUCHARLES et al, 2019). No presente estudo verificou-se, portanto, efeito benéfico do exercício físico na pressão arterial, talvez por favorecer diminuição da atividade simpática e vasodilatação periférica. Ressalta-se que a

população do estudo é relativamente jovem (menor enrijecimento vascular) e sem diabetes mellitus (menor disfunção endotelial).

Metanálise de intervenções com exercício físico envolvendo pacientes renais crônicos não-dialíticos, verificou melhora discreta na pressão arterial, apesar de não sustentada a longo prazo, estes os autores sugerem que o efeito benéfico inicial na pressão arterial pode estar relacionado à dificuldade de manutenção da aderência ao exercício físico, métodos de verificação da pressão arterial diversos (medida isolada ou monitorização ambulatorial da pressão arterial) e outras variáveis confundidoras (fatores dietéticos e medicamentos não relatados etc..) (THOMPSON, et al., 2019).

#### 4.7 Adequação da diálise

Na investigação atual, o grupo de intervenção melhorou o Kt/V em comparação ao grupo controle. Isso está de acordo com outros estudos que usaram intervenção com exercícios físicos agudos e um programa de treinamento, como documentados em duas metanálises (PU et al., 2019; FERREIRA et al., 2019), mas não encontrado este efeito em outras metanálise (HUANG et al., 2019; FERRARI et al., 2020).

O índice de adequação de diálise (Kt/V) indica a dose adequada de hemodiálise por meio das seguintes variáveis: K (clearance de ureia), dependendo do tamanho do dialisador, fluxo sanguíneo e fluxo do dialisado; T (tempo), em geral 4 horas (240 min por sessão de diálise); e V (volume de distribuição da ureia do paciente), que é em geral 55% do seu peso corporal. A dose padrão deve ser maior 1,2 (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2015).

Assim, intervenções que melhoram o KT/V são benéficas para os pacientes em diálise, sinalizando melhor diálise. Mudanças no tempo de diálise são caras e impactam na qualidade de vida dos pacientes. Além disso, as mudanças na eficiência dos filtros de diálise também são limitadas pelo custo e complicações como hipotensão, e as intervenções no volume de distribuição da ureia são muito limitadas (ALSAHOW et al, 2020)

Estudos sugerem que o exercício físico intradialítico possa melhorar o fluxo sanguíneo periférico, facilitando a redistribuição da ureia (e outras toxinas urêmicas) e favorecendo sua depuração (VANHOLDER; ELOOT; GLORIEUX, 2016). Nesse sentido estudo publicado em 2011 verificou melhora do KTV tanto no grupo com exercício aeróbio intradialítico, quanto no grupo que foi aplicado eletroestimulação em musculatura de pernas, demonstrando que o efeito

pode estar relacionado ao aumento de fluxo sanguíneo na musculatura periférica (DOBSAK et al., 2012). Estudo de 2005 com pacientes fazendo exercício combinado (resistivo pré-dialise e aeróbio intradialítico) verificou melhora do KTV no grupo treinado. (VAN VILSTEREN; GREEF; HUISMAN, 2005).

#### 4.8 Perfil lipídico

O efeito benéfico do exercício físico no perfil lipídico de indivíduos saudáveis (WANG, 2017; BEQA AHMETI, 2020) ou dislipidêmicos (MANN; BEEDIE; JIMENEZ, 2014; ALBARRATI, 2018) está bem estabelecido. No entanto, para pacientes em hemodiálise, o efeito no perfil lipídico de um programa de exercícios aeróbios ou resistidos ou mesmo a combinação de ambos ainda permanece controverso.

Publicações anteriores mostraram que após semanas de treinamento intradialítico, o perfil lipídico não muda significativamente (OLIVEIRA E SILVA et al., 2019; AFSHAR et al., 2010), entretanto no primeiro estudo os pacientes não tem dislipidemia no momento zero do estudo e a amostra percentual importante de diabéticos (40%), e no segundo estudo o tempo de treinamento foi de somente 8 semanas também com prevalência de diabéticos em torno de 40%. Outros estudos mostraram melhora do perfil lipídico no grupo treinado (LIAO et al., 2016; ISNARD-ROUCHON; COUTARD, 2017; FRIH et al., 2017; GROUSSARD et al., 2015)

Estudo de treinamento intradialítico de longo prazo (24 meses) verificou melhora do perfil lipídico, menor necessidade de anti-hipertensivos e menor taxa de hospitalização por causas cardiovasculares no grupo treinado (ISNARD-ROUCHON; COUTARD, 2017). Publicação recente descreveu melhora do perfil lipídico em pacientes submetidos a programa de exercício combinado (funcional pré-dialítico + cicloergômetro intradialítico) (BOGATAJ et al., 2020).

A melhora do perfil lipídico para um padrão menos aterogênico mostra-se benéfica para estes pacientes de alto risco cardiovascular, demonstrando a importância da reabilitação cardiovascular, deve-se verificar, entretanto se este benefício se mantém a longo prazo e se os pacientes mantem aderência ao programa de exercício físico.

#### 4.9 Limitações e contribuições

No presente estudo, o número de participantes foi pequeno em ambos os grupos por diversos motivos, principalmente pela disponibilidade em realizar os exames laboratoriais e demais avaliações, porém ainda de acordo com o cálculo amostral. Além disso a alocação não pode ser randomizada e sim por escolha do paciente. Não pode ser realizado de forma estrita o controle de dieta dos pacientes e do uso de medicações, visto que estes pacientes frequentemente são vistos por diversos profissionais.

Este estudo é um dos poucos que analisou e demonstrou diminuição da pressão sistólica da artéria pulmonar em parâmetros ecocardiográficos e melhora da modulação autonômica após programa de treinamento físico em renais crônicos. Novos estudos são esperados para verificar a eficácia dos parâmetros anatômicos e funcionais cardíacos com o exercício aeróbio, o exercício resistido e sua combinação a curto e longo prazo.

Deve ser salientado que o exercício aeróbio na população deste estudo (relativamente jovem e não diabética) trouxe benefícios na reabilitação cardiorrespiratória, incluindo diminuição da inflamação sistêmica presente nestes pacientes.

## CONCLUSÃO

Baseados nestes resultados e na revisão da literatura o exercício aeróbio intradialítico por 12 semanas pode melhorar parâmetros cardiorrespiratórios, hemodinâmicos e autonômicos com boa aderência e sem eventos adversos, podendo ser usado como medida coadjuvante para melhora clínica destes pacientes.

## REFERÊNCIAS

- AFSHAR, R. et al. Effects of aerobic exercise and resistance training on lipid profiles and inflammation status in patients on maintenance hemodialysis. *Indian J. Nephrol.* v. 20, n. 4, p. 185-189, Oct. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3008946/>>. Acesso em: 22 jan. 2019.
- AKCHURIN, O. M.; KASKEL, F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif.*, v. 39, n. 1-3, p. 84-92, 2015. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/FullText/368940>>. Acesso em: 19 jul. 2020.
- ALLAWI, A. A. D. Malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome) in patients with end stage renal disease on maintenance hemodialysis (a single centre experience). *Diabetes Metab. Syndr.*, v. 12, n. 2, p. 91-97, jun. 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402117303028?via%3Dihub>>. Acesso em: 28 jun. 2019.
- ALBARRATI, AM. et al. Effectiveness of Low to Moderate Physical Exercise Training on the Level of Low-Density Lipoproteins: A Systematic Review. *Biomed Res Int.* Nov 1; id 5982980, 2018 Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/5982980/>>. Acesso em: 8 jul. 2019.
- ALSAHOW, A., et al. *Kt/V*: achievement, predictors, and relationship to mortality in hemodialysis patients in the Gulf Cooperation Council countries: results from DOPPS (2012-18). *Clinical kidney journal*, v.14, n. 3, p.820–830, mar.2021. Disponível em: < <https://academic.oup.com/ckj/article/14/3/820/5714102> >. Acesso em: 01 maio. 2021.
- AMARAL-FIGUEROA, M. I. Physical activity in end-stage renal disease patients: a pilot project in Puerto Rico. *P. R. Health Sci. J.*, v. 33, n. 2, p. 74-79, Jun. 2014.
- ARNOLD, R. et al. Neurological complications in chronic kidney disease. *JRSM Cardiovasc. Dis.*, jan. 2016. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2048004016677687>>. Acesso em: 14 fev. 2020.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 May 15;193(10):1185]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;v.166, n.1, p.111-117, 2002. Disponível em: < <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/ajrccm.166.1.at1102> >. Acesso em: 31 jan. 2020.
- AUCELLA, F. et al. Physical exercise programs in CKD: lights, shades and perspectives [corrected]. *J. Nephrol.*, v. 28, n. 2, p. 143-150, Apr. 2015. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40620-014-0169-6>>. Acesso em: 11 jan. 2020.
- ÁVILA-GANDÍA V. et al. High versus Low-Moderate Intensity Exercise Training Program as an Adjunct to Antihypertensive Medication: A Pilot Clinical Study. *J Pers Med.*, v.11, n.4, p.291, abril 2021. Disponível em: < <https://www.mdpi.com/2075-4426/11/4/291> >. Acesso em: 6 maio 2021.

AXELSSON, J. et al. Malnutrition in patients with end-stage renal disease—anorexia, cachexia and catabolism. *Curr. Nutr. Food Sci.*, v. 3, n. 1, p. 37-46, 2007. Disponível em: <<https://www.eurekaselect.com/77715/article/malnutrition-patients-end-stage-renal-disease-anorexiacachexia-and-catabolism>>. Acesso em: 13 fev. 2020.

BAE, Y. H.; LEE, S. M.; JO, J. I. Aerobic training during hemodialysis improves body composition, muscle function, physical performance, and quality of life in chronic kidney disease patients. *J. Phys. Ther. Sci.*, v. 27, n. 5, p. 1445-1449, May 2015. Disponível em: <[https://www.jstage.jst.go.jp/article/jpts/27/5/27\\_jpts-2014-783/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jpts/27/5/27_jpts-2014-783/_article)>. Acesso em: 8 nov. 2019.

BELLO, A. K. et al. Status of care for end stage kidney disease in countries and regions worldwide: international cross-sectional survey. *BMJ*, v. 367, p. 15873, Oct. 2019. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/367/bmj.15873>>. Acesso em: 13 fev. 2020.

BENJAMIN, N. et al. Exercise training and rehabilitation in pulmonary hypertension. *Heart Fail Clin.*, v. 14, n. 3, p. 425-430, Jul. 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1551713618300345?via%3Dihub>>. Acesso em: 29 set. 2019.

BESNIER F, et al. Exercise training-induced modification in autonomic nervous system: An update for cardiac patients. *Ann Phys Rehabil Med.*, v.60, n.1, p.27-35, jan .2017. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877065716300811?via%3Dihub>>. Acesso em: 04 nov. 2020.

BEQA AHMETI G, IDRIZOVIC K, ELEZI A, ZENIC N, OSTOJIC L. Endurance Training vs. Circuit Resistance Training: Effects on Lipid Profile and Anthropometric/Body Composition Status in Healthy Young Adult Women. *Int J Environ Res Public Health.*, v.17, n.4,p.1222, fev.2020. Disponível em: < <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/4/1222> >. Acesso em: 26 nov. 2020.

BOGATAJ, Š. et al. Functional training added to intradialytic cycling lowers low-density lipoprotein cholesterol and improves dialysis adequacy: a randomized controlled trial. *BMC Nephrol.*, v. 21, p. 352, Aug. 2020. Disponível em: <<https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-020-02021-2>>. Acesso em: 3 maio 2019.

BOKHARI, S. R. A. et al. Cardiovascular autonomic neuropathy and its association with cardiovascular and all-cause mortality in patients with end-stage renal disease. *Cureus*, v. 10, n. 8, p. e3243, ago. 2018. Disponível em:<<https://www.cureus.com/articles/14282-cardiovascular-autonomic-neuropathy-and-its-association-with-cardiovascular-and-all-cause-mortality-in-patients-with-end-stage-renal-disease>>. Acesso em: 28 jun. 2019.

BORG GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.*, v.14, n.5, p.377-381, jun. 1982. Disponível em: < <https://journals.lww.com/acsm-msse/pages/articleviewer.aspx?year=1982&issue=05000&article=00012&type=abstract>>. Acesso em: 19 jun. 2020.

- BUČAR PAJEK, M. et al. Six-minute walk test in renal failure patients: representative results, performance analysis and perceived dyspnea predictors. *PLoS One*, v. 11, n. 3, p. e0150414, Mar. 2016. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0150414>>. Acesso em: 28 fev. 2020.
- BUCHARLES, S. G. E. et al. Hypertension in patients on dialysis: diagnosis, mechanisms, and management. *J. Bras. Nefrol.*, São Paulo, v. 41, n. 3, p. 400-411, set. 2019. Disponível em: <[http://www.scielo.br/pdf/jbn/v41n3/pt\\_2175-8239-jbn-2018-0155.pdf](http://www.scielo.br/pdf/jbn/v41n3/pt_2175-8239-jbn-2018-0155.pdf)>. Acesso em: 10 abr. 2021.
- BULBUL, M. C. et al. Disorders of lipid metabolism in chronic kidney disease. *Blood Purification*, v. 46, n. 2, p. 144-152, 2018. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/FullText/488816>>. Acesso em: 31 jan. 2020.
- CALDERARO, D. et al. Pulmonary hypertension in general cardiology practice. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo, v. 113, n. 3, p. 419-428, Oct. 2019. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/abc/v113n3/0066-782X-abc-113-03-0419.pdf>>. Acesso em: 18 abr. 2019.
- CASTILLO-RODRÍGUEZ, E. et al. Inflammatory cytokines as uremic toxins: "Ni Son Todos Los Que Estan, Ni Estan Todos Los Que Son". *Toxins (Basel)*, v. 9, n. 4, p. 114, Mar. 2017. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6651/9/4/114>>. Acesso em: 27 ago. 2019.
- CATTADORI, G. et al. Exercise and heart failure: an update. *ESC Heart Fail.*, v. 5, n. 2, p. 222-232, Dec. 2018. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ehf2.12225>>. Acesso em: 27 jun. 2019.
- CHAN, C. T. et al. Dialysis initiation, modality choice, access, and prescription: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.*, v. 96, n. 1, p. 37-47, jul. 2019. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253819301383>>. Acesso em: 26 out. 2019.
- CHAUVEAU, P. et al. Sarcopenia or uremic myopathy in CKD patients. *Nephrol. Ther.*, v. 12, n. 2, p. 71-75, Apr. 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1769725515006343>>. Acesso em: 31 out. 2019.
- CHEN, S. C. et al. Prognostic cardiovascular markers in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press. Res.*, v. 43, n. 4, p. 1388-1407, Oct. 2018. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/FullText/492953>>. Acesso em: 26 abr. 2019.
- CHEN, T. K.; KNICELY, D. H.; GRAMS, M. E. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review. *JAMA*, v. 322, n. 13, p. 1294-1304, Oct. 2019. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2752067>>. Acesso em: 28 dez. 2019.
- CHIA, K. S. et al. The benefit of exercise training in pulmonary hypertension: a clinical review. *Int. Med. J.*, v. 47, n. 4, p. 361-369, Apr. 2017. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/imj.13159>>. Acesso em: 26 abr. 2020.

- CHIRAKARNJANAKORN, S. et al. Cardiovascular impact in patients undergoing maintenance hemodialysis: Clinical management considerations. *Int. J. Cardiol.*, v. 232, p. 12-23, abr. 2017. Disponível em: <[https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(17\)30034-7/fulltext](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(17)30034-7/fulltext)>. Acesso em: 28 jun. 2019.
- CHOI, S. R. et al. Malnutrition, inflammation, progression of vascular calcification and survival: inter-relationships in hemodialysis patients. *PLoS One*, v. 14, n. 5, p. e0216415, maio 2019. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0216415>>. Acesso em: 28 jun. 2019.
- CLARKSON, M. J. et al. Exercise interventions for improving objective physical function in patients with end-stage kidney disease on dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, v. 316, n. 5, p. F856-F872, May 2019. Disponível em: <<https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajprenal.00317.2018>>. Acesso em: 8 maio 2019.
- COBO, G.; LINDHOLM, B.; STENVINKEL, P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, v. 33, p. iii35-iii40, oct. 2018. Supl. 3. Disponível em: <[https://academic.oup.com/ndt/article/33/suppl\\_3/iii35/5114420](https://academic.oup.com/ndt/article/33/suppl_3/iii35/5114420)>. Acesso em: 12 ago. 2020.
- CRUZ, L.G. et al. Intradialytic aerobic training improves inflammatory markers in patients with chronic kidney disease: a randomized clinical trial. *Motriz: Rev. Educ. Fis.*, Rio Claro, v. 24, n. 3, p. e017517, 2018. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/motriz/v24n3/1980-6574-motriz-24-03-e017517.pdf>>. Acesso em: 12 ago. 2020.
- DOBSAK, P. et al. Intra-dialytic electrostimulation of leg extensors may improve exercise tolerance and quality of life in hemodialyzed patients. *Artif. Organs.*, v. 36, n. 1, p. 71-78, jan. 2012. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1525-1594.2011.01302.x>>. Acesso em: 21 jul. 2019.
- DONG, Z. J.; ZHANG, H. L.; YIN, L. X. Effects of intradialytic resistance exercise on systemic inflammation in maintenance hemodialysis patients with sarcopenia: a randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol.* 2019;51(8):1415-1424. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11255-019-02200-7>>. Acesso em: 26 out. 2019.
- DRAWZ, P. E. et al. Heart rate variability is a predictor of mortality in chronic kidney disease: a report from the CRIC study. *Am. J. Nephrol.*, v. 38, n. 6, p. 517-528, 2013. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/FullText/357200>>. Acesso em: 28 nov. 2019.
- DUNGEY, M. et al. Regular exercise during haemodialysis promotes an anti-inflammatory leucocyte profile. *Clin. Kidney J.*, v. 10, n. 6, p. 813-821, Dec. 2017. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ckj/article/10/6/813/3089987>>. Acesso em: 31 out. 2020.
- FAHAL, I. H. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrol. Dial. Transplant*, v. 29, n. 9, p. 1655-1665, Sep. 2014. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ndt/article/29/9/1655/1864455>>. Acesso em: 16 mar. 2019.

FERRARI, F. et al. Intradialytic training in patients with end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials assessing the effects of five different training interventions. *J. Nephrol.*, v. 33, n. 2, p. 251-266, Apr. 2020. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40620-019-00687-y>>. Acesso em: 23 abr. 2019.

FERREIRA, G. D. et al. Does intradialytic exercise improve removal of solutes by hemodialysis? A systematic review and meta-analysis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, v. 100, n. 12, p. 2371-2380, Dec. 2019. Disponível em: <[https://www.archives-pmr.org/article/S0003-9993\(19\)30169-8/fulltext](https://www.archives-pmr.org/article/S0003-9993(19)30169-8/fulltext)>. Acesso em: 14 dez. 2019.

FONTES M.A.P. et al. Renal sympathetic denervation for resistant hypertension: where do we stand after more than a decade. *J Bras Nefrol.*, v.42, n. 1, p.67-76. mar. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7213935/>>. Acesso em: 12 dez 2020.

FRIH, B. et al. The effect of interdialytic combined resistance and aerobic exercise training on health-related outcomes in chronic hemodialysis patients: the tunisian randomized controlled study. *Front. Physiol.*, v. 8, p. 288, May 2017. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2017.00288/full>>. Acesso em: 29 abr. 2020.

GALLAGHER, D. et al. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 72, n. 3, p. 694-701, Sep. 2000. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ajcn/article/72/3/694/4729363>>. Acesso em: 29 abr. 2020.

GARNEATA, L. et al. Periodontal status, inflammation, and malnutrition in hemodialysis patients - is there a link? *J. Ren. Nutr.*, v. 25, n. 1, p. 67-74, Jan. 2015. Disponível em: <[https://www.jrnjournal.org/article/S1051-2276\(14\)00124-1/fulltext](https://www.jrnjournal.org/article/S1051-2276(14)00124-1/fulltext)>. Acesso em: 18 jan. 2020.

GBD CHRONIC KIDNEY DISEASE COLLABORATION. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, v. 395, n. 10225, p. 709-733, Feb. 2020. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(20\)30045-3/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(20)30045-3/fulltext)>. Acesso em: 28 jul. 2019.

GRAHAM-BROWN, M. P.; MCCANN, G. P.; BURTON, J. O. Epicardial adipose tissue in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, v. 24, n. 6, p. 517-524, Nov. 2015. Disponível em: <[https://journals.lww.com/co-nephrolhypertens/Fulltext/2015/11000/Epicardial\\_adipose\\_tissue\\_in\\_patients\\_with.9.aspx](https://journals.lww.com/co-nephrolhypertens/Fulltext/2015/11000/Epicardial_adipose_tissue_in_patients_with.9.aspx)>. Acesso em: 6 set. 2019.

GRASSI G, RAM VS. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension. *J Am Soc Hypertens.*, v.10, n. 5, p. 457-66, May 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1933171116300018?via%3DiHub>>. Acesso em: 4 nov. 2019.

GRASSI, G. et al. Sympathetic nerve traffic and asymmetric dimethylarginine in chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, v. 6, n. 11, p. 2620-2627, Nov. 2011. Disponível em: <<https://cjasn.asnjournals.org/content/6/11/2620>>. Acesso em: 24 abr. 2019.

GREENWOOD, S. A. et al. Mortality and morbidity following exercise-based renal rehabilitation in patients with chronic kidney disease: the effect of programme completion and change in exercise capacity. *Nephrol. Dial. Transplant.*, v. 34, n. 4, p. 618-625, Apr. 2019. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ndt/article/34/4/618/5216314>>. Acesso em: 18 jan. 2020.

GROUSSARD, C. et al. Beneficial effects of an intradialytic cycling training program in patients with end-stage kidney disease. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*, v. 40, n. 6, p. 550-556, Jun. 2015. Disponível em: <<https://cdnsiencepub.com/doi/10.1139/apnm-2014-0357>>. Acesso em: 6 ago. 2020.

GUIO B.M. et al. Beneficial effects of intradialytic cardiopulmonary rehabilitation. *J Bras Nefrol.*, v.39, n.3, p.275-282, out. 2017. Disponível em: <[https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-28002017000300275&lng=en&nrm=iso&tlng=en](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002017000300275&lng=en&nrm=iso&tlng=en)>. Acesso em: 5 maio 2019.

GUIMARÃES J. I. (Coord.). Normatização dos equipamentos e técnicas para a realização de exames de eletrocardiografia e eletrocardiografia de alta resolução. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo, v.80, n.5, p. 572-578, maio 2003. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/abc/v80n5/15771.pdf>>. Acesso em: 29 abr. 2020.

HART, A.; JOHANSEN, K. L. Cardiovascular protection and mounting evidence for the benefits of intradialytic exercise. *Nephrol. Dial. Transplant.*, v. 34, n. 11, p. 1816-1818, Nov. 2019. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ndt/article-abstract/34/11/1816/5369189?redirectedFrom=fulltext>>. Acesso em: 8 jul. 2019.

HATAMIZADEH, P. et al. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management. *Nat. Rev. Nephrol.*, v. 9, p. 99–111, Feb. 2013. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrneph.2012.279>>. Acesso em: 16 fev. 2019.

HELLMAN, T. et al. Arterial endothelial function, carotid artery intima-media thickness and abdominal aortic calcification in diabetic and nondiabetic CKD stage 4-5 patients not on dialysis. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, v. 171, p. 108559, Jan. 2021. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822720308160>>. Acesso em: 28 mar. 2021.

HOWDEN, E. J. et al. Effects of exercise and lifestyle intervention on cardiovascular function in CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, v. 8, n. 9, p. 1494-1501, Sep. 2013. Disponível em: <<https://cjasn.asnjournals.org/content/8/9/1494>>. Acesso em: 28 fev. 2020.

HOYE, N. A. et al. Endovascular renal denervation: a novel sympatholytic with relevance to chronic kidney disease. *Clin. Kidney J.*, v. 7, n. 1, p. 3-10, Feb. 2014. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ckj/article/7/1/3/398645>>. Acesso em: 3 jun. 2019.

HUANG, M. et al. Exercise training and outcomes in hemodialysis patients: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Nephrol.*, v. 50, n. 4, p. 240-254, 2019. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/FullText/502447>>. Acesso em: 8 ago. 2019.

IELLAMO F. et al. Prolonged Post-Exercise Hypotension: Effects of Different Exercise Modalities and Training Statuses in Elderly Patients with Hypertension. *Int J Environ Res Public Health*, v.18, n.6, p.3229, mar. 2021. Disponível em: < <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/6/3229> >. Acesso em: 6 maio 2021.

IKEE R. et al. Chronic Kidney Disease, Gut Dysbiosis, and Constipation: A Burdensome Triplet. *Microorganisms*, v.8, n.12, p.1862, nov. 2020. Disponível em: < <https://www.mdpi.com/2076-2607/8/12/1862> >. Acesso em: 02 abr. 2021.

IKIZLER, T. A. et al. Metabolic effects of diet and exercise in patients with moderate to severe CKD: a randomized clinical trial. *J. Am. Soc. Nephrol.*, v. 29, n. 1, p. 250-259, Jan. 2018. Disponível em: <<https://jasn.asnjournals.org/content/29/1/250>>. Acesso em: 24 fev. 2019.

INDER, J. D. et al. Isometric exercise training for blood pressure management: a systematic review and meta-analysis to optimize benefit. *Hypertens. Res.* v. 39, n. 2, p. 88-94, Feb. 2016. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/hr2015111>>. Acesso em: 8 ago. 2019.

INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.*, v. 3, n. 1, p. 1-150, Jan. 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/journal/kidney-international-supplements/vol/3/issue/1>>. Acesso em: 8 jul. 2020.

ISNARD-ROUCHON, M.; COUTARD, C. Exercise as a protective cardiovascular and metabolic factor in end stage renal disease patients. *Nephrol. Ther.*, v. 13, n. 7, p. 544-549, Dec. 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1769725517305424?via%3Dihub>>. Acesso em: 19 jul. 2019.

JAGADESWARAN D. et al. Inflammation and nutritional status assessment by malnutrition inflammation score and its outcome in pre-dialysis chronic kidney disease patients. *Clin Nutr.*, v.38, n.1, p.341-347, jan. 2019. Disponível em: <[https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(18\)30001-3/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(18)30001-3/fulltext) >. Acesso em: 28 jun. 2019.

JARCZOK M.N. et al. First Evaluation of an Index of Low Vagally-Mediated Heart Rate Variability as a Marker of Health Risks in Human Adults: Proof of Concept. *J Clin Med.*, v.8, n.11, p.1940, nov.2019. Disponível em: < <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/11/1940>>. Acesso em: 18 out. 2019.

JEONG, J. H. et al. The presence and impact of diastolic dysfunction on physical function and body composition in hemodialysis patients. *J. Nephrol.*, v. 28, p. 739-747, Dec. 2015. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40620-015-0188-y>>. Acesso em: 8 ago. 2019.

KAMIŃSKA, J. et al. IL 6 but not TNF is linked to coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease. *Cytokine*, v. 120, p. 9-14, Ago. 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043466619300997?via%3Dihub>>. Acesso em: 28 jun. 2019.

KAUR M. et al. Baroreflex dysfunction in chronic kidney disease. *World J Nephrol.*, v.5, n.1, p.53-65, jan. 2016. Disponível em: <<https://www.wjgnet.com/2220-6124/full/v5/i1/53.htm>>. Acesso em: 28 jun. 2019.

KAUR, J.; YOUNG, B. E.; FADEL, P. J. Sympathetic overactivity in chronic kidney disease: consequences and mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.*, v. 18, n. 8, p. 1682, Ago. 2017. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/18/8/1682>>. Acesso em: 28 jun. 2019.

KERN, L. et al. Oxygen kinetics during 6-minute walk tests in patients with cardiovascular and pulmonary disease. *BMC Pulm. Med.*, v. 14, n. 167, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-167>>. Acesso em: 28 jun. 2019.

KIM, J. C. et al. Daily physical activity and physical function in adult maintenance hemodialysis patients. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*, v. 5, n. 3, p. 209-220, Sep. 2014. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1007/s13539-014-0131-4>>. Acesso em: 8 jul. 2020.

KIUCHI, M. G. et al. Sympathetic activation in hypertensive chronic kidney disease - a stimulus for cardiac arrhythmias and sudden cardiac death? *Front Physiol.*, v. 10, p. 1546, Jan. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01546>>. Acesso em: 28 jun. 2020.

KOH, K. P. et al. Effect of intradialytic versus home-based aerobic exercise training on physical function and vascular parameters in hemodialysis patients: a randomized pilot study. *Am. J. Kidney Dis.*, v. 55, n. 1, p. 88-99, Jan. 2010. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638609013110>>. Acesso em: 15 nov. 2019.

KOHL, L. M. et al. Prognostic value of the six-minute walk test in end-stage renal disease life expectancy: a prospective cohort study. *Clinics*, São Paulo, v. 67, n. 6, p. 581-586, 2012. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/clin/v67n6/06.pdf>>. Acesso em: 16 jan. 2021.

KOHLOVÁ, M. et al. The biocompatibility and bioactivity of hemodialysis membranes: their impact in end-stage renal disease. *J. Artif. Organs.*, v. 22, p. 14-28, Mar. 2019. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10047-018-1059-9>>. Acesso em: 8 ago. 2019.

KOUIDI, E. et al. Depression, heart rate variability, and exercise training in dialysis patients. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, v. 17, n. 2, p. 160-167, Apr. 2010. Disponível em: <<https://academic.oup.com/eurjpc/article/17/2/160/5931667>>. Acesso em: 4 nov. 2019.

KOUIDI, E. J.; GREKAS, D. M.; DELIGIANNIS, A. P. Effects of exercise training on noninvasive cardiac measures in patients undergoing long-term hemodialysis: a randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Diseases*, v. 54, n. 3, p. 511-521, Sep. 2009. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638609006027>>. Acesso em: 28 nov. 2019.

KU, E. et al. Hypertension in CKD: core curriculum 2019. *Am. J. Kidney Dis.* v. 74, n. 1, p. 120-131, Jul. 2019. Disponível em: <[https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(19\)30094-0/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(19)30094-0/fulltext)>. Acesso em: 24 fev. 2020.

LAI, S. et al. Autonomic dysfunction in kidney diseases. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, v. 24, n. 16, p. 8458-8468, Ago. 2020. Disponível em: <<https://www.europeanreview.org/article/22643>>. Acesso em: 28 abr. 2021.

LAI, S. et al. Sarcopenia and cardiovascular risk indices in patients with chronic kidney disease on conservative and replacement therapy. *Nutrition*, v. 62, p. 108-114, Jun. 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900718307743?via%3Dihub>>. Acesso em: 9 out. 2020.

LANKINEN, R. et al. Cardiovascular determinants of mortality in advanced chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.*, v. 51, n. 9, p. 726-735, 2020. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/Abstract/509582>>. Acesso em: 28 mar. 2021.

LEE, D. H. et al. Development and validation of anthropometric prediction equations for lean body mass, fat mass and percent fat in adults using the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2006. *Br. J. Nutr.*, v. 118, n. 10, p. 858-866, Nov. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1017/S0007114517002665>>. Acesso em: 4 jul. 2019.

LENTINE, K. L. et al. Evaluation and management of pulmonary hypertension in kidney transplant candidates and recipients: concepts and controversies. *Transplantation*, v. 101, n. 1, p. 166-181, Jan. 2017. Disponível em: <[https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2017/01000/Evaluation\\_and\\_Management\\_of\\_Pulmonary.33.aspx](https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2017/01000/Evaluation_and_Management_of_Pulmonary.33.aspx)>. Acesso em: 3 jul. 2019.

LESSEY, G.; STAVROPOULOS, K.; PAPADEMETRIOU, V. Mild to moderate chronic kidney disease and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Vasc. Health Risk Manag.*, v. 15, p. 365-373, Ago. 2019. Disponível em: <<https://www.dovepress.com/mild-to-moderate-chronic-kidney-disease-and-cardiovascular-events-in-p-peer-reviewed-fulltext-article-VHRM>>. Acesso em: 28 out. 2019.

LEVEY, A. S.; BECKER, C.; INKER, L. A. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA*, v. 313, n. 8, p. 837-846, Feb. 2015. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2130322>>. Acesso em: 18 abr. 2019.

LI, G. et al. Catecholamines regulate the activity, secretion, and synthesis of renin. *Circulation*, v. 117, n. 10, p. 1277-1282, Mar. 2008. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.732032>>. Acesso em: 21 jan. 2020.

LIAO, M. T. et al. Intradialytic aerobic cycling exercise alleviates inflammation and improves endothelial progenitor cell count and bone density in hemodialysis patients. *Medicine*

(*Baltimore*), v. 95, n. 27, p. e4134, Jul. 2016. Disponível em: <[https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2016/07050/Intradialytic\\_aerobic\\_cycling\\_exercise\\_alleviates.71.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2016/07050/Intradialytic_aerobic_cycling_exercise_alleviates.71.aspx)>. Acesso em: 10 ago. 2019.

LOHMAN, T. G. Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign, Illinois: *Human Kinetics*, p. 28-80, 1988.

LOPES, L. C. C. et al. Intradialytic resistance training improves functional capacity and lean mass gain in individuals on hemodialysis: a randomized pilot trial. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, v. 100, n. 11, p. 2151-2158, Nov. 2019. Disponível em: <[https://www.archives-pmr.org/article/S0003-9993\(19\)30450-2/fulltext](https://www.archives-pmr.org/article/S0003-9993(19)30450-2/fulltext)>. Acesso em: 16 mar. 2020.

MANFREDINI, F. et al. Exercise in patients on dialysis: a multicenter, randomized clinical trial. *J. Am. Soc. Nephrol.*, v. 28, n. 4, p. 1259-1268, Apr. 2017. Disponível em: <<https://jasn.asnjournals.org/content/28/4/1259>>. Acesso em: 26 fev. 2020.

MANN, S.; BEEDIE, C.; JIMENEZ, A. Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Sports Med.*, v. 44, n. 2, p. 211-221, Feb. 2014. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40279-013-0110-5>>. Acesso em: 9 mar. 2019.

MANRESA-ROCAMORA, A. et al. Exercise-based cardiac rehabilitation and parasympathetic function in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Auton. Res.*, Apr. 2020. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10286-020-00687-0>>. Acesso em: 28 nov. 2020.

MARCELLI, D. et al. Body composition and survival in dialysis patients: results from an international cohort study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, v. 10, n. 7, p. 1192-200, Jul. 2015. Disponível em: <<https://cjasn.asnjournals.org/content/10/7/1192>>. Acesso em: 8 jul. 2019.

MCGUIRE, S. et al. Cardiac stunning during haemodialysis: the therapeutic effect of intradialytic exercise. *Clin. Kidney J.*, sfz159, 2019. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ckj/advance-article/doi/10.1093/ckj/sfz159/5679831>>. Acesso em: 28 fev. 2020.

MEIRELES, M. S. et al. Effect of cholecalciferol on vitamin D-regulatory proteins in monocytes and on inflammatory markers in dialysis patients: a randomized controlled trial. *Clin. Nutr.*, v. 35, n. 6, p. 1251-1258, Dec. 2016. Disponível em: <[https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(16\)30047-4/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(16)30047-4/fulltext)>. Acesso em: 3 maio 2019.

MOMENI, A.; NEMATOLAH, A.; NASR, M. Effect of intradialytic exercise on echocardiographic findings in hemodialysis patients. *Iran. J. Kidney Dis.*, v. 8, n. 3, p. 207-211, May 2014. Disponível em: <<http://www.ijkd.org/index.php/ijkd/article/view/1250/664>>. Acesso em: 24 fev. 2019.

MOORE, L. E. et al. Cardiovascular benefits from standard pulmonary rehabilitation are related to baseline exercise tolerance levels in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir.*

*Med.*, v. 132, p. 56-61, Nov. 2017. Disponível em:

<[https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(17\)30335-9/fulltext](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(17)30335-9/fulltext)>. Acesso em: 13 fev. 2019.

MOORTHI, R. N.; AVIN, K. G. Clinical relevance of sarcopenia in chronic kidney disease.

*Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, v. 26, n. 3, p. 219-228, May 2017. Disponível em:

<[https://journals.lww.com/co-nephrolhypertens/Abstract/2017/05000/Clinical\\_relevance\\_of\\_sarcopenia\\_in\\_chronic\\_kidney.12.aspx](https://journals.lww.com/co-nephrolhypertens/Abstract/2017/05000/Clinical_relevance_of_sarcopenia_in_chronic_kidney.12.aspx)>. Acesso em: 4 jul. 2019.

MORAIS, M. J. D. et al. Is aerobic exercise training during hemodialysis a reliable

intervention for autonomic dysfunction in individuals with chronic kidney disease? A

prospective longitudinal clinical trial. *J. Multidiscip. Healthc.*, v. 12, p. 711-718, Aug. 2019.

Disponível em: <<https://www.dovepress.com/is-aerobic-exercise-training-during-hemodialysis-a-reliable-interventi-peer-reviewed-article-JMDH>>.

Acesso em: 18 out. 2019.

MORISHITA S, TSUBAKI A, SHIRAI N. Physical function was related to mortality in patients with chronic kidney disease and dialysis. *Hemodial Int.*,v.21,n.4, p.483-489,

abr.2017. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/hdi.12564>>.

Acesso em: 28 fev. 2020

NAGUEH, S. F. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic

function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography

and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc.*

*Imaging.*, v. 17, n. 12, p. 1321-1360, Dec. 2016. Disponível em:

<<https://academic.oup.com/ehjcardioimaging/article/17/12/1321/2680072>>. Acesso em: 19 jun.

2020.

NASCIMENTO PM, VIEIRA MC, SPERANDEI S, SERRA SM. Supervised exercise improves autonomic modulation in participants in cardiac rehabilitation programs. *Rev Port Cardiol.*, v.35, n.1, p.19-24, jan 2016. Disponível em: <

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2174204915002676>>. Acesso em: 04 nov.

2020.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. KDOQI Clinical Practice Guideline for

Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *American journal of kidney diseases: the official*

*journal of the National Kidney Foundation*, v.66, n.5, p.884-930, nov. 2015. Disponível em:

<[https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(15\)01019-7/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(15)01019-7/fulltext)>. Acesso em: 8 ago. 2019.

NEVES, P. D. M. et al. Censo brasileiro de diálise: análise de dados da década 2009-2018.

*Braz. J. Nephrol.*, São Paulo, v. 42, n. 2, p. 191-200, abr./jun. 2020. Disponível em:

<[https://www.scielo.br/pdf/jbn/v42n2/pt\\_2175-8239-jbn-2019-0234.pdf](https://www.scielo.br/pdf/jbn/v42n2/pt_2175-8239-jbn-2019-0234.pdf)>. Acesso em: 16

mar. 2020.

NISHI EE, BERGAMASCHI CT, CAMPOS RR. The crosstalk between the kidney and the central nervous system: the role of renal nerves in blood pressure regulation. *Exp Physiol.*,

v.100, n.5, p.479-484, dez. 2014. Disponível em: <

<https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1113/expphysiol.2014.079889>>. Acesso

em: 28 fev. 2020.

OBI, Y. et al. Current and potential therapeutic strategies for hemodynamic cardiorenal syndrome. *Cardiorenal Med.*, v. 6, n. 2, p. 83-98, Feb. 2016. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/FullText/441283>>. Acesso em: 21 jul. 2020.

OLIVEIRA E SILVA, V. R. et al. Aerobic exercise training and nontraditional cardiovascular risk factors in hemodialysis patients: results from a prospective randomized trial. *Cardiorenal Med.*, v. 9, n. 6, p. 391-399, 2019. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/FullText/501589>>. Acesso em: 5 maio 2020.

PEARSON, M. J.; SMART, N. A. Exercise therapy and autonomic function in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail. Rev.*, v. 23, n. 1, p. 91-108, Jan. 2018. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10741-017-9662-z>>. Acesso em: 21 jul. 2020.

PENNY, J. D. et al. Intradialytic exercise preconditioning: an exploratory study on the effect on myocardial stunning. *Nephrol. Dial. Transplant*, v. 34, n. 11, p. 1917-1923, Nov. 2019. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ndt/article-abstract/34/11/1917/5258055?redirectedFrom=fulltext>>. Acesso em: 29 abr. 2019.

PESCATELLO, L. S. et al. (org). *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014.

PESCATELLO, L. S. et al. Physical activity to prevent and treat hypertension: a systematic review. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v. 51, n. 6, p. 1314-1323, Jun. 2019. Disponível em: <[https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2019/06000/Physical\\_Activity\\_to\\_Prevent\\_and\\_Treat.26.aspx](https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2019/06000/Physical_Activity_to_Prevent_and_Treat.26.aspx)>. Acesso em: 28 jun. 2019.

PINCKARD, K.; BASKIN, K. K.; STANFORD, K. I. Effects of exercise to improve cardiovascular health. *Front. Cardiovasc. Med.*, v. 6, p. 69, Jun. 2019. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2019.00069/full>>. Acesso em: 29 abr. 2019.

PU, J. et al. Efficacy and safety of intradialytic exercise in haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, v. 9, n. 1, p. e020633, Jan. 2019. Disponível em: <<https://bmjopen.bmj.com/content/9/1/e020633>>. Acesso em: 28 fev. 2020.

QUARTI-TREVANO, F. et al. Autonomic cardiovascular alterations in chronic kidney disease: effects of dialysis, kidney transplantation, and renal denervation. *Curr. Hypertens. Rep.*, v. 23, n. 2, p. 10, Fev. 2021. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-021-01129-6>>. Acesso em: 14 abr. 2021.

RAIZADA, V. et al. Angiotensin II mediated left ventricular abnormalities in chronic kidney disease. *J. Investig. Med.*, v. 60, n. 5, p. 785-791, Jun. 2012. Disponível em: <<https://jim.bmj.com/content/60/5/785>>. Acesso em: 4 ago. 2019.

RANGASWAMI, J. et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, v. 139, n. 16, p. e840-e878, Abr. 2019. Disponível em:

<<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000664>>. Acesso em: 28 jun. 2019.

REBOREDO, M. M. et al. Effects of aerobic training during hemodialysis on heart rate variability and left ventricular function in end-stage renal disease patients. *J. Bras. Nefrol.*, v. 32, n. 4, p. 372-, Dec. 2010. Disponível em: <[https://www.scielo.br/pdf/jbn/v32n4/en\\_v32n4a06.pdf](https://www.scielo.br/pdf/jbn/v32n4/en_v32n4a06.pdf)>. Acesso em: 21 jul. 2020.

REN, H. et al. Sarcopenia in patients undergoing maintenance hemodialysis: incidence rate, risk factors and its effect on survival risk. *Ren. Fail.*, v. 38, n. 3, p. 364-371, 2016. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/0886022X.2015.1132173>>. Acesso em: 28 jun. 2019.

REZENDE BARBOSA, M. P. et al. Functional training in postmenopause: cardiac autonomic modulation and cardiorespiratory parameters, a randomized trial. *Geriatr. Gerontol. Int.*, v. 19, n. 8, p. 823-828, Aug. 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ggi.13690>>. Acesso em: 21 jul. 2020.

RIBEIRO, S. et al. Oxidized low-density lipoprotein and lipoprotein(a) levels in chronic kidney disease patients under hemodialysis: influence of adiponectin and of a polymorphism in the apolipoprotein(a) gene. *International Symposium on Home Hemodialysis*, v. 16, n. 4, p. 481-490, Oct. 2012. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1542-4758.2012.00687.x>>. Acesso em: 28 fev. 2020.

RODIN, R., CHAN, C. T. Determinants and prevention of coronary disease in patients with chronic kidney disease. *Can. J. Cardiol.*, v. 35, n. 9, p. 1181-1187, Sep. 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0828282X19303629>>. Acesso em: 4 ago. 2019.

ROMAGNANI, P. et al. Chronic kidney disease. *Nat. Rev. Dis. Primers.*, v. 3, p. 17088, Nov. 2017. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrdp201788>>. Acesso em: 21 jul. 2020.

RONCO, C. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur. Heart J.*, v. 31, n. 6, p. 703-711, Mar. 2010. Disponível em: <<https://academic.oup.com/eurheartj/article/31/6/703/419179>>. Acesso em: 28 fev. 2020.

ROSHANRAVAN, B.; GAMBOA, J.; WILUND, K. Exercise and CKD: skeletal muscle dysfunction and practical application of exercise to prevent and treat physical impairments in CKD. *Am. J. Kidney Dis.*, v. 69, n. 6, p. 837-852, Jun. 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638617305449>>. Acesso em: 28 jun. 2019.

ROTHENBACHER, D. et al. Contribution of cystatin C- and creatinine-based definitions of chronic kidney disease to cardiovascular risk assessment in 20 population-based and 3 disease cohorts: the BiomarCaRE project. *BMC Med.*, v. 18, n. 300, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12916-020-01776-7>>. Acesso em: 28 mar. 2021.

SÁ, J. C. et al. Aerobic exercise improves cardiac autonomic modulation in women with polycystic ovary syndrome. *Int. J. Cardiol.* v. 202, p. 356-361, Jan. 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527315304691>>. Acesso em: 21 jul. 2020.

SABATINO A, CUPPARI L, STENVINKEL P, LINDHOLM B, AVESANI CM. Sarcopenia in chronic kidney disease: what have we learned so far? *J Nephrol.* 10.1007/s40620-020-00840-y, set. 2020. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007/s40620-020-00840-y>> Acesso em: 10 jan 2021.

SALMAN, I. M. Cardiovascular autonomic dysfunction in chronic kidney disease: a comprehensive review. *Curr. Hypertens. Rep.*, v. 17, n. 59, Aug. 2015. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11906-015-0571-z>>. Acesso em: 29 abr. 2019.

SANTORO, A.; MANDREOLI, M. Chronic renal disease and risk of cardiovascular morbidity-mortality. *Kidney Blood Press Res.*, v. 39, n. 2-3, p. 142-146, 2014. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/FullText/355789>>. Acesso em: 29 abr. 2019.

SARNAK, M. J. et al. Chronic kidney disease and coronary artery disease: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 74, n. 14, p. 1823-1838, Oct. 2019. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1017 Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109719373905?via%3Dihub>>. Acesso em: 4 ago. 2019.

SATA, Y. et al. Role of the sympathetic nervous system and its modulation in renal hypertension. *Front Med (Lausanne)*, v. 5, p. 82, Mar. 2018. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2018.00082/full>>. Acesso em: 28 jun. 2019.

SAVIRA, F. et al. Cardiorenal syndrome: multi-organ dysfunction involving the heart, kidney and vasculature. *Br. J. Pharmacol.*, v. 177, n. 13, p. 2906-2922, 2020. Disponível em: <<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.15065>>. Acesso em: 21 jul. 2020.

SCAPINI, K. B. et al. Combined training is the most effective training modality to improve aerobic capacity and blood pressure control in people requiring haemodialysis for end-stage renal disease: systematic review and network meta-analysis. *J. Physiother.*, v. 65, n. 1, p. 4-15, Jan. 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1836955318301516?via%3Dihub>>. Acesso em: 21 jul. 2020.

SHAFFER F, GINSBERG JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health.*, v.5, artigo 258, set. 2017. Disponível em: < <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2017.00258/full>>. Acesso em: 3 maio 2019.

SCHLIEPER, G. et al. The vulnerable patient with chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, v. 31, n. 3, p. 382-390, Mar. 2016. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ndt/article/31/3/382/2460006>>. Acesso em: 4 ago. 2019.

SHENG, K. et al. Intradialytic exercise in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Nephrol.*, v. 40, n. 5, p. 478-490, 2014. doi: 10.1159/000368722. Epub 2014 Dec 9. PMID: 25504020. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/Abstract/368722>>. Acesso em: 28 fev. 2020.

SHIE, J. R.; CHEN, T. Y.; KAO, C. W. [The effect of exercise training on heart rate variability in patients with hemodialysis: a systematic review]. *Hu Li Za Zhi*, v. 66, n. 1, p. 70-83, Fev. 2019. Disponível em:

<<https://www.airitilibrary.com/Publication/alDetailedMesh?DocID=0047262x-201902-201901170007-201901170007-70-83>>. Acesso em: 28 jun. 2019.

SIMONNEAU, G. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.*, v. 53, n. 1, p. 1801913, Jan. 2019. Disponível em: <<https://erj.ersjournals.com/content/53/1/1801913>>. Acesso em: 29 abr. 2019.

SISE, M. E.; COURTWRIGHT, A. M.; CHANNICK, R. N. Pulmonary hypertension in patients with chronic and end-stage kidney disease. *Kidney Int.*, v. 84, n. 4, p. p. 682-692, Oct. 2013. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815560316>>. Acesso em: 12 jul. 2019.

SMITH S, MADDEN AM. Body composition and functional assessment of nutritional status in adults: a narrative review of imaging, impedance, strength and functional techniques. *J Hum Nutr Diet.*, v.29, n.6, p. 714-732, Dec. 2016. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jhn.12372>>. Acesso em: 3 jul. 2019.

SOARES, M. R.; PEREIRA, C. A. C. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. *J. Bras. Pneumol.*, São Paulo, v. 37, n. 5, p. 576-583, out. 2011. Disponível em: <[http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v37n5/en\\_v37n5a03.pdf](http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v37n5/en_v37n5a03.pdf)>. Acesso em: 4 ago. 2019.

SOLEIMANI, A. et al. Probiotic supplementation in diabetic hemodialysis patients has beneficial metabolic effects. *Kidney Int.*, v. 91, n. 2, p. 435-442, Feb. 2017. Disponível em: <[https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(16\)30592-0/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(16)30592-0/fulltext)>. Acesso em: 29 abr. 2019.

SOUZA, V. A. et al. Sarcopenia in chronic kidney disease. *J. Bras. Nefrol.*, São Paulo, v. 37, n. 1, p. 98-105, Jan./Mar. 2015. Disponível em: <[https://www.scielo.br/pdf/jbn/v37n1/en\\_0101-2800-jbn-37-01-0098.pdf](https://www.scielo.br/pdf/jbn/v37n1/en_0101-2800-jbn-37-01-0098.pdf)>. Acesso em: 4 ago. 2020.

SOVATZIDIS, A. et al. Intradialytic Cardiovascular Exercise Training Alters Redox Status, Reduces Inflammation and Improves Physical Performance in Patients with Chronic Kidney Disease. *Antioxidants (Basel)*, v. 9, n. 9, p. 868, Sep. 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2076-3921/9/9/868>>. Acesso em: 27 jul. 2019.

STRINGUETTA BELIK F. et al. Influence of Intradialytic Aerobic Training in Cerebral Blood Flow and Cognitive Function in Patients with Chronic Kidney Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Nephron.*, v.140, n.1, p.9-17, jun.2018. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/Abstract/490005>>. Acesso em: 28 fev. 2020.

SUN, J. et al. Biomarkers of cardiovascular disease and mortality risk in patients with advanced CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, v. 11, n. 7, p. 1163-1172, Jul. 2016. Disponível em: <<https://cjasn.asnjournals.org/content/11/7/1163>>. Acesso em: 10 ago. 2020.

TANG, M. et al. Pulmonary hypertension, mortality, and cardiovascular disease in CKD and ESRD patients: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.*, v. 72, n. 1, p. 75-

83, Jul. 2018. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638617311381>>. Acesso em: 27 ago. 2019.

TAYLOR et al. Impact of exercise-based cardiac rehabilitation in patients with heart failure (ExTraMATCH II) on mortality and hospitalisation: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Eur. J. Heart Fail.*, v. 20, n. 12, p. 1735-1743, Dec. 2018. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejhf.1311>>. Acesso em: 11 jul. 2020.

THOMPSON, S. et al. Cause of death in patients with reduced kidney function. *J. Am. Soc. Nephrol.*, v. 26, n. 10, p. 2504-2511, Oct. 2015. Disponível em: <<https://jasn.asnjournals.org/content/26/10/2504>>. Acesso em: 22 ago. 2019.

THOMPSON, S. et al. The effect of exercise on blood pressure in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, v. 14, n. 2, p. e0211032, Feb. 2019. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0211032>>. Acesso em: 31 set. 2019.

TING, S. M. S. et al. Reduced cardiovascular reserve in chronic kidney failure: a matched cohort study. *Am. J. Kidney Dis.*, v. 66, n. 2, p. 274-284, Aug. 2015. Disponível em: <<https://pureportal.coventry.ac.uk/en/publications/reduced-cardiovascular-reserve-in-chronic-kidney-failure-a-matche>>. Acesso em: 28 out. 2019.

TORINO, C. et al. Physical performance and clinical outcomes in dialysis patients: a secondary analysis of the EXCITE trial. *Kidney Blood Press. Res.*, v. 39, n. 2-3, p. 205-211, 2014. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/FullText/355798>>. Acesso em: 27 nov. 2019.

TOUSSAINT, N. D.; POLKINGHORNE, K. R.; KERR, P. G. Impact of intradialytic exercise on arterial compliance and B-type natriuretic peptide levels in hemodialysis patients. *Hemodial. Int.*, v. 12, n. 2, p. 254-263, Apr. 2012. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1542-4758.2008.00262.x>>. Acesso em: 19 out. 2019.

TSENG TH et al. Effects of exercise training on sleep quality and heart rate variability in middle-aged and older adults with poor sleep quality: a randomized controlled trial. *J Clin Sleep Med.*, v.16, n.9, p.1483-1492., set. 2020. Disponível em: <<https://jcsn.aasm.org/doi/10.5664/jcsn.8560>>. Acesso em: 29 jan. 2021.

TURAKHIA, M. P. et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Eur. Heart J.*, v. 39, n. 24, p. 2314-2325, Jun. 2018. Disponível em: <<https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/24/2314/4924523>>. Acesso em: 16 mar. 2019.

TURÓN-SKRZYPÍŃSKA, A. et al. Physical activity versus sclerostin and interleukin 6 concentration in patients receiving renal replacement therapy by hemodialysis. *Risk Manag Healthc Policy*, v. 13, p. 1467-1475, Sep. 2020. Disponível em: <<https://www.dovepress.com/physical-activity-versus-sclerostin-and-interleukin-6-concentration-in-peer-reviewed-article-RMH>>. Acesso em: 12 dez. 2020.

- UNGER, T. et al. International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*, v. 75, n. 6, p. 1334-1357, Jun. 2020. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>>. Acesso em: 28 mar. 2020.
- VAN RIJN, M. et al. Worldwide disparity in the relation between CKD prevalence and kidney failure risk. *Kidney Int. Rep.*, v. 5, n. 12, p. 2284-2291, Oct. 2020. Disponível em: <[https://www.kireports.org/article/S2468-0249\(20\)31614-4/fulltext](https://www.kireports.org/article/S2468-0249(20)31614-4/fulltext)>. Acesso em: 28 dez. 2021.
- VAN VILSTEREN, M.; GREEF, M. H.; HUISMAN, R. M. The effects of a low-to-moderate intensity pre-conditioning exercise programme linked with exercise counselling for sedentary haemodialysis patients in The Netherlands: results of a randomized clinical trial. *Nephrol. Dial. Transplant.*, v. 20, n. 1, p. 141-146, Jan. 2005. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ndt/article/20/1/141/1818520>>. Acesso em: 3 mar. 2019.
- VANDEN WYNGAERT, K. et al. Markers of protein-energy wasting and physical performance in haemodialysis patients: a cross-sectional study. *PLoS One*, v. 15, n. 7, p. e0236816, Jul. 2020. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0236816>>. Acesso em: 10 nov. 2020.
- VANDEN WYNGAERT, K. et al. The effects of aerobic exercise on eGFR, blood pressure and VO<sub>2</sub>peak in patients with chronic kidney disease stages 3-4: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, v. 13, n. 9, p. e0203662, Sep. 2018. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0203662>>. Acesso em: 5 maio 2020.
- VANHOLDER, R. et al. Deleting death and dialysis: conservative care of cardio-vascular risk and kidney function loss in Chronic Kidney Disease (CKD). *Toxins*, v. 10, n. 6, p. 237, Jun. 2018. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6651/10/6/237>>. Acesso em: 21 jul. 2019.
- VANHOLDER, R.C.; ELOOT, S.; GLORIEUX, G. L. Future avenues to decrease uremic toxin concentration. *Am. J. Kidney Dis.*, v. 67, n. 4, p. 664-676, Apr. 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638615012342>>. Acesso em: 16 mar. 2019.
- VANZELLA, L. M. et al. Effects of a new approach of aerobic interval training on cardiac autonomic modulation and cardiovascular parameters of metabolic syndrome subjects. *Arch. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v. 63, n. 2, p. 148-156, mar./apr. 2019. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/aem/v63n2/2359-4292-aem-2359-3997000000111.pdf>>. Acesso em: 22 ago. 2020.
- VIANA, J. L. et al. Evidence for anti-inflammatory effects of exercise in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.*, v. 25, n. 9, p. 2121-2130, Sep. 2014. Disponível em: <<https://jasn.asnjournals.org/content/25/9/2121>>. Acesso em: 3 mar. 2019.
- VINOD, P. et al. Cardiorenal syndrome: role of arginine vasopressin and vaptans in heart failure. *Cardiol. Res.*, v. 8, n. 3, p. 87-95, Jun. 2017. Disponível em:

<<https://cardiologyres.org/index.php/Cardiologyres/article/view/553>>. Acesso em: 23 abr. 2019.

VIVEIROS, L.; PESTANA, M. Heart failure in chronic kidney disease patients: a summary of non-traditional risk factors. *Port. J. Nephrol. Hypert.*, Lisboa, v. 32, n. 4, p. 351-361, Dec. 2018. Disponível em: <<http://www.scielo.mec.pt/pdf/nep/v32n4/v32n4a05.pdf>>. Acesso em: 2 fev. 2020.

WALLER L, KRÜGER K, CONRAD K, WEISS A, ALACK K. Effects of Different Types of Exercise Training on Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review. *J Clin Med.*, v.9, n.6, id:1689, jun. 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2077-0383/9/6/1689/htm>>. Acesso em: 10 dez. 2020.

WANG Y, XU D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids Health Dis.*, v.16, n.1, p.132-140, jul. 2017. Disponível em: <<https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-017-0515-5>>. Acesso em: 26 abr. 2020.

WATANABE, H.; ENOKI, Y.; MARUYAMA, T. Sarcopenia in chronic kidney disease: factors, mechanisms, and therapeutic interventions. *Biol. Pharm. Bull.*, v. 42, n. 9, p. 1437-1445, 2019. Disponível em: <[https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/42/9/42\\_b19-00513/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/42/9/42_b19-00513/_article)>. Acesso em: 21 mar. 2020.

WEBSTER, A. C. et al. Chronic kidney disease. *Lancet*, v. 389, n. 10075, p. 1238-1252, Mar. 2017. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)32064-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)32064-5/fulltext)>. Acesso em: 3 mar. 2019.

WILKINSON, T. J. et al. Advances in exercise therapy in predialysis chronic kidney disease, hemodialysis, peritoneal dialysis, and kidney transplantation. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, v. 29, n. 5, p. 471-479, Sep. 2020. Disponível em: <[https://journals.lww.com/co-nephrolhypertens/Abstract/2020/09000/Advances\\_in\\_exercise\\_therapy\\_in\\_predialysis.5.aspx](https://journals.lww.com/co-nephrolhypertens/Abstract/2020/09000/Advances_in_exercise_therapy_in_predialysis.5.aspx)>. Acesso em: 24 out. 2020.

WILUND, K. R. et al. Intradialytic exercise training reduces oxidative stress and epicardial fat: a pilot study. *Nephrol. Dial. Transplant.*, v. 25, n. 8, p. 2695-2701, Aug. 2010. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ndt/article/25/8/2695/1897522>>. Acesso em: 3 nov. 2020.

WILUND, K. R.; VIANA, J. L.; PEREZ, L. M. A critical review of exercise training in hemodialysis patients: personalized activity prescriptions are needed. *Exerc. Sport Sci. Rev.*, v. 48, n. 1, p. 28-39, Jan. 2020. Disponível em: <[https://journals.lww.com/acsm-essr/Fulltext/2020/01000/A\\_Critical\\_Review\\_of\\_Exercise\\_Training\\_in.6.aspx](https://journals.lww.com/acsm-essr/Fulltext/2020/01000/A_Critical_Review_of_Exercise_Training_in.6.aspx)>. Acesso em: 27 ago. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*: report of a WHO consultation. Geneva; WHO, 2000.

XU, J. et al. Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure. *J. Clin. Invest.*, v. 115, n. 5, p. 1275-1280, May 2005. Disponível em: <<https://www.jci.org/articles/view/24066/pdf>>. Acesso em: 23 abr. 2019.

YAJIMA, T. et al. The associations of fat tissue and muscle mass indices with all-cause mortality in patients undergoing hemodialysis. *PLoS One*, v. 14, n. 2, p. e0211988, Feb. 2019. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0211988>>. Acesso em: 24 fev. 2020.

YAMAMOTO, J. et al. Verification of echocardiographic assessment of left ventricular diastolic dysfunction in patients with preserved left ventricular ejection fraction using the American Society of Echocardiography and European Association of Cardiovascular Imaging 2016 Recommendations. *Circ. Rep.*, v. 1, n. 11, p. 525-530, Nov. 2019. Disponível em: <[https://www.jstage.jst.go.jp/article/circrep/1/11/1\\_CR-19-0094/\\_article/-char/en](https://www.jstage.jst.go.jp/article/circrep/1/11/1_CR-19-0094/_article/-char/en)>. Acesso em: 22 ago. 2020.

YOUNG, H. M. L. et al. Effects of intradialytic cycling exercise on exercise capacity, quality of life, physical function and cardiovascular measures in adult haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, v. 33, n. 8, p. 1436-1445, Aug. 2018. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ndt/article/33/8/1436/4955890>>. Acesso em: 5 maio 2019.

ZAHED, N. S.; CHEHRAZI, S. The evaluation of the relationship between serum levels of Interleukin-6 and Interleukin-10 and metabolic acidosis in hemodialysis patients. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.*, v. 28, n. 1, p. 23-29, Jan./Feb. 2017. Disponível em: <<https://www.sjkdt.org/article.asp?issn=1319-2442;year=2017;volume=28;issue=1;spage=23;epage=29;aulast=Zahed>>. Acesso em: 21 jul. 2019.

ZENG, Y. et al. Exercise assessments and trainings of pulmonary rehabilitation in COPD: a literature review. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, v. 13, p. 2013-2023, Jun. 2018. Disponível em: <<https://www.dovepress.com/exercise-assessments-and-trainings-of-pulmonary-rehabilitation-in-copd-peer-reviewed-article-COPD>>. Acesso em: 22 ago. 2020.

ZHANG, H. et al. Correlations of cardiac function with inflammation, oxidative stress and anemia in patients with uremia. *Exp. Ther. Med.*, v. 21, n. 3, p. 250, mar. 2021. Disponível em: <<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2021.9681>>. Acesso em: 28 jun. 2019.

ZHANG, J.; WANG, N. Prognostic significance and therapeutic option of heart rate variability in chronic kidney disease. *Int. Urol. Nephrol.*, v. 46, p. 19-25, Jan. 2014. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11255-013-0421-3>>. Acesso em: 23 abr. 2019.

ZHANG X, XU D. Effects of exercise rehabilitation training on patients with pulmonary hypertension. *Pulm Circ.*, v.10, n.3, p.1-8, jun. 2020. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2045894020937129>>. Acesso em: 10 dez. 2020.

ZIMMERMANN, J. et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.*, v. 55, n. 2, p. 648-658, Feb. 1999. Disponível em: <[https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)46009-0/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)46009-0/fulltext)>. Acesso em: 7 mar. 2020.

ZOTTER-TUFARO, C. et al. Prognostic significance and determinants of the 6-min walk test in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC: Heart Failure*, v. 3, n. 6, p. 459-466, Jun. 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213177915001535>>. Acesso em: 28 jun. 2019.

**APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**PESQUISA:** Efeitos do treinamento aeróbio nas alterações cardiorrespiratórias, hemodinâmicas e autonômicas em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise

O objetivo desta pesquisa é avaliar se atividade física em pacientes em hemodiálise melhora algumas medidas do sistema cardiovascular (coração e vasos sanguíneos) como, por exemplo, o controle da pressão arterial e dos batimentos cardíacos,

Para que possamos chegar a estes resultados serão realizados exames laboratoriais e alguns exames do sistema cardiovascular como eletrocardiograma, monitorização da pressão arterial de 24 horas e capacidade respiratória,

Estes exames serão realizados no início e fim do estudo, que tem duração de 16 semanas, solicitamos que você doe um pouco de sangue (aproximadamente uma colher de sopa = 10cc), Este sangue será utilizado para dosagem de substâncias inflamatórias em seu corpo antes e após as 16 semanas de atividade física,

Abaixo está descrito o procedimento a ser seguido para aqueles que concordarem em participar:

1. Responder um questionário referente à sua saúde;
2. Realização de avaliação física;
3. Coleta de sangue para exames laboratoriais;
4. Teste ergoespirométrico- teste em bicicleta ergométrica (usada em academias) no qual você será monitorizado com aparelho de eletrocardiograma para verificar alterações no seu coração (durante o exercício) e uma máscara adaptada ao rosto para verificar capacidade de respiração (durante o exercício),
5. Monitorização da pressão arterial (aparelho de pressão instalado em seu braço no qual verificará sua pressão arterial de 15 em 15 minutos de dia e 30 em 30 minutos durante a noite, por 2 dias consecutivos- 44horas)
6. Eletrocardiograma
7. Programa de treinamento de 16 semanas com exercícios aeróbios em bicicleta ergométrica 3 vezes por semana com duração de até 50 minutos,
8. Repetir toda a sequência dos itens 1 a 6 ao final das 16 semanas,

Se você aceitar participar do estudo você pode ser selecionado para o grupo controle (sem atividade física monitorizada por 16 semanas) e realizar somente os exames complementares no início e final do estudo; ou você pode ser selecionado para o grupo de exercício,

## RISCOS

Os riscos possíveis associados à participação neste estudo são os seguintes: Os riscos relacionados à coleta de sangue são sangramentos ou equimoses, Você pode ter algum desconforto no braço onde está sendo verificado a pressão arterial, e você poderá eventualmente não se adaptar à máscara do exame de esteira (teste ergoespirométrico)

## BENEFÍCIOS

Os benefícios em participar deste estudo é que você será analisado quanto a sua capacidade cardíaco-respiratória, bem como avaliação cardiológica e controle da pressão arterial, você também será analisado quanto a dosagem de substâncias inflamatórias em seu corpo,

## CONFIDENCIALIDADE DO ESTUDO

Registro da participação neste estudo será mantido confidencial, até o limite permitido pela lei, No entanto, agências regulamentadoras Federais no Brasil e o Comitê de Ética podem inspecionar e copiar registros pertinentes a pesquisa e estes podem conter informações identificadoras,

Os registros de cada indivíduo serão guardados e somente os pesquisadores membros da equipe terão acesso a estas informações, cada indivíduo receberá um número para ser utilizado no laboratório, Se qualquer relatório ou publicação resultar deste trabalho, a identificação do paciente será preservada, Os Resultados serão relatados de forma sumarizada e o indivíduo não será identificado,

## PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Toda participação é voluntária, não há penalidade para alguém que decida não participar neste estudo, Ninguém também será penalizado se decidir desistir de participar do estudo, em qualquer época, O tratamento para doença renal crônica -hemodiálise- não será diferente caso você decida participar ou não desta pesquisa, Quanto aos exames você poderá decidir se quer saber os resultados ou não, O participante pode ter acesso a seus exames,

## TERMO DE CONSENTIMENTO

O Termo de Consentimento Livre e esclarecido deve ser rubricado em todas as páginas, e assinado em 2 vias pelo participante, sendo uma via retida pelo pesquisador e a outra fica com o participante da pesquisa,

## COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Em caso de dúvidas o participante da pesquisa pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Presidente Dutra, telefone (98) 21091250, endereço Rua Barão de Itapary, 227 quarto andar, Centro, São Luís-MA CEP 65020-070, Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)- Os comitês de ética em pesquisa são colegiados interdisciplinares e independentes, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para garantir a proteção dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos,

#### GARANTIA DE RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO DE DANOS

Você tem direito a assistência integral gratuita devido a danos diretos/indiretos e imediatos/tardios decorrentes da participação no estudo, cada pesquisador se responsabilizará em indenizá-lo com a quantia de 700,00 para custeio do que for necessário, caso sejam necessários gastos relacionados a transporte e alimentação estes serão ressarcidos pelos pesquisadores,

Data \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Nome da pessoa (letra de forma): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura/Responsável

#### Responsáveis:

Luana Anaisse Azoubel	telefone: 98981442484/ 21091296
Érika Cristina Ribeiro de Lima Carneiro	telefone: 98 988258973/ 21091296
Cristiano Teixeira Mostarda	telefone: 98 981435532/ 21091296
Mário Bernardo-Filho	telefone: 21 996477030

\_\_\_\_\_  
Pesquisador

**APÊNDICE B - Ficha de anamnese / avaliação física**

**FICHA DE ANAMNESE – HEMODIÁLISE  
DADOS PESSOAIS**

NOME:
TELEFONE:
ENDEREÇO:
DATA DE NASCIMENTO:
NÍVEL DE ESCOLARIDADE:

**HISTÓRICO CLÍNICO**

TEMPO DE HEMODIÁLISE	
JÁ REALIZOU OUTRO TIPO DE TRS?	
CAUSA DA DRC	
TEMPO DE DRC	
TIPO DE FÍSTULA	
QUANTIDADE DE FÍSTULA	
HORÁRIO DA SESSÃO DE HD	
PESO SECO	
KTV	
GANHO DE PESO INTRADIALÍTICO	
INTERCORRÊNCIAS DURANTE DIÁLISE	
INTERNAÇÕES	
COMORBIDADES	
CIRURGIAS	
HISTÓRICO FAMILIAR DE PATOLOGIAS	
MEDICAMENTOS	
CICLO MENSTRUAL REGULAR?	
USO DE ANTICONCEPCIONAL?	
MENOPAUSA?	

**DADOS ANTROPOMÉTRICOS**

PESO (KG)		CIRCUNFERÊNCIAS	
ESTATURA (CM)		TÓRAX	
IMC		CINTURA	
MASSA GORDA (%)		ABDOMINAL	
MASSA MAGRA (%)		COXA E	COXA D
HIDRATAÇÃO		BRAÇO D	BRAÇO E

Realizada por: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**APÊNDICE C- Autorizações do uso de quadro e figuras**

<b>Figura número</b>	<b>Tipo</b>	<b>status</b>
<b>Figura 1</b>	Creative Commons Attribution Non-Commercial 4.0 KARGER -Kidney and Blood Pressure Research	<b>Artigo citado</b>
<b>Quadro 1</b>	OXFORD University express Copyright form-Oxford University	<b>Autorizado</b>
<b>Figura 2</b>	Creative Commons Attribution Non-Commercial 4.0	<b>Artigo citado</b>
<b>Figura 3</b>	Europe PMC permitido uso	<b>Artigo citado</b>
<b>Figura 4</b>	Autorizado pelo autor correspondente	<b>Autorizado</b>
<b>Figura 5</b>	Creative Commons Attribution Non-Commercial 4.0 KARGER -Blood Purification	<b>Artigo citado</b>
<b>Figura 6</b>	OXFORD University express Copyright form-Oxford University	<b>Autorizado</b>

**ANEXO A - IPAQ (Questionário do nível de atividade física)**

**NOME:** \_\_\_\_\_

**Data:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ **Idade:** \_\_\_\_\_

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia, Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo, Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países, As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana, As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim, Suas respostas são **MUITO** importantes, Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo, Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:

atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal

atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez,

**1a** Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias \_\_\_\_\_ por **SEMANA** ( ) Nenhum

**1b** nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

**2a**, em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**)

dias \_\_\_\_\_ por **SEMANA** ( ) Nenhum

**2b**, nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

**3a** Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar

rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos

elevados ou qualquer atividade que fez aumentar MUITO sua respiração ou batimentos do coração,

dias \_\_\_\_\_ por SEMANA ( ) Nenhum

3b nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre, isto incluiu tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV, Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro,

4a, quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

4b, quanto tempo no total você gasta sentado durante em um dia de final de semana?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos,

## ANEXO B -Parecer consubstanciado do CEP



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
MARANHÃO/HU/UFMA

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Efeitos do treinamento aeróbio nas alterações cardiorrespiratórias, hemodinâmicas e autonômicas em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise

**Pesquisador:** Erika Cristina Ribeiro de Lima Carneiro

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 52838716.7.0000.5086

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio  
FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO MARANHÃO -  
FAPEMA

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.450.043

**Apresentação do Projeto:**

A doença renal crônica terminal é considerada uma situação de risco cardiovascular e os pacientes nessa condição são susceptíveis ao desenvolvimento de disfunção autonômica cardíaca, bem como apresentam diminuição da capacidade aeróbia e baixa tolerância ao exercício. Os objetivos deste estudo são avaliar os efeitos do treinamento aeróbio de intensidade moderada em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise. Os indivíduos serão randomizados em dois grupos: grupo exercício e grupo controle. Os participantes do grupo exercício realizarão o treinamento com esteira ergométrica, durante 16 semanas, diariamente por 40 minutos, com uma carga de 65 a 70% do consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) máxima antes e após as 16 semanas, todos os grupos, serão avaliados quanto a: pressão arterial, variabilidade da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial (PA), sensibilidade barorreflexa, débito cardíaco, resistência periférica velocidade de onda de pulso (VOP) e a capacidade funcional cardiorrespiratória. A análise laboratorial dos biomarcadores proteína C ultrasensível (PCR us), interleucina 6 (IL-6), interleucina 10 (IL-10) e fator de necrose tumoral (TNF alfa) antes e após 16 semanas também será efetuada. Fonte de Financiamento: Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Tecnológico do Estado do Maranhão

**Endereço:** Rua Barão de Itapary nº 227

**Bairro:** CENTRO

**CEP:** 65.020-070

**UF:** MA

**Município:** SAO LUIS

**Telefone:** (98)2109-1250

**Fax:** (98)2109-1223

**E-mail:** cep@huufma.br



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
MARANHÃO/HU/UFMA



Continuação do Parecer: 1.450.043

(FAPEMA).

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Avaliar os efeitos do treinamento aeróbio nas alterações cardiorrespiratórias, hemodinâmicas e autonômicas em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise, verificando também marcadores inflamatórios e biomarcadores.

Objetivo Secundário:

- Avaliar os efeitos do treinamento aeróbio de intensidade moderada em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise em relação:

- a) Capacidade funcional cardiorrespiratória - Ventilação minuto (VE), consumo máximo de oxigênio (VO<sub>2</sub> max), produção de dióxido de carbono (VCO<sub>2</sub>), razão de troca respiratória (R), equivalentes ventilatórios para oxigênio (VE/VO<sub>2</sub>) e dióxido de carbono (VE/VCO<sub>2</sub>) e limiar ventilatório;
- b) Variabilidade da FC no domínio do tempo, da frequência e simbólica;
- c) Monitoramento 24 da pressão arterial (MAPA);
- d) marcadores inflamatórios como PCR ultrasensível, IL6, TNF;
- e) relação neutrófilos/linfócitos e relação plaquetas/linfócitos;
- f) Comparar as concentrações séricas de Potássio (mEq/L), Fósforo (mg/dL), Cálcio (mg/dL), Creatinina (mg/dL), Uréia (mg/dL), Hemoglobina (g/dL), glicemia (mg/dL), Colesterol (mg/dL) HDL e LDL, após 16 semanas de treinamento aeróbio.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo os pesquisadores, os riscos estão relacionados à possibilidade de quebra do sigilo/confidenciabilidade (nesse caso será garantido ao sujeito da pesquisa o sigilo e confidencialidade das informações), lesão osteomuscular e/ou articular (interrompendo-se temporariamente o exercício, investigando a causa e propondo tratamento adequado, nesta situação), além de risco de crise hipertensiva (neste caso, interrompendo-se o exercício e procedendo-se o ajuste de medicações). No que diz respeito aos benefícios, relatam a criação de políticas públicas de orientação de prática de exercícios físicos que exercem papel fundamental na manutenção e na promoção de saúde em pacientes com DRC como conduta preventiva e/ou corretiva; espera-se, ainda, que os resultados obtidos neste estudo possibilitem um melhor entendimento dos possíveis efeitos do treinamento aeróbio nas alterações cardiorrespiratórias, hemodinâmicas e autonômicas em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise; maior conhecimento em relação ao aumento da variabilidade da frequência cardíaca assim como

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

Fax: (98)2109-1223

E-mail: cep@huufma.br



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
MARANHÃO/HU/UFMA



Continuação do Parecer: 1.450.043

alterações da modulação autonômica, quantificada pelos índices no domínio do tempo, frequência e análise simbólica; melhor compreensão das mudanças nos valores pressóricos e maior estabilidade da pressão arterial ao longo de 24 horas e estabelecendo associações/correlações. Que a implantação do presente estudo de intervenção o programa de exercício físico proposto possa contribuir para o melhor controle da hipertensão arterial, da capacidade funcional, da função cardíaca, e, conseqüentemente, da qualidade de vida.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trabalho relevante, pois pretende avaliar os efeitos do treinamento aeróbio nas alterações cardiorrespiratórias, hemodinâmicas e autonômicas dos pacientes em hemodiálise, além de avaliar o comportamento de biomarcadores, incluindo os inflamatórios. A apresentação dos resultados permitirá maior conhecimento e embasamento para os profissionais da área, permitindo o estabelecimento de rotinas de atividades aeróbicas para portadores de doença renal crônica em hemodiálise, podendo proporcionar melhoria nos desfechos clínicos e qualidade de vida dos pacientes.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O protocolo cumpre com as exigências da Resolução CNS/MS nº 466/12 e suas complementares em relação aos "Termos de apresentação obrigatória": Folha de rosto, Projeto de pesquisa original na íntegra, Orçamento, Cronograma e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), atendendo à Norma Operacional no 001/2013(item 3/ 3.3).

O presente protocolo apresenta ainda Termo de Anuência dos pesquisadores, Declaração de responsabilidade financeira, Termo de compromisso na utilização dos dados, divulgação e publicação dos resultados da pesquisa.

**Recomendações:**

Após o término da pesquisa o CEP-HUUFMA sugere que os resultados do estudo sejam devolvidos aos participantes da pesquisa ou a instituição que autorizou a coleta de dados de forma anonimizada.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O PROTOCOLO atende aos requisitos fundamentais da Resolução CNS/MS nº 466/12 e suas complementares, sendo considerado APROVADO.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O Comitê de Ética em Pesquisa–CEP-HUUFMA, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº.466/2012 e Norma Operacional nº. 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227  
 Bairro: CENTRO CEP: 65.020-070  
 UF: MA Município: SAO LUIS  
 Telefone: (98)2109-1250 Fax: (98)2109-1223 E-mail: cep@huufma.br



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
MARANHÃO/HU/UFMA



Continuação do Parecer: 1.450.043

APROVAÇÃO do projeto de pesquisa proposto.

Eventuais modificações ao protocolo devem ser inseridas à plataforma por meio de emendas de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente após a coleta de dados e ao término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_651601.pdf	01/03/2016 10:22:28		Aceito
Outros	CARTARESPOSTA.docx	01/03/2016 10:22:06	Erika Cristina Ribeiro de Lima Carneiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEREvisado.docx	26/02/2016 15:39:08	Erika Cristina Ribeiro de Lima Carneiro	Aceito
Outros	folharosto2.pdf	28/01/2016 22:15:08	Erika Cristina Ribeiro de Lima Carneiro	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	28/01/2016 22:13:50	Erika Cristina Ribeiro de Lima Carneiro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	parecercomic.pdf	28/01/2016 22:06:14	Erika Cristina Ribeiro de Lima Carneiro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracoes.pdf	28/01/2016 16:01:46	Erika Cristina Ribeiro de Lima Carneiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochurainvestigador.pdf	14/01/2016 13:27:42	Erika Cristina Ribeiro de Lima Carneiro	Aceito
Brochura Pesquisa	COMICdez2015.doc	14/01/2016 13:24:24	Erika Cristina Ribeiro de Lima Carneiro	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

Fax: (98)2109-1223

E-mail: cep@huufma.br



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
MARANHÃO/HU/UFMA



Continuação do Parecer: 1.450.043

Não

SAO LUIS, 14 de Março de 2016

---

**Assinado por:**  
**Rita da Graça Carvalho Frazão Corrêa**  
**(Coordenador)**

## ANEXO C -Artigo submetido

**Experimental Physiology** EP

Manuscript Home Registration and system navigation Information for Authors Journal Policies Peer review process and guidelines Tips Contact Us Logout

Your manuscript has been successfully submitted. Your manuscript tracking number is: EP-RP-2021-089595

Thank you for submitting your manuscript.

You can log in and check the status of your manuscript at any time under Author Tasks.

[Return Home](#) [Go to Manuscript](#)

eJournalPress  
Terms of Service  
Licensed under Patent #US  
7,620,555B1

Copyright © 2021 The Physiological Society

The Physiological Society WILEY

**Experimental Physiology** EP

Manuscript Home Registration and system navigation Information for Authors Journal Policies Peer review process and guidelines Tips Contact Us Logout

<b>Manuscript #</b>	EP-RP-2021-089595
<b>Current Revision #</b>	0
<b>Submission Date</b>	20-Mar-2021 18:25
<b>Current Stage</b>	Under Review
<b>Title</b>	Does aerobic training improve cardiopulmonary conditions and cardiovascular risk factors in hemodialysis patients?
<b>Running Title</b>	Cardiopulmonary and cardiovascular risk factors hemodialysis
<b>Manuscript Type</b>	Research Paper
<b>Special Issue</b>	N/A
<b>Corresponding Author</b>	Ms. Erika Carneiro (Universidade Federal do Maranhão)
<b>Contributing Authors</b>	Ms. Erika Carneiro (corr-auth), Ms. Luana Monteiro Anaísse-Azoubel, Ms. Carlos José Dias, Dr. Darubia Caputo-Sa, Ms. Dyego Brito, Raimunda Sheyla Carneiro Dias, Dr. Elaine Viana Hortegal Furtado, Dr. Joyce Santos Lages, Dr. Magda Carvalho, Ms. Giselle Andrede santos
<b>Abstract</b>	<p>Silva, Dr. Natalino Salgado Filho, Dr. Cristiano Teixeira Mostarda, Dr. Mario Bernardo Filho</p> <p><b>Introduction:</b> Chronic kidney diseases (CKD) confer to patients increase the cardiovascular risk especially in the advanced stages of the disease (patients on hemodialysis and, peritoneal dialysis) contributing to morbidity and mortality. Some strategies such as volume control, treatment of anemia, mineral bone disorders, optimization of hemodialysis, and peritoneal dialysis are utilized to improve cardiovascular complications. In recent years it has been proposed that aerobic exercise in dialysis patients could contribute to the reduction of cardiovascular risk factors. The aim was to evaluate the effects of intradialytic exercises on cardiorespiratory variables including cardiac function, cardiovascular risk factors, and interleukin-6 (IL6) levels. <b>Methods:</b> Thirty-one patients were selected and allocated to the control group (CG-15) and in the exercise group (EG-16). The EG was submitted to aerobic bicycle training for 12 weeks. Laboratory measurements (including IL6), a 6-minute walk test, and an echocardiogram were performed before and after 12 weeks in both groups. <b>Results:</b> After 12 weeks of training, there were improved KtV and LDL cholesterol compared to the control group, there were IL6 levels decreased (<math>p = 0.02</math>), HDL (<math>p = 0.02</math>), and improved of the walk test (<math>p = 0.01</math>) and decrease in pulmonary artery pressure estimated (<math>p = 0.001</math>) by echocardiogram in the trained group. <b>Conclusion:</b> Aerobic training intradialytic improved cardiorespiratory performance, cardiovascular risk factors, and inflammation.</p> <p><b>New findings</b> What is the central question of this study? There are controversies in the literature as to whether aerobic exercise in patients on hemodialysis can improve the cardiorespiratory condition including improvement of inflammation.</p> <p><b>New Findings</b> What are the main finding and their importance? Aerobic physical exercise improves the efficiency of dialysis, the lipid, and inflammation profile in the trained group compared to the untrained group, reinforces the importance of this measure in the modification of cardiovascular risk factors and in the rehabilitation of these patients</p>
<b>Suggested Referees List by Author</b>	Jill Barnes (University of Wisconsin-Madison), James Lang (Iowa State University), Louise Naylor (The University of Western Australia)
<b>Author Referee Suggestions to Exclude</b>	N/A
<b>Key Words</b>	aerobic training, 6 minutes walking test, interleukin 6, hemodialysis
<b>Primary Table of Contents</b>	Renal
<b>Secondary Table of Contents (optional)</b>	Environmental & Exercise
<b>Preprint Server</b>	No
<b>Competing Interest</b>	No competing interest declared
<b>Funding Sources</b>	Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Maranhão: Cristiano Teixeira Mostarda 00358/15; Ministry of Science, Technology and Innovation   Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (National Council for Scientific and Technological Development): Cristiano Teixeira Mostarda 442374/2014-3
<b>Research Governance</b>	ritacarvalho@hotmail.com
<b>Institutional Ethics Committee Approval</b>	Approval from reference
<b>Article Word Count</b>	How many words are in the Article (including references): 4985
<b>Word Count</b>	<b>Reference Count</b> How many references are there in the article?: 58
<b>Dual Publication</b>	No
<b>Manuscript Items</b>	<p>1. Merged File containing manuscript text. Last updated: 03/19/2021 16:39:49 PDF (444KB)</p> <p>a. Article File Last updated: 03/17/2021 17:53:28 PDF (413KB) Source File (PDF) 559KB</p>

## A Case-control Study of Exercise and Kidney Disease: Hemodialysis and Transplantation

### Authors

Antonio Silva-Filho<sup>1,2</sup>, Luana Anaisse Azoubel<sup>3</sup>, Rodrigo França Barroso<sup>4,5</sup>, Erika Carneiro<sup>6</sup>, Carlos Alberto Alves Dias-Filho<sup>1</sup>, Rachel Melo Ribeiro<sup>10</sup>, Alessandra Magalhães Campos Garcia<sup>7</sup>, Carlos José Dias<sup>8</sup>, Bruno Rodrigues<sup>9</sup>, Cristiano Teixeira Mostarda<sup>1,4,7</sup>

### Affiliations

- 1 Universidade Federal do Maranhão, Mestrado em Saúde do Adulto, São Luís, Brazil
- 2 Faculdade Uninassau São Luís, Curso de Bacharelado em Educação Física, São Luís, Brazil
- 3 Universidade Federal do Maranhão, Hospital Universitário Presidente Dutra, São Luís, Brazil
- 4 Universidade Federal do Maranhão, Mestrado em Educação Física, São Luís, Brazil
- 5 Faculdade Pitágoras de São Luís, Curso de Fisioterapia, São Luís, Brazil
- 6 Universidade Federal do Maranhão, Hospital Universitário Presidente Dutra, São Luís, Brazil
- 7 Universidade Federal do Maranhão, Departamento de Educação Física, São Luís, Brazil
- 8 Universidade Federal do Maranhão, Educação Física, Pinheiro, Brazil
- 9 Universidade Estadual de Campinas, Faculty of Physical Education, Campinas, Brazil
- 10 Laboratory of Pharmacology, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Brazil

### Key words

exercise, chronic kidney disease, kidney replacement therapy, heart rate variability

accepted 28.11.2018

### Bibliography

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0810-8583>

Published online: 2019

Int J Sports Med

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0172-4622

### Correspondence

Dr. Cristiano Teixeira Mostarda

Dept de Educação Física, Universidade Federal do Maranhão

Av. dos Portugueses

1966, Cidade Universitaria Dom Delgado

São Luís

65080805 Maranhão

Brazil

Tel.: + 55/989/81435 532, Fax: + 55/989/81435 532

cristiano.mostarda@gmail.com

### ABSTRACT

We aimed to analyze the effect of an exercise training program in autonomic modulation, and exercise tolerance of hemodialysis and kidney-transplanted patients. 4 groups of exercised and non-exercised patients undergoing hemodialysis and kidney-transplanted subjects had their biochemical tests, and heart rate variability evaluations analyzed. Also, sleep quality, anxiety and depression questionnaires were evaluated. Both exercised groups showed improvements in cardiovascular autonomic modulation, biochemical markers, and exercise tolerance after the exercise training program. The exercised kidney-transplanted patients group showed better improvements in cardiovascular autonomic modulation, biochemical markers, and exercise tolerance when compared to the exercised hemodialysis patients group. Both groups showed improvements in sleep quality, anxiety, and depression. The group of kidney-transplanted patients show better results in the cardiovascular autonomic modulation than subjects undergoing hemodialysis. However, the patients undergoing hemodialysis showed improvements in blood pressure, HDL, hemoglobin and phosphorus, changes not observed in the kidney-transplanted group. Exercise is beneficial for both hemodialysis and kidney-transplanted patients groups. However, exercise programs should be focused mainly in improving cardiovascular risk factors in the HD patients.



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

# IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 10, Issue, 10, pp. 41524-41528, October, 2020

<https://doi.org/10.37118/ijdr.20344.10.2020>

RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

## PULMONARY HYPERTENSION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE - EPIDEMIOLOGY, CONSEQUENCES, AND ASSOCIATED FACTORS

Erika C R L Carneiro\*<sup>1</sup>, Luana M A Azoubel<sup>2</sup>, Raimunda S C Dias<sup>3</sup>, Dyego J A Brito<sup>4</sup>, Emanuelle S Sá<sup>4</sup>, Cristiano T Mostarda<sup>5</sup>, Natalino Salgado Filho<sup>6</sup> and Mário Bernardo-Filho<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Nephrologist at the at the Center for Prevention of Kidney Diseases of the University Hospital of the Federal University of Maranhão- Brazil; <sup>2</sup>Physical education professional at the Center for Prevention of Kidney Diseases of the University Hospital of the Federal University of Maranhão- Brazil; <sup>3</sup>Nutritionist at the Center for Prevention of Kidney Diseases of the University Hospital of the Federal University of Maranhão- Brazil; <sup>4</sup>Physiotherapist at the University Hospital of the Federal University of Maranhão- Brazil; <sup>5</sup>Professor at the Department of Physical education of the Federal University of Maranhão- Brazil; <sup>6</sup>Professor at the Department of Medicine I of the Federal University of Maranhão- Brazil; <sup>7</sup>Laboratory of Mechanical Vibrations and Integrative Practices, Department of Biophysics and Biometrics, Institute of Biology Roberto Alcântara Gomes and Polyclinic Américo Piquet Carneiro, University of the State of Rio de Janeiro, RJ, Brazil

### ARTICLE INFO

#### Article History:

Received 14<sup>th</sup> July, 2020

Received in revised form

19<sup>th</sup> August, 2020Accepted 06<sup>th</sup> September, 2020Published online 30<sup>th</sup> October, 2020

#### Key Words:

Pulmonary hypertension; Chronic kidney disease; Hemodialysis.

\*Corresponding author: Erika C R L Carneiro,

### ABSTRACT

Pulmonary hypertension is a prevalent clinical condition in chronic renal patients can be present since the early stages of chronic kidney disease and several studies have correlated pulmonary hypertension with increased morbidity and mortality at different stages of chronic kidney disease, including post-transplantation. In chronic renal patients there are many possible causes because is high prevalence of left ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction and left ventricular dysfunction resulting elevated left atrial pressures that would passively lead eventually pulmonary venous hypertension. Verified in this search a pooled prevalence PH was 36.3+/-10.5% hemodialysis and 20.7+/-8.8% CKD non dialysis. The principals associated factors were progressive with worsening renal function associated or not with cardiac dysfunction, hyperparathyroidism, hypervolemia and vascular calcifications.

Copyright © 2020, Thushara Joy. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Erika C R L Carneiro, Luana M A Azoubel, Raimunda S C Dias, Dyego J A Brito, Emanuelle S Sá, Cristiano T Mostarda, Natalino Salgado Filho and Mário Bernardo-Filho, 2020. "Pulmonary hypertension in chronic kidney disease - epidemiology, consequences, and associated factors". *International Journal of Development Research*, 10, (10), 41524-41528.

### INTRODUCTION

Pulmonary hypertension is a prevalent clinical condition in chronic renal patients. It is a multifactorial disorder that affects patients from the early stages of chronic kidney disease (CKD). Its diagnosis is confirmed by systolic mean arterial pulmonary pressure is higher than 20 mm Hg at rest and pulmonary vascular resistance is greater than or equal to 3 woods units, via catheterization of the right cardiac chambers (Simonneau *et al.* 2019; Calderaro *et al.* 2019). However, echocardiography has been widely used in clinical practice being the best non-invasive screening test for PH (but does not establish a precise definition between different types of PH). Estimates pulmonary artery pressure using the measurements right atrial pressure and tricuspid valve systolic velocity

measurements are classified as follows: normal (< 35 mm Hg); mild (35-43 mm Hg); moderate (45-60 mm Hg); and severe (> 60 mm Hg) (Sise *et al.* 2013; Lentine *et al.* 2017). The identification of elevated pulmonary artery pressure in preclinical heart failure with preserved ejection demonstrates that echocardiography should be routine for these patients already in the early stages of CKD. Several studies have correlated pulmonary hypertension (PH) with increased morbidity and mortality (O'Leary *et al.* 2017; Bolognani *et al.* 2015; Reque *et al.* 2016) at different stages of chronic kidney disease, including post-transplantation (Tang *et al.* 2018). The Jackson Heart Study, performed with chronic renal African Americans, showed that individuals with pulmonary hypertension had more hospital admissions and mortality from heart failure in a period of approximately 7 years. That was a



### Comparison of Baroreflex Response to Acute Sessions of Strength and Aerobic Exercises in Kidney Recipients

Carlos J. Dias<sup>1,2</sup>, Luana Monteiro Anaisse-Azoubel<sup>2,5</sup>, Erika Cristina Ribeiro de Lima Carneiro<sup>5</sup>, Bruno Rodrigues<sup>3</sup>, Antonio Carlos Silva-Filho<sup>1,2</sup>, Maria Claudia Irigoyen, Carlos Alberto Alves Dias-Filho<sup>1,2</sup>, Francisco Navarro<sup>1</sup>, Mário Sevilio Jr<sup>1</sup>, Cristiano T. Mostarda<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal do Maranhão - UFMA, São Luís, Brasil,

<sup>2</sup>Laboratório de Adaptações Cardiovasculares ao Exercício – LACORE, UFMA, São Luís, Brasil, <sup>3</sup>Faculdade de Educação Física, Universidade de Campinas – UNICAMP, Campinas, Brasil,

<sup>4</sup>Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da USP, Chefe do Laboratório de Hipertensão Experimental do InCor - HC-FMUSP, São Paulo, Brasil, <sup>5</sup>Centro de Prevenção de Doenças Renais – CPDR, HUUFMA, São Luís, Brasil

#### ABSTRACT

**Dias CJ, Anaisse-Azoubel LM, Carneiro ECRL, Rodrigues B, Silva-Filho AC, Irigoyen MC, Dias-Filho, Carlos AA, Navarro F, Sevilio Jr M, Mostarda CT.** Comparison of Baroreflex Response to Acute Sessions of Strength and Aerobic Exercises in Kidney Recipients. *JEPonline* 2017;20(5):123-133. This study compared the autonomic modulation and baroreflex sensitivity responses to acute session of aerobic and strength exercises in kidney recipients. Ten (6 men and 4 women) kidney-recipient patients joined the study. All patients were enrolled in a regular exercise program. The same group undertook two different exercise protocols in separate days (strength and aerobic), with baroreflex and autonomic activity evaluations before and 60 min after each session. Both groups showed similar behaviors at rest, but differences were found only after aerobic exercise regarding baroreflex sensitivity. The behavior of the autonomic system was reestablished after aerobic exercise. However, the same finding did not occur with strength exercise. This information is important because autonomic recovery after exercise is an important index for long-term training periodization.

**Key Words:** Baroreflex, Exercise, Kidney Transplantation

## Correlation of sleep quality and cardiac autonomic modulation in hemodialysis patients

Erika Ribeiro Carneiro<sup>1,2</sup>  
 Luana Anaisse Azoubel<sup>1,2</sup>  
 Raímonda Carneiro Dias<sup>1,2</sup>  
 Carlos José Dias<sup>1,2</sup>  
 Emannelle Sousa Sá<sup>1,2</sup>  
 Dyego Araujo Brito<sup>1,2</sup>  
 Natalino Salgado Filho<sup>1,2</sup>  
 Elton Freitas Santos<sup>1,2</sup>  
 José Hermógenes Rocco<sup>3</sup>  
 Cristiano Teseira Mostarda<sup>4</sup>  
 Mario Bernardo Filho<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal do Maranhão, Hemodialysis - São Luís - Maranhão - Brazil.

<sup>2</sup>Universidade Federal do Maranhão, Center for Prevention of Kidney Diseases of the University Hospital - São Luís - Maranhão - Brazil.

<sup>3</sup>Universidade Federal do Maranhão, Physical Education Department - São Luís - Maranhão - Brazil.<sup>4</sup>

<sup>4</sup>Universidade do Estado do Rio de Janeiro UERJ, Laboratory of Mechanical Vibrations and Integrative Practices, Department of Biophysics and Biometrics, - Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - Brazil.

<sup>5</sup>Laboratório de adaptações cardiorespiratórias ao exercício físico (LACE), UFMA - Campus Fátima.

<sup>6</sup>Universidade estadual do Rio de Janeiro - UERJ.

\*Corresponding author:  
 Erika Ribeiro Carneiro  
 E-mail: erikacarneiro0204@gmail.com /  
 erika.30082005@yahoo.com.br

Received: November 5, 2020;  
 Accepted: March 8, 2021

DOI: 10.5935/1984-0063.20200000

Sleep Sci. 2021; Ahead of Print

### ABSTRACT

**Objectives:** Sleep disorders in patients on hemodialysis are frequent, but few studies correlate these disorders with autonomic dysfunction in these patients. This study aimed to verify whether clinical and laboratory variables and heart rate variability are associated with worse sleep quality verified by the Pittsburgh subjective scale in patients on hemodialysis. **Material and Methods:** A cross-sectional study was performed on forty-eight patients. Epidemiological, clinical, and laboratory data were collected. After were performed by recording the heart rate variability and applied Pittsburgh questionnaire, Beck anxiety index (BAI), and Beck depression index (BDI). The global PSQI score >5 indicates that a person is a poor sleeper, the patients were divided according to the scores in the Pittsburgh questionnaire into good and poor sleepers and the differences between all variables were analyzed. **Results:** Forty-eight patients were evaluated and the prevalence of 68.7% (n=33) of poor sleep quality was verified. From the depression and anxiety questionnaires, it was found that only 18.7% (n=9) had criteria for depression. In the analysis of the sympathetic dysfunction parameters, it was found that in the group with good sleep quality in the frequency domain (HF<sub>ms</sub>) and the LF<sub>ms</sub> in the group with worse sleep quality. There was a positive correlation between sleep quality scores the anxiety and depression scores. It is also verified that the variables LF<sub>ms</sub> had a positive correlation with higher scores of quality of sleep and HF<sub>ms</sub> had a negative correlation with the highest scores of quality of sleep. **Conclusion:** In patients undergoing hemodialysis, the poorest quality of sleep is correlated with worse cardiac autonomic modulation as well as higher scores on the depression and anxiety scales.

**Keywords:** Sleep Quality; Hemodialysis; Autonomic Nervous System Diseases.