
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE
HUMANA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO “ATIVIDADE FÍSICA E SAÚDE”

**EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO RESISTIDO NA VARIABILIDADE DA
FREQUÊNCIA CARDÍACA DE PACIENTES EM HEMODIÁLISE.**

**EFFECT OF RESISTANCE TRAINING ON HEART RATE VARIABILITY IN
HEMODIALYSIS PATIENTS**

DANILO YUZO NISHIMOTO

BAURU-SP
2018

EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO RESISTIDO NA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA DE PACIENTES EM HEMODIÁLISE

DANILO YUZO NISHIMOTO

Exame de Defesa de mestrado apresentada a Faculdade de Ciências do Campus de Bauru, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Motricidade.

Orientador: Prof. Dr. Henrique Luiz Monteiro

BAURU-SP

2018

Nishimoto, Danilo Yuzo.

Efeito do exercício resistido na variabilidade da
frequência cardíaca em pacientes em hemodiálise /
Danilo Yuzo Nishimoto, 2018

81 f. : il.

Orientador: Henrique Luiz Monteiro

Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual
Paulista. Faculdade de Ciências, Bauru, 2018

1. Exercício físico. 2. Doença renal crônica. 3.
Modulação autonômica cardíaca. I. Universidade
Estadual Paulista. Faculdade de Ciências Faculdade de
Arquitetura, Artes e Comunicação. II. Título.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE DANILO YUZO NISHIMOTO, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE, DA FACULDADE DE CIÊNCIAS - CÂMPUS DE BAURU.

Aos 26 dias do mês de outubro do ano de 2018, às 09:00 horas, no(a) Anfiteatro da Pós-Graduação da Faculdade de Ciências - UNESP/Bauru, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. HENRIQUE LUIZ MONTEIRO - Orientador(a) do(a) Departamento de Educação Física / Faculdade de Ciências de Bauru - SP, Prof. Dr. LUIZ CARLOS MARQUES VANDERLEI do(a) Departamento de Fisioterapia e Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia / UNESP - Campus de Presidente Prudente - SP, Dr. THIAGO JOSÉ DIONÍSIO do(a) Faculdade de Odontologia de Bauru / Universidade de São Paulo, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de DANILO YUZO NISHIMOTO, intitulada **Efeito do exercício físico resistido na variabilidade da frequência cardíaca de pacientes em hemodiálise**. Após a exposição, o discente foi arguido oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: Aprovado. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.


Prof. Dr. HENRIQUE LUIZ MONTEIRO


Prof. Dr. LUIZ CARLOS MARQUES VANDERLEI


Dr. THIAGO JOSÉ DIONÍSIO

AGRADECIMENTOS

A elaboração deste trabalho não teria sido possível sem a colaboração, estímulo e empenho de diversas pessoas. Gostaria, por este fato, de expressar toda a minha gratidão e apreço a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para que esta tarefa se tornasse uma realidade. A todos quero manifestar os meus sinceros agradecimentos.

Em primeiro lugar Ao Prof. Dr. Henrique Luiz Monteiro pela orientação no trabalho de pesquisa e também nos aspectos além dos acadêmicos.

Aos meus pais Wilson Mitsuji Nishimoto e Lucia Uchiyama Nishimoto e meus irmãos Fernanda Yuri Nishimoto e Bruno Eidi Nishimoto, que sem medir esforços me apoiaram em todas as decisões tomadas, que mesmo com a distância conseguiram estar presentes, que me amam independente do que aconteça, que são meu alicerce e minha força para seguir em frente.

Agradeço os meus amigos de laboratório (LAPE), em especial ao Júlio Mizuno, Jeniffer Zanetti BrandanI, Clara Suemi da Costa Rosa e Ítalo Ribeiro pelo companheirismo e auxílios do dia a dia.

Ao Hospital Estadual de Bauru por permitir a realização do projeto. Aos funcionários do setor de hemodiálise, que me ajudaram muito e tornaram todos os processos mais fáceis. E aos pacientes de aceitaram e contribuíram muito para meu projeto de mestrado.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Motricidade da Unesp de Bauru, aos professores, especialmente aqueles com os quais cursei as disciplinas; aos funcionários da seção de Pós-Graduação, pelos suportes prestados ao longo destes anos. Agradeço também, aos professores e funcionários do departamento de Educação Física, por toda atenção, paciência e dedicação comigo. A CNPq pelo auxílio financeiro, que possibilitou a dedicação total a este projeto.

RESUMO

Essa dissertação consta de três estudos. **Estudo I) Objetivo:** revisar o efeito exercício físico sobre modulação autonômica cardíaca em pacientes com DRC submetidos a hemodiálise por meio de uma revisão sistemática. **Método:** foi utilizado quatro bancos de dados online (Cochrane, Embase, PEDro e Pubmed) para a busca por ensaios clínicos controlados e randomizados com as seguintes palavras ou seus similares combinados: renal dialysis e autonomic modulation e exercise training. A escala de PEDro foi utilizada para avaliar os riscos de viés dos estudos. **Resultados:** devido ao pequeno número de estudos incluídos na revisão não podemos tirar conclusões precisas, porém os resultados mostram indícios de que a realização de exercício mistos (aeróbico + resistido) por pelo menos seis meses e volume de treino de 90 minutos por sessão proporcionam melhora da modulação autonômica cardíaca em pacientes submetidos a hemodiálise. A escala de PEDro avaliou três estudos como qualidade “moderada” e um como “baixa”. **Conclusões:** a prática de exercício físico proporciona benefícios para a modulação autonômica cardíaca em pacientes com DRC submetidos a hemodiálise e que esses benefícios parecem depender do volume e tempo de intervenção. **Estudo II) Objetivo:** analisar o comportamento autonômico, da frequência cardíaca e da pressão arterial durante uma sessão de hemodiálise e verificar se um protocolo de exercício resistido progressivo (ERP) realizado por 12 semanas altera o comportamento dessas variáveis durante a sessão de hemodiálise. **Método:** no segundo estudos os pacientes foram randomizados em dois grupos, exercício (GE) e controle (GC). A intervenção teve duração de 12 semanas, o grupo exercício realizou 11 exercícios, 2 séries de 15-20 repetições, enquanto que o GC foi submetido a um protocolo de exercício de baixa intensidade sem progressão de carga. A modulação autonômica cardíaca, frequência cardíaca e pressão arterial foram analisadas em três momentos distintos da hemodiálise, início, meio e final. As avaliações foram realizadas no início e após 12 semanas. **Resultados:** os resultados mostram que a sessão de hemodiálise proporciona redução dos índices de VFC que representam a atividade parassimpática e aumento da frequência cardíaca. A realização de 12 semanas de ERP não altera o padrão das respostas autonômicas e hemodinâmicas durante a sessão de hemodiálise. **Conclusão:** o protocolo de ERP não altera o comportamento da VFC, frequência cardíaca e pressão arterial durante a sessão de hemodiálise quando comparados o GE com o GC. **Estudo III) Objetivo:** verificar o efeito de 12 semanas de ERP sobre a VFC de repouso e durante a manobra postural ativa (MPA) de pacientes com DRC estágio 5. **Método:** no terceiro estudo os pacientes foram alocados para o GE ou GC, e receberam intervenção com ERP e exercício placebo respectivamente por 12 semanas. A VFC foi o método utilizado para a análise da modulação autonômica no repouso e durante a manobra postural ativa (MPA). **Resultados:** 12 semanas de exercício resistido intradiálítico não proporcionaram melhora da modulação autonômica cardíaca de repouso em pacientes com doença renal crônica e nem durante a MPA. **Conclusão:** 12 semanas de treinamento com exercício resistido não proporciona mudanças significativas na VFC de repouso e nem durante a MPA.

Palavras-chave: Exercício físico. Doente renal crônico. Modulação autonômica cardíaca

ABSTRACT

This dissertation consists of three studies. **Study I) Objective:** to correct the physical effect on autonomic modulation in patients with CKD with hemodialysis through a systematic review. **Method:** based on online databases (Cochrane, Embase, PEDro and Pubmed) for renal dialysis and autonomic modulation and physical training. A PEDro scale was used to assess the bias risks of the studies. **Results:** Due to the number of studies included in the analysis, they were not comparable to the precisions, however the results show that the results of a series of mixed exercises (aerobic + resistance) for one and six months and training volume of 90 minutes per of autonomic modulation from patients undergoing hemodialysis. The PEDro scale evaluated the quality of "moderate" and one as "low". **Conclusions:** a practice of physical exercise provides benefits for an autonomic modulation in patients with CKD undergoing hemodialysis and with the lower autonomy of the volume and time of intervention. **Study II) Objective:** to analyze the autonomic performance, heart rate and blood pressure during the hemodialysis session and to verify if there is a progressive resistance exercise (PRA) protocol performed during a hemodialysis session. **Method:** In the second studies in the randomized in two groups, process. (GE) and control (GC). The class lasted for 12 weeks, the exercise had 11 exercises, 2 sets of 15-20 repetitions, while the CG was submitted to a low intensity exercise protocol with no progression of load. Cardiac autonomic modulation, heart rate and arterial pressure were analyzed at three different stages of hemodialysis, beginning, middle and end. The words were taken at the beginning and after 12 weeks. **Results:** Results of the results showed that the hemodialysis session showed a rise in HRV indices representing a parasympathetic activity and an increase in heart rate. Performing 12 weeks of ERP does not alter the pattern of autonomic and hemodynamic responses during a hemodialysis session. **Conclusion:** the ERP protocol does not have the same behavior as HRV, cardiac time and blood pressure during a hemodialysis session when compared with the EG with GC. **Study III) Objective:** To verify the effect of 12 weeks of ERP on the HRV at rest and during the active postural maneuver (MPA) of patients with stage 5 CKD. **Method:** in the third study the patients were allocated to the EG or GC and received intervention with ERP and placebo exercise respectively for 12 weeks. HRV was the method used for the analysis of autonomic modulation at rest and during active postural maneuver (MPA). **Results:** 12 weeks of intradialytic resistance exercise did not provide improvement of autonomic cardiac resting modulation in patients with chronic renal disease or during MPA. **Conclusion:** 12 weeks of resistance exercise training does not provide significant changes in HRV at rest or during MPA

Keywords: Physical exercise. Chronic kidney disease. Cardiac autonomic modulation

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estratégia de busca	23
Tabela 2. Características gerais dos ensaios clínicos	26
Tabela 3. Principais resultados e conclusões dos estudos inclusos na revisão sistemática	28
Tabela 4. Risco de viés dos estudos incluídos (PEDro)	29
Tabela 5. Características básicas e variáveis clínicas	45
Tabela 6. Valores de variabilidade da frequência cardíaca e variáveis hemodinâmicas ao longo do tratamento de hemodiálise antes e após 12 semanas de treinamento.	47
Tabela 7. Características básicas e variáveis químicas.....	62
Tabela 8. Respostas cardiovasculares durante a manobra postural ativa e antes e após 12 semanas de intervenção	65

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Trecho de uma série eletrocardiográfica representando a onda QRS e o valor de cada intervalo entre uma onda R e a seguinte em milissegundos.	13
Figura 2. Processo de seleção dos estudos.....	25
Figura 3. Exercícios realizados no protocolo proposto..	41
Figura 4. Exercícios realizados pelo grupo controle.	42
Figura 5. Fluxograma dos participantes	44
Figura 6. Comportamento da variabilidade da frequência cardíaca e variáveis hemodinâmicas ao longo da sessão de hemodiálise..	48
Figura 7. Fluxograma dos participantes	61
Figura 8. Valores dos índices de variabilidade da frequência cardíaca antes e após intervenção de 12 semanas.....	64

Sumário

CAPÍTULO 1	11
INTRODUÇÃO GERAL E OBJETIVOS	11
1.1 Introdução	12
1.2 Justificativa.....	17
1.2 Objetivos	18
CAPÍTULO 2 – REVISÃO SISTEMÁTICA	19
EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA SUBMETIDOS A HEMODIÁLISE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA	19
2.1 Resumo	20
2.2 Abstract	21
2.3 Introdução	22
2.4 Método	22
2.4.1Estratégia de busca	22
2.4.2 Critérios de elegibilidade.....	23
2.4.3 Extração de dados	23
2.4.4 Risco de viés	24
2.5 Resultados	24
2.5.1 Descrição dos estudos incluídos.....	24
2.5.2 Efeito do exercício físico sobre a VFC	27
2.5.3 Avaliação de qualidade	29
2.6 Discussão	30
CAPÍTULO 3 – INTERVENÇÃO 1	33
12 SEMANAS DE EXERCÍCIO RESISTIDO PROGRESSIVO NÃO ALTERA O COMPORTAMENTO DA MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA, FREQUÊNCIA CARDÍACA E PRESSÃO ARTERIAL DURANTE A SESSÃO DE HEMODIÁLISE	33
3.1 Resumo	34
3.2 Abstract	35
3.3 Introdução	36
3.4 Métodos.....	37
3.4.1 Avaliações	38
3.4.1.1 Características pessoais.....	38
3.4.1.2 Modulação autonômica cardíaca e pressão arterial.....	38
3.4.2 Intervenção	39
3.4.3 Análise estatística	42

3.5 Resultados	43
Elegibilidade	44
Follow-Up	44
Alocação.....	44
Análise.....	44
3.6 Discussão	49
CAPÍTULO 4 – ESTUDO 2	52
EFEITO DE 12 SEMANAS DE EXERCÍCIOS RESISTIDOS SOBRE A MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E CONTROLADO..	52
4.1 Resumo	53
4.2 Abstract	54
4.3 Introdução	55
4.4 Método	56
4.4.1 População	56
4.4.2 Avaliações	57
4.4.2.1 Características pessoais.....	57
4.4.2.2 Modulação autonômica cardíaca	57
4.4.3 Intervenção	58
4.4.4 Análise estatística.....	59
4.5 Resultados	60
Elegibilidade	61
Follow-Up	61
Alocação.....	61
Análise.....	61
4.5.1 Modulação autonômica cardíaca	63
Discussão	66
CAPÍTULO 5	69
SÍNTESE DOS RESULTADOS.....	69
REFERÊNCIAS.....	71
ANEXOS	76

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO GERAL E OBJETIVOS

1.1 Introdução

Os rins têm como função básica filtrar o sangue, reabsorver o que é necessário e excretar o que não é. Possuem papel fundamental na regulação de eletrólitos, manutenção do equilíbrio ácido-base, regulação da pressão arterial, e produção de hormônios, incluindo calcitriol (metabólito ativo da vitamina D), eritropoietina (envolvida na produção de células sanguíneas) e renina (controle da pressão arterial) (WANG; GARRETT, 2017).

Estudo recente mostrou que a doença renal (estágio 1-5) acomete cerca de 13,4% da população adulta em todo o mundo (HILL et al., 2016). No Brasil, em 2016, foram notificados 122.825 pacientes em tratamento dialítico, ou seja, estágio 5. Incremento anual do número de doentes vem sendo observado com o passar dos anos, de 2011 a 2016 surgiram 31,5 mil novos casos, o que representa aumento de 6,5%. Dentre as principais causas da doença renal destacam-se a hipertensão (34%), diabetes (30%), glomerulonefrite crônica (9%) e rins policísticos (4%) (SESSO et al., 2017).

A doença renal crônica (DRC) é definida como a perda progressiva e irreversível da função renal. Segundo o *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)* a doença renal pode ser classificada em cinco estágio. Para a classificação é utilizada a taxa de filtração glomerular (TFG): estágio 1) TFG > 90 (ml/min/1,73m²); estágio 2) TFG entre 89 - 60 (ml/min/1,73m²); estágio 3) TFG entre 59 – 30 (ml/min/1,73m²); estágio 4) TFG entre 29 -15 (ml/min/1,73m²); e estágio 5) < 15 (ml/min/1,73m²). O quinto e último estágio ou fase terminal da insuficiência renal crônica é quando o paciente tem como única opção de tratamento a terapia renal substitutiva (hemodiálise, dialise peritoneal e transplante renal), sendo a hemodiálise a mais comum. Estima-se que aproximadamente 92,1% dos pacientes são tratados com hemodiálise (SESSO et al., 2017).

Apesar dos avanços nos tratamentos de diálise assegurem maior sobrevida aos pacientes, o número de óbitos ainda é muito elevado. Estima-se que em 2016, no Brasil, 22.337 pacientes foram a óbito, correspondendo a uma taxa de 18,2% da população brasileira em tratamento (SESSO et al., 2017). As complicações cardiovasculares são as principais causas de óbito na DRC, sendo

responsável por até 50% dos casos (GANSEVOORT et al., 2013; RANPURIA et al., 2008).

Pacientes com DRC apresentam alta prevalência de doenças cardiovasculares, por conta dos fatores de risco tradicionais e incrementados pelos atribuídos da doença urêmica (SALMAN, 2015). Dentre estes a disfunção autonômica parece exercer papel primordial, e pode ser analisada pelo comportamento da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) (RANPURIA et al., 2008). Essa disfunção na DRC é definida como o aumento da atividade simpática e redução da atividade parassimpática, provocando desequilíbrio simpato-vagal, que é fortemente associado à ocorrência de mortalidade por doenças cardíacas e não cardíacas (CHIANG et al., 2016; RUBINGER; BACKENROTH; SAPOZNIKOV, 2013).

A análise da VFC baseia-se na medida da atividade elétrica do coração a partir dos sinais do eletrocardiograma, gerando sinais biomédicos, conhecidos por tacograma ou série RR. Um intervalo R-R (iRR) mede o tempo (em milissegundos) entre dois picos do complexo QRS consecutivos, o qual representa a despolarização dos ventrículos (VANDERLEI et al., 2009) (Figura 1). Alterações nos padrões da VFC estão associadas a agravos na saúde do paciente (AUBERT et al., 2003). Isto é possível porque as análises da VFC estão relacionadas às influências do sistema nervoso autonômico (SNA) sobre o coração, oferecendo informações sobre esse sistema.

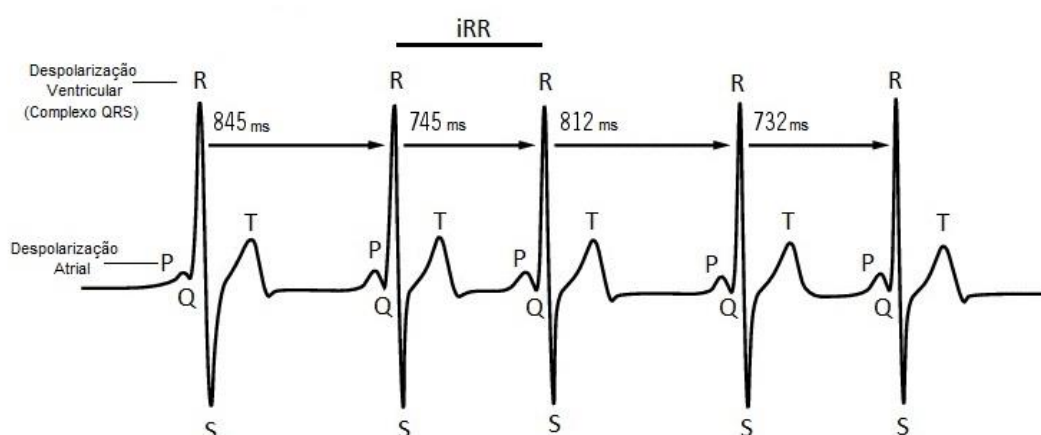


Figura 1.. Trecho de uma série eletrocardiográfica representando a onda QRS e o valor de cada intervalo entre uma onda R e a seguinte em milissegundos.

As análises da VFC podem ser realizadas por métodos lineares (no domínio do tempo e da frequência) e métodos não lineares, de acordo com a *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (TASK FORCE, 1996)*. Os principais índices no domínio do tempo são: a) RR - média de todos os iRR de um período de tempo; b) SDNN (*Standard deviation of all normal-normal RR interval*) - Desvio padrão de todos os iRR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em ms; c) rMSSD (*root mean square of successive differences*) - É a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em ms; d) pNN50 (*percent of normal-normal RR interval whose difference exceeds 50 ms*) - Porcentagem dos iRR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms.

No domínio da frequência: a) componente de alta frequência (*High Frequency - HF*), com variação de 0,15 a 0,4Hz, que corresponde à modulação respiratória e é um indicador da atuação do nervo vago sobre o coração; b) componente de baixa frequência (*Low Frequency - LF*), com variação entre 0,04 e 0,15Hz, é decorrente da ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração, refletindo assim a atividade global; c) componentes de muito baixa frequência (*Very Low Frequency - VLF*) e ultrabaixa frequência (*Ultra Low Frequency - ULF*), variação menor que 0,04 Hz - Índices menos utilizados cuja explicação fisiológica não está bem estabelecida e pode estar relacionada ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, à termorregulação e ao tônus vasomotor periférico (*TASK FORCE, 1996*).

As sessões de hemodiálise são conhecidas por proporcionar grandes efeitos colaterais graves, como a queda da pressão arterial (PA) a mais recorrente, porque atinge até 35% dos pacientes (CHANG et al., 2016; RUBINGER et al., 2004). As principais causas de hipotensão durante a sessão de hemodiálise estão relacionadas com a hipovolemia, induzida pela ultrafiltração e respostas inadequadas dos mecanismos compensatórios, sendo o mal funcionamento do sistema nervoso autônomo (SNA) um dos mais importantes (HUANG et al., 2017). A hipotensão intradialítica é definida como a redução de mais de 20 mmHg para a pressão arterial sistólica e/ou 10 mmHg para a pressão arterial média (*"K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients", 2005*).

Em relação ao comportamento da VFC, durante as sessões normais, pode-se observar aumento do componente global, representado pelo LF e diminuição do componente parassimpático, representado pelo HF. Por outro lado, nas sessões em que ocorre hipotensão arterial, observa-se diminuição de LF e aumento de HF (BENEDITO SILVA et al., 2015).

A redução abrupta da PA pode ser causada pelo reflexo de *Bezold-Jarisch* (RBJ), esse reflexo, proporciona retirada do sistema simpático, bradicardia, vasodilatação e hipotensão súbita. Este quadro ocorre quando há redução significativa do retorno venoso. O RBJ é tipicamente precedido por uma fase de ativação simpática compensatória (taquicardia, vasoconstrição, pressão arterial relativamente preservada) e protege o coração contra a isquemia durante hipovolemia grave, reduzindo sua carga de trabalho (BARNAS; BOER; KOOMANS, 1999; RUBINGER; BACKENROTH; SAPOZNIKOV, 2013).

Nos últimos anos, pesquisas utilizando o treinamento físico para atenuar os efeitos colaterais da DRC tem ganhado força. Os resultados têm mostrado ganho de força e hipertrofia muscular, aumento da massa óssea, melhora da qualidade de vida e prevenção do quadro de depressão associado à DRC (CARLETTI et al., 2017; CHAN et al., 2016; CHEN et al., 2010b; JOHANSEN et al., 2003; KOUIDI et al., 2010; ROSA et al., 2018). Apesar do crescente interesse em estudar os efeitos do treinamento físico nos pacientes em hemodiálise, foram poucas as pesquisas que focaram no comportamento do SNA. Esse sistema é um dos principais influenciadores para o avanço das doenças cardiovasculares, principal causa de morte nessa população.

Na literatura técnica pertinente, foram encontrados três ensaios clínicos randomizados e controlados que avaliaram o efeito de um protocolo de exercício misto (aeróbio + resistido) com DRC (DELIGIANNIS; KOUIDI; TOURKANTONIS, 1999; KOUIDI et al., 2010; KOUIDI; GREKAS; DELIGIANNIS, 2009) e um que avaliou o efeito do exercício aeróbio isolado sobre a modulação autonômica cardíaca (REBOREDO et al., 2010), sendo o único estudo a não encontrar influência significativa do exercício sobre a modulação autonômica cardíaca (REBOREDO et al., 2010), enquanto os demais estudos verificaram efeito positivo do exercício físico sobre a VFC. Os resultados indicaram aumento da atividade parassimpática de repouso, representada pelo aumento do índice pNN50 e aumento da atividade global, representada por SDNN e LF/HF

(DELIGIANNIS; KOUIDI; TOURKANTONIS, 1999; KOUIDI et al., 2010; KOUIDI; GREKAS; DELIGIANNIS, 2009).

Nos últimos anos tem crescido o interesse pela realização de protocolos de exercícios resistido nessa população, sobretudo pela expectativa de combater os efeitos colaterais proporcionados pela DRC. Os resultados encontrados têm sido animadores, pode-se observar que esse tipo de intervenção proporciona aumento da massa muscular, densidade mineral óssea e aptidão física, por outro lado, não foi encontrado nenhum estudo que verificou o efeito desse tipo de intervenção sobre a modulação autonômica cardíaca.

1.2. Justificativa.

Considerando que as doenças cardiovasculares são as principais causas de óbito na população renal crônica estágio 5, e que o mal funcionamento do SNA, característica dessa população, está altamente relacionada com a ocorrência de óbitos por agravos cardiovasculares(SALMAN, 2015), intervenções com o objetivo de proporcionar melhora desse sistema precisam ser melhor investigadas.

De acordo com a literatura, nossa hipótese é de que o treinamento com exercícios resistidos progressivos proporcione melhora da modulação autonômica cardíaca em pacientes submetidos ao tratamento de hemodiálise, pois essa população apresenta disfunção do sistema autonômico, e uma meta análise realizada recentemente, identificou que o treinamento resistido proporciona benefícios autonômicos para populações acometidas pela disfunção autonômica (BHATI et al., 2018).

1.2 Objetivos

- 1) Avaliar, por meio de revisão sistemática, o efeito do exercício físico sobre a modulação autonômica cardíaca em pacientes com doença renal crônica submetidos a hemodiálise.
- 2) Investigar o comportamento da modulação autonômica, pressão arterial e frequência cardíaca durante a sessão de hemodiálise e verificar se o treinamento resistido progressivo isolado por 12 semanas é uma prática segura do ponto de vista autonômico e hemodinâmico.
- 3) Avaliar o efeito e 12 semanas de treinamento resistido progressivo sobre a VFC de repouso e durante a manobra postural ativa (MPA) em pacientes submetidos a hemodiálise.

CAPÍTULO 2 – REVISÃO SISTEMÁTICA

**EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A VARIABILIDADE DA
FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL
CRÔNICA SUBMETIDOS A HEMODIÁLISE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

2.1 Resumo

Introdução: o doente renal crônico (DRC) é caracterizado por apresentar disfunção do sistema nervoso autonômico. A prática regular e orientada de exercícios físicos pode proporcionar melhora da função autonômica na população em geral, porém, em DRC esses benefícios ainda não estão bem descritos na literatura. **Objetivo:** verificar o estado atual do efeito do exercício físico sobre a modulação autonômica cardíaca em pacientes com DRC submetidos a hemodiálise. **Método:** dois revisores independentes selecionaram os estudos e avaliaram a qualidade e os dados. Os bancos de dados Cochrane, Embase, PEDro e Pubmed foram pesquisados desde seus primeiros registros até Junho de 2018. Critérios de elegibilidade para a seleção dos estudos foram: ensaios clínicos randomizados que compararam o efeito do exercício físico aplicada em pacientes com doença renal crônica submetidos a hemodiálise em relação a variabilidade da frequência cardíaca com um grupo controle. Todos os tipos de exercício, independentemente do tipo, intensidade, frequência, duração ou local (intradialítico ou interdialítico) foram elegíveis. **Resultados:** quatro estudos preencheram os critérios de elegibilidade, em relação ao risco de viés dos estudos, na escala de PEDro, três apresentaram qualidade moderada e apenas uma baixa qualidade. Três estudos encontraram melhora da modulação autonômica cardíaca ao final da intervenção com exercício, com aumento de SDNN, pNN50 e LF/HF, apenas um estudo não encontrou diferença estatística entre os grupos ao final do protocolo de exercício. **Conclusões:** protocolo misto, com maior volume de treinamento e maior tempo de intervenção parecem ser mais eficientes para proporcionar benefícios na modulação autonômica cardíaca em pacientes em hemodiálise.

Palavras-chaves: insuficiência renal crônica, exercício físico, modulação autonômica cardíaca.

2.2 Abstract

Introduction: chronic renal disease (CKD) is characterized by dysfunction of the autonomic nervous system. Regular and guided practice of physical exercise may improve autonomic function in the general population, but in CKD these benefits are still not well described in the literature. **Objective:** to verify the current state of the effect of physical exercise on the autonomic cardiac modulation in patients with CKD undergoing hemodialysis. **Method:** Two independent reviewers selected studies and assessed quality and data. The databases Cochrane, Embase, PEDro and Pubmed were searched from their early records by June 2018. Eligibility criteria for selecting studies were randomized controlled trials that compared the effect of exercise applied to patients with chronic renal failure hemodialysis in relation to heart rate variability with a control group. All types of exercise, regardless of type, intensity, frequency, duration or location (intradialytic or interdialytic) were eligible. **Results:** Four studies met the eligibility criteria in relation to the risk of bias of the studies, the PEDro scale, three had moderate quality and only a low quality. Three studies found improvement of cardiac autonomic modulation at the end of intervention with exercise, an increase of SDNN, pNN50 and LF / HF, only one study found no statistical difference between the groups at the end of the exercise protocol. **Conclusions:** mixed protocol with higher training volume and increased intervention time appear to be more efficient to provide benefits in the cardiac autonomic modulation in hemodialysis patients.

Keywords: chronic renal failure; physical exercise; cardiac autonomic modulation

2.3 Introdução

O paciente com DRC é caracterizado por apresentar disfunção do sistema nervoso autonômico cardíaco, o que contribui em partes, para o elevado número de óbitos por motivos cardiovasculares nessa população, que é três vezes maior do que na população em geral. Nesses pacientes a disfunção autonômica é caracterizada pelo aumento da atividade simpática e redução da atividade parassimpática, gerando um desequilíbrio simpático-vagal (CHIANG et al., 2016; RANPURIA et al., 2008) (RUBINGER; BACKENROTH; SAPOZNIKOV, 2013) .

A VFC é uma avaliação não invasiva das flutuações dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos que fornece informações sobre a influência da modulação simpática e parassimpática sobre o nodo sinoatrial (AUBERT; SEPS; BECKERS, 2003; “Guidelines Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use”, 1996; VANDERLEI et al., 2009).

A prática de exercício físico tem se mostrado uma importante estratégia para proporcionar melhora da VFC em indivíduos saudáveis e não saudáveis, o que contribui para a redução dos riscos de óbitos por motivos cardiovasculares (CARUSO et al., 2015; SELIG et al., 2004; VOULGARIS et al., 2013).

A literatura apresenta que a prática de exercício físico proporciona melhora da condição física e qualidade de vida, bem como benefícios cardiovasculares aos pacientes com DRC (BARCELLOS et al., 2015), porém, pouco tem se falado do efeito do exercício na modulação autonômica cardíaca dessa população. Assim, o objetivo da presente revisão foi analisar o efeito do treinamento físico sobre a modulação autonômica cardíaca em DRC submetidos à hemodiálise.

2.4 Método

2.4.1 Estratégia de busca

Quatro bases de dados (Cochrane, Embase, PEDro e Pubmed) foram utilizadas para localizar os ensaios clínicos randomizados. A pesquisa de busca foi realizada em Junho de 2018. A estratégia de busca está descrita na tabela 1. A lista de referência dos estudos incluídos também foi examinada.

Tabela 1. Estratégia de busca

-
1. “renal dialysis” OR “hemodialysis” OR “dialysis” OR “renal replacement therapy” OR “chronic kidney disease” OR “renal failure”
 2. “autonomic modulation” OR “heart rate variability” OR “sympathetic hyperactivity” OR “cardiac autonomic modulation” OR “autonomic dysfunction”
 3. 1 and 2
 4. “exercise training” OR “resistance training” OR “aerobic training” OR “physical exercise”
 5. 3 and 4
-

2.4.2 Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão foram: 1) ensaios clínicos controlados e randomizados com pacientes em hemodiálise; 2) treinamento com duração de pelo menos oito semanas; 3) somente artigos redigidos em inglês ou português. Estudos de revisão, meta análise, resumos e realizados com animais foram excluídos da amostra.

Todos os tipos de exercício (aeróbio, resistido ou treinamento combinado) e treinamento realizados durante a hemodiálise ou nos dias sem hemodiálise foram considerados. Grupos controle foram definidos como cuidados habituais sem exercício e cuidados habituais com exercício placebo.

2.4.3 Extração de dados

Dois pesquisadores independentes (DYN e CSCR) fizeram a busca nas bases de dados eletrônicas citadas anteriormente e após a aplicação dos critérios de elegibilidade, extraíram dados sobre a origem do estudo, tamanho da amostra, características dos participantes (idade e sexo), método utilizado para avaliar a modulação autonômica cardíaca, característica do protocolo de exercício (tipo, frequência, tempo de intervenção, volume de exercício e intensidade), critérios de inclusão e exclusão, resultados e conclusões dos estudos. Quando houve discrepância entre os revisores, um terceiro (HLM) foi consultado.

2.4.4 Risco de viés

Dois revisores (DYN e CSCR) independentes avaliaram o risco de viés dos estudos com a escala PEDro. Essa avaliação consiste em um questionário com onze perguntas a respeito do delineamento metodológico e pontua os estudos de um a dez, porque a questão um não é contabilizada na pontuação final. O detalhamento de como é realizada a avaliação metodológica com a escala PEDro está em anexo C.

2.5 Resultados

2.5.1 Descrição dos estudos incluídos

Após a remoção de textos duplicados e triagem de títulos e resumos, a estratégia identificou seis artigos potencialmente elegíveis, dois foram excluídos por apresentarem somente resumo, de tal forma que, quatro ensaios clínicos foram incluídos na presente revisão (Figura 2). Três estudos foram realizados na Grécia (DELIGIANNIS; KOUIDI; TOURKANTONIS, 1999; KOUIDI et al., 2010; KOUIDI; GREKAS; DELIGIANNIS, 2009) e um estudo no Brasil (REBOREDO et al., 2010). O universo de 185 pacientes foi incluído na revisão sistemática. Todas as investigações foram compostas por homens e mulheres com mais de 18 anos. Os principais critérios de exclusão foram: diabetes mellitus, doenças cardiovasculares graves e contraindicação à prática de exercício físico. As características dos estudos incluídos são descritos na tabela 2.

Em relação ao protocolo de treinamento, três estudos realizaram a intervenção durante a hemodiálise (exercício intradialítico) (DELIGIANNIS; KOUIDI; TOURKANTONIS, 1999; KOUIDI et al., 2010; KOUIDI; GREKAS; DELIGIANNIS, 2009; REBOREDO et al., 2010), um aplicou o exercício no dia de não diálise (exercício interdialítico) (DELIGIANNIS; KOUIDI; TOURKANTONIS, 1999). Três investigações prescreveram treinamento misto (aeróbico + resistido) (DELIGIANNIS; KOUIDI; TOURKANTONIS, 1999; KOUIDI et al., 2010; KOUIDI; GREKAS; DELIGIANNIS, 2009) enquanto um prescreveu treinamento aeróbio isolado (REBOREDO et al., 2010). O período de intervenção variou de três meses (REBOREDO et al., 2010) a doze meses (KOUIDI; GREKAS; DELIGIANNIS, 2009). Em relação ao grupo controle, todos os estudos mantiveram os pacientes com os cuidados habituais.

Para a avaliação da VFC, três estudos utilizaram Holter 24h (DELIGIANNIS; KOUIDI; TOURKANTONIS, 1999; KOUIDI et al., 2010; KOUIDI; GREKAS; DELIGIANNIS), e um utilizou cardiofrequencímetro (REBOREDO et al., 2010).

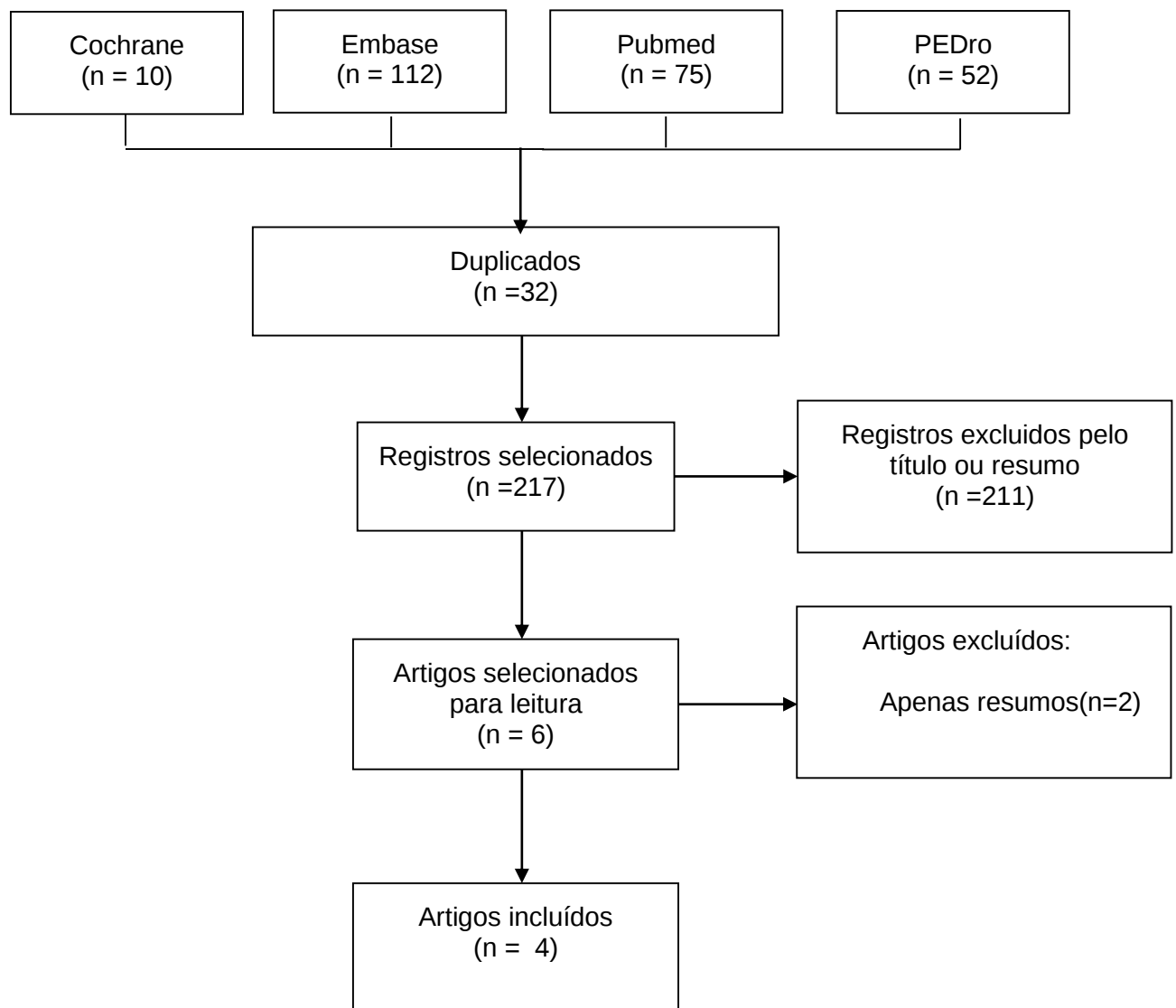


Figura 2. Processo de seleção dos estudos

Tabela 2. Características gerais dos ensaios clínicos

	Grupo (homem/mulher), idade	Intervenção	Variáveis
Deligiannis et al. (1999)	GE = 30 (17/13) GC = 30 (15/15) GE = 48 ± 12 anos GC = 48 ± 11 anos	Protocolo interdialítico: 3 a 4x por semana; cada sessão teve 90 minutos, que foram divididos em: 10 minutos de aquecimento (andar de bicicleta ou a pé), 50 minutos de exercícios aeróbicos (ginástica, step, natação ou jogo de bola), 20 minutos de alongamento e programa de treinamento resistido leve e 10 minutos de volta a calma; Intensidade: 60% a 70% da FC máxima. Controle: tratamento habitual. Tempo de intervenção: seis meses	Mean RR SDNN
Kouidi et al. (2009)	GE = 30 (18/12) GC = 29 (16/13) GE = 54,6 ± 8,9 anos GC = 53,2 ± 6,1 anos	Protocolo intradialítico: 3x por semana; foi realizado em cicloergômetro. Cada sessão durou em média de 60-90 minutos e foi dividida em: cinco minutos de aquecimento, até 60 minutos de treinamento aeróbico, 20 minutos de fortalecimento e cinco minutos de volta a calma. Intensidade: 11 a 13 da escala de percepção de esforço de 6 a 20 Controle: tratamento habitual Tempo de intervenção: 12 meses	SDNN Mean RR LF/HF
Kouidi et al. (2010)	GE = 24 (14/10) GC = 20 (12/8) GE = 46,3 ± 11,2 anos GC = 45,8 ± 10,9 anos	Protocolo intradialítico: 3x por semana; foi realizado em cicloergômetro. Cada sessão durou em média de 90 minutos e foi dividido em: 10 minutos de aquecimento, 40 minutos de treinamento aeróbico, 30 minutos de fortalecimento e flexibilidade e 10 minutos de volta a calma. Intensidade: 11 a 13 da escala de percepção de esforço de 6 a 20 Controle: tratamento habitual. Tempo de intervenção: 10 meses.	SDNN RMSSD pNN50 LF/HF
Reboredo et al. (2010)	GE = 11 (4/7) GC = 11 (4/7) GE = 49,6 ± 10,6 anos GC = 43,5 ± 12,8 anos	Protocolo intradialítico: 3x por semana; foi realizado em cicloergômetro. Cada sessão tinha durou em média 48 minutos e foi dividido em: 10 minutos de aquecimento, 35 minutos de treinamento aeróbico e um a três minutos de volta a calma. Intensidade: 4 a 6 da escala de percepção de esforço de 0 a 10 Controle: tratamento habitual. Tempo de intervenção: 3 meses.	SDNN RMSSD pNN50 LF(ms ²) HF(ms ²) LF/HF

Nota: GE: grupo exercício; GC: grupo controle; Mean RR: média de intervalos RR; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo; LF/HF: razão baixa e alta frequência; RMSSD: raiz quadrada da média do somatório dos quadrados das diferenças entre intervalos NN; pNN50: porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms; LF: baixa frequência; HF: alta frequência.

2.5.2 Efeito do exercício físico sobre a VFC

Os resultados relacionados a VFC e as conclusões estão presentes na Tabela 3. Dos quatro estudos incluídos na presente revisão sistemática, três encontraram efeitos benéficos do exercício misto para a modulação autonômica cardíaca (DELIGIANNIS; KOUIDI; TOURKANTONIS, 1999; KOUIDI et al., 2010; KOUIDI; GREKAS; DELIGIANNIS, 2009) e apenas um não encontrou alterações significativas após intervenção com exercício aeróbio (REBOREDO et al., 2010).

Deligiannis et al. (1999) observaram que os índices de VFC que representam a modulação global estavam aumentados ao final do programa de exercício quando comparado GE vs GC, iRR ($0,82 \pm 0,10$ vs $0,77 \pm 0,008$; $p < 0,05$) e de SDNN ($0,13 \pm 0,04$ vs $0,11 \pm 0,02$; $p < 0,005$). Kouidi et al. (2009) observaram que a atividade global estava significativamente aumentada no GE quando comparado ao GC após o fim da intervenção [SDNN ($114,3 \pm 11,2$ vs $99,2 \pm 23,1$; $p < 0,001$) e LF/HF ($2,3 \pm 0,4$ vs $1,9 \pm 0,6$; $p < 0,001$)]. Kouidi et al. (2010) quando compararam os índices de VFC após a intervenção com exercício, verificaram que índices que representam a atividade global estavam aumentadas no GE [SDNN ($164,47 \pm 27,84$ vs $95,90 \pm 26,10$; $p < 0,001$) e LF/HF ($1,63 \pm 0,34$ vs $1,40 \pm 0,35$; $p < 0,001$)], também observou que índice que representa a atividade vagal estava significativamente maior no GE ao final da intervenção quando comparado os valores do GC [pNN50 ($4,15 \pm 0,87$ vs $2,96 \pm 0,88$; $p < 0,001$)].

Reboredo et al. (2010), não encontraram nenhuma diferenças significativas entre grupos (GE vs GC) ao final da intervenção para nenhum índice de VFC analisado no domínio do tempo: SDNN ($32,6 \pm 9,7$ vs $40,4 \pm 12,7$), RMSSD ($21,4 \pm 9,7$ vs $24 \pm 6,9$), pNN50 [(1 (8) vs 4 (7))] e da frequência: LF ($302,1 \pm 191,5$ vs $416,7 \pm 305,8$), HF [81,4 (58,3) vs 108,2 (90,1) e LF/HF [4 (3,4) vs 3,3 (2,1)].

Tabela 3. Principais resultados e conclusões dos estudos inclusos na revisão sistemática

	Resultados	Conclusões
Deligiannis et al. (1999)	iRR: $0,82 \pm 0,10$ vs $0,77 \pm 0,008$; $p < 0,05$; SDNN: $0,13 \pm 0,04$ vs $0,11 \pm 0,02$; $p < 0,05$	O treinamento com intervenção de exercício misto e intervenção prolongada de intensidade moderada aumentou significativamente os valores globais de VFC em pacientes submetidos a hemodiálise.
Kouidi et al. (2009)	SDNN: $114,3 \pm 11,2$ vs $99,2 \pm 23,1$; $p < 0,001$ LF/HF $2,3 \pm 0,4$ vs $1,9 \pm 0,6$; $p < 0,001$	12 meses de intervenção com exercício misto proporcionou aumento dos índices de VFC relacionados a atividade global da modulação autonômica cardíaca em pacientes com doença renal crônica submetidos a hemodiálise.
Kouidi et al. (2010)	SDNN: $164,47 \pm 27,84$ vs $95,90 \pm 26,10$; $p < 0,001$; pNN50: $4,15 \pm 0,87$ vs $2,96 \pm 0,88$; $p < 0,001$; LF/HF: $1,63 \pm 0,34$ vs $1,40 \pm 0,35$; $p < 0,001$	O treinamento com exercício misto proporcionou alterações significativas no sistema nervoso autonômico cardíaco, observado pelo aumento da atividade vagal e global.
Reboredo et al. (2010)	SDNN: $32,6 \pm 9,7$ vs $40,4 \pm 12,7$; RMSSD: $21,4 \pm 9,7$ vs $24 \pm 6,9$; pNN50: 1 (8) vs 4 (7); LF: $302,1 \pm 191,5$ vs $416,7 \pm 305,8$; HF: $81,4 (58,3)$ vs $108,2 (90,1)$; LF/HF: 4 (3,4) vs 3,3 (2,1)	12 semanas de exercício aeróbico supervisionado durante a sessão de hemodiálise não modificaram os índices de VFC.

Nota: VFC, variabilidade da frequência cardíaca; iRR: intervalos RR; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo; pNN50: representa a porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms; LF: baixa frequência e HF: alta frequência.

2.5.3 Avaliação de qualidade

De acordo com o escore de qualidade do PEDro, três estudos foram considerados de “qualidade moderada” (KOUIDI et al., 2010; KOUIDI; GREKAS; DELIGIANNIS, 2009; REBOREDO et al., 2010) e um de “qualidade ruim” (DELIGIANNIS; KOUIDI; TOURKANTONIS, 1999). Todos os estudos tinham critérios de elegibilidade claramente definidos, foram randomizados, tiveram valores de base semelhantes, nas comparações entre grupos, e estimativas pontuais e estimativas de variabilidade. Duas pesquisas incluíram avaliadores cegos (KOUIDI; GREKAS; DELIGIANNIS, 2009; REBOREDO et al., 2010) e dois reavaliaram mais de 85% da amostra (KOUIDI et al., 2010; KOUIDI; GREKAS; DELIGIANNIS, 2009). Nenhum incluiu alocação oculta, sujeitos cegos, terapeuta cego e análise de intenção de tratar (tabela 4)

Tabela 4. Risco de viés dos estudos incluídos (PEDro)

	Deligiannis et al. (1999)	Kouidi et al. (2009)	Kouidi et al. (2010)	Reboredo et al. (2011)
1 – Critérios de elegibilidade	Y	Y	Y	Y
2 – Sujeitos foram alocados por randomização	Y	Y	Y	Y
3 – Distribuição cega	N	N	N	N
4 – Grupos semelhantes	Y	Y	Y	Y
5 – Sujeitos participaram de forma cega	N	N	N	N
6 – Terapeutas foram cegos	N	N	N	N
7 – Avaliadores foram cegos	N	Y	N	Y
8 – Acompanhamento adequado	N	Y	Y	N
9 – Análise de intenção de tratar	N	N	N	N
10 – Comparação entre grupos	Y	Y	Y	Y
11 – Medidas de variabilidade	Y	Y	Y	Y
Pontuação total	4	6	5	5

2.6 Discussão

O objetivo da presente revisão sistemática foi verificar o efeito do treinamento físico sobre a modulação autonômica cardíaca em DRC submetidos à hemodiálise. Os resultados evidenciaram que o exercício misto proporcionou mudanças na modulação autonômica dos pacientes em hemodiálise. Esses resultados parecem ter sido influenciados pelo tempo e volume de treinamento. De acordo com a escala PEDro, os estudos não apresentam alta qualidade metodológica.

A VFC é uma das técnicas mais utilizadas atualmente para avaliar a modulação autonômica cardíaca, ou seja, a influência da modulação simpática e parassimpática sobre as respostas cardíacas. A DRC é caracterizada por provocar disfunção do sistema autonômico, acarretando a diminuição da variabilidade global e modulação parassimpática. Os resultados de três estudos inclusos na presente revisão mostraram aumento da média iRR, SDNN e LF/HF (DELIGIANNIS; KOUIDI; TOURKANTONIS, 1999; KOUIDI et al., 2010; KOUIDI; GREKAS; DELIGIANNIS, 2009), variáveis que representam a variabilidade autonômica global. Um estudo observou aumento do índice pNN50 ao final da intervenção, resultado que representa aumento da modulação parassimpática (KOUIDI et al., 2010). Assim, o exercício parece ser uma boa estratégia para obter benefícios autonômicos na população DRC submetida à hemodiálise.

O SDNN foi a única variável utilizada por todos os estudos da presente revisão; é um dos índices de VFC do domínio do tempo e sua redução está associada ao aumento da chance de óbito por agravos cardiovasculares e por todas as causas em paciente com DRC submetidos a hemodiálise (CHIANG et al., 2016; OIKAWA et al., 2009). Dos quatro estudos inclusos na presente revisão, três mostraram que o grupo exercício apresentou aumento do índice SDNN após o final da intervenção, mostrando que, a prática de exercício misto, seja durante a sessão de hemodiálise ou fora da sessão, proporcionam melhora do sistema nervoso autonômico, sugerindo assim uma diminuição dos riscos de mortalidade.

Em relação ao protocolo de exercício, o único estudo que não apresentou mudanças significativas após a intervenção foi conduzido Reboredo et al. (2010).

Curiosamente essa foi a intervenção que utilizou o exercício aeróbio de forma isolada, menor volume de treino e menor tempo de intervenção, sendo assim, acreditamos que esses fatores possam influenciar nas respostas autonômica dos DRC submetidos a hemodiálise e ao exercício. De fato, uma meta análise realizada por Sanderock et al. (2005) encontrou que melhoras significativas da modulação autonômica ocorre nas intervenções com maiores durações (SANDERCOCK; BROMLEY; BRODIE, 2005).

Em relação ao volume de treinamento semanal, a literatura ainda não é clara, existem poucos estudos que focaram na influência do volume de treino para a melhora da modulação autonômica cardíaca. TULLPO et al. (2003) comparou um programa de treinamento aeróbio contínuo de baixo volume (30 minutos por sessão) com de alto volume (60 minutos por sessão) em indivíduos saudáveis sedentários e não observou diferenças significativas nos resultados de VFC após oito semanas de treino (TULLPO et al., 2003). Por outro lado, maiores volumes (43 minutos por sessão) de treinamento intervalado de alta intensidade proporcionam melhores resultados para a VFC do que menores volumes (22 minutos por sessão) em mulheres sedentárias (BHATI; BANSAL; MOIZ, 2017). Em idosos, maiores volume de treinamento semanais se mostraram prejudiciais ao sistema autonômico do praticante quando comparado a menores volumes de treinamento (MCKUNE et al., 2017).

Todos os estudos inclusos na presente revisão sistemática utilizara intensidade moderada de treinamento, sendo que três estudos controlaram a intensidade através da escala de percepção de esforço (KOUIDI et al., 2010; KOUIDI; GREKAS; DELIGIANNIS, 2009; REBOREDO et al., 2010) e apenas um utilizou a FC (DELIGIANNIS; KOUIDI; TOURKANTONIS, 1999). De acordo com a literatura técnica, a prática de exercício em intensidade moderada proporciona benefícios autonômicos, porém altas intensidades parecem ser a intensidade mais benéfica para a modulação autonômica cardíaca (ALANSARE et al., 2018).

Os estudos encontrados em nossa revisão são de baixa e moderada qualidade, de acordo com a escala de qualidade PEDro, podendo levar a uma conclusão errônea dos resultados, por isso precisamos de mais estudos com boa qualidade, para termos uma conclusão precisa sobre o assunto.

Os achados encontrados nesta revisão sistemática têm grande relevância clínica, uma vez que a melhora da modulação autonômica cardíaca está

associada a diminuição dos riscos de mortalidade e morbidade. Em conclusão, o exercício físico propicia mudanças na modulação autonômica cardíaca de pacientes com DRC crônica submetidos a hemodiálise e que fatores como volume, tempo de intervenção e tipo de exercício parecem estar associadas ao benefício autonômico, entretanto, devido ao alto risco de viés proporcionada pela metodologia empregada pelos estudos, não se pode tirar conclusões exatas.

CAPÍTULO 3 – INTERVENÇÃO 1

**12 SEMANAS DE EXERCÍCIO RESISTIDO PROGRESSIVO NÃO ALTERA O
COMPORTAMENTO DA MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA,
FREQUÊNCIA CARDÍACA E PRESSÃO ARTERIAL DURANTE A SESSÃO
DE HEMODIÁLISE**

3.1 Resumo

Introdução: disfunção autonomia é um dos maiores responsáveis pela queda da pressão arterial durante a hemodiálise em doentes renais crônicos. O exercício resistido tem sido bastante utilizado para combater os efeitos colaterais da doença renal como por exemplo a atrofia muscular, diminuição da força e densidade mineral óssea, porém nada se sabe sobre o efeito do exercício físico sobre a modulação autonômica cardíaca, pressão arterial e frequência cardíaca durante a hemodiálise. **Objetivo:** avaliar o efeito de um programa de exercício resistido progressivo sobre a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) durante uma sessão de hemodiálise. **Método:** 22 pacientes foram randomizados em dois grupos: exercício (GE, N=12) ou controle (GC, N=10). Os pacientes alocados para o GE realizaram ERP: duas séries de 15-20 repetições máximas nas primeiras duas horas de hemodiálise, 3 vezes por semana, durante 12 semanas. Os pacientes alocados para o GC receberam exercício tipo placebo. A pressão arterial e FC foram avaliados por um aparelho automático e cardiofrequencímetro respectivamente, a modulação autonômica cardíaca foi avaliada pelo método de VFC, os registros das variáveis ocorreram durante três momentos da hemodiálise: início (M1), meio (M2) e fim (M3). **Resultados:** não foi observado alterações significativas das variáveis analisadas ao final de 12 semanas de intervenção, no entanto, foi constatado que a hemodiálise proporcionou redução da atividade parassimpática [menor RMSSD no M3 quando comparado com M1 e M2 ($0,87 \pm 0,06$ vs $1,05 \pm 0,06$, $p = 0,024$ e $0,87 \pm 0,06$ vs $1,06 \pm 0,06$, $p = 0,002$, respectivamente) e redução significativa de HF (ms^2) quando comparada M2 com o M3 ($1,62 \pm 0,13$ vs $1,27 \pm 0,15$, $p = 0,005$)]. Foi observado também aumento da FC ao longo do tratamento, M3 foi significativamente maior que o M1 e M2 ($84,53 \pm 1,62$ vs $77,09 \pm 1,82$, $p = 0,010$ e $84,53 \pm 1,62$ vs $78,29 \pm 2,32$, $p = 0,015$, respectivamente). **Conclusão:** 12 semanas de ERP não alteram os padrões de VFC nem de variáveis hemodinâmicas durante a hemodiálise, por outro lado, foi observado como efeito da hemodiálise, retirada da atividade parassimpática e aumento da FC principalmente no final do tratamento.

Palavras-chave: Insuficiência renal crônica. Exercício físico. Modulação autonômica cardíaca

3.2 Abstract

Introduction: dysfunction autonomy is one of the major responsible for the drop in blood pressure during hemodialysis in chronic kidney patients. Resistance exercise has been widely used to combat the side effects of renal disease such as muscular atrophy, decreased strength and bone mineral density, but nothing is known about the effect of physical exercise on autonomic cardiac modulation, blood pressure and frequency during hemodialysis. **Objective:** To evaluate the effect of a progressive resistance exercise program on heart rate variability (HRV) during a hemodialysis session. **Method:** 22 patients were randomized into two groups: exercise (GE, N = 12) or control (GC, N = 10). Patients allocated to ER performed ERP: two sets of 15-20 maximal repetitions in the first two hours of hemodialysis, 3 times a week, for 12 weeks. Patients allocated to the CG received placebo type exercise. Blood pressure and HR were evaluated by an automatic device and cardiofrequency meter respectively, autonomic cardiac modulation was evaluated by the HRV method, the variables registers occurred during three moments of hemodialysis: beginning (M1), medium (M2) and end (M3). **Results:** no significant changes were observed in the variables analyzed at the end of 12 weeks of intervention, however, it was observed that hemodialysis provided a reduction in parasympathetic activity [lower MSSD in M3 when compared to M1 and M2 (0.87 ± 0.06 vs 1.05 ± 0.06 , $p = 0.024$ and 0.87 ± 0.06 vs 1.06 ± 0.06 , $p = 0.002$, respectively) and significant reduction of HF (ms^2) when compared to M2 with M3 (1.62 ± 0.13 vs 1.27 ± 0.15 , $p = 0.005$)]. It was also observed an increase in HR throughout the treatment, M3 was significantly higher than M1 and M2 (84.53 ± 1.62 vs 77.09 ± 1.82 , $p = 0.010$ and 84.53 ± 1.62 vs 78.29 ± 2.32 , $p = 0.015$, respectively). **Conclusion:** 12 weeks of ERP did not alter HRV patterns or hemodynamic variables during hemodialysis. On the other hand, parasympathetic activity was withdrawn and HR increased, especially at the end of treatment.

Keywords: chronic renal failure. physical exercise. cardiac autonomic modulation.

3.3 Introdução

A hipotensão arterial é o principal problema clínico observado durante as sessões de hemodiálise, atinge até 35% da população submetida ao tratamento (CHANG et al., 2016). É definida hipotensão arterial durante a hemodiálise quando há diminuição de mais de 20mmHg para a PAS ou 10 mmHg para a pressão arterial média (CHANG et al., 2016).

O controle hemodinâmico durante a sessão de hemodiálise é um processo complexo, resultado da interação de vários sistemas, dos quais o SNA é um dos mais importantes, contudo, aumento da atividade do sistema renina angiotensina aldosterona, estresse mental, remodelamento das estruturas do coração e vasos, dentre outros efeitos colaterais decorrentes da DRC contribuem para o mal funcionamento do sistema autonômico e consequentemente para a alta prevalência de casos de hipotensão durante as sessões de hemodiálise (BENEDITO SILVA et al., 2015; SALMAN, 2015).

Sendo assim, tem sido realizado estudos utilizando a VFC com o objetivo de identificar qual a diferença do comportamento autonômico durante sessões com e sem intercorrências de hipotensão arterial. Os resultados encontrados têm demonstrado que durante as sessões com queda de PA ocorre aumento da atividade parassimpática e diminuição da atividade global, por outro lado, em sessões “normais”, sem quadros de hipotensão arterial, pode-se observar o comportamento contrário, aumento/manutenção da atividade global e diminuição da atividade parassimpática (BARNAS; BOER; KOOMANS, 1999; RUBINGER et al., 2004).

Nos últimos anos o ER tem sido bastante utilizado como forma terapêutica de tratar e prevenir os avanços dos efeitos colaterais da DRC, os resultados encontrados até o presente momento tem se mostrado bastante promissores, onde observa-se benefícios para qualidade de vida (GOMES NETO et al., 2018), aumento da massa magra (CHEN et al., 2010a) e óssea (ROSA et al., 2018) e aumento das capacidades físicas (CHAN et al., 2016) dos pacientes. Porém nada se sabe a respeito do efeito do treinamento resistido sobre o comportamento da modulação autonômica cardíaca durante a sessão de hemodiálise.

Ainda não é consenso na literatura o efeito do ER sobre a modulação autonômica cardíaca, alguns estudos tem demonstrado efeito positivo desse tipo

de intervenção (FIGUEROA et al., 2008; KANEGUSUKU et al., 2017; SELIG et al., 2004), enquanto que outros não identificaram nenhuma efeito dessa prática (COOKE; CARTER, 2005; KARAVIRTA et al., 2013) Além disso, também não é consenso na literature o comportamento autonômico e hemodinâmico logo após a realização de um protocolo de treinamento resistido.

Assim, o objetivo do presente estudo foi investigar o comportamento da modulação autonômica, pressão arterial e frequência cardíaca durante a sessão de hemodiálise e verificar se o treinamento resistido progressivo isolado por 12 semanas é uma pratica segura do ponto de vista autonômico e hemodinâmico.

3.4 Métodos

Esse estudo fez parte de um projeto maior que envolveu todos os pacientes do Centro de Hemodiálise de Bauru, Brasil, entre o período de janeiro de 2016 à agosto de 2016. O centro de Hemodiálise tem capacidade para tratar 164 pacientes que são divididos em dois grupos de acordo com os dias da semana (segunda, quarta e sexta ou terça, quinta e sábado) e em três turnos (manhã, tarde e noite). Para serem incluídos na pesquisa, os participantes deveriam preencher os seguintes critérios de inclusão: a) mais de 18 anos; b) estar há pelo menos três meses em tratamento hemodialítico; c) o prontuário médico não deveria relatar a presença de evento, sintoma ou doença cardíaca, como infarto agudo do miocárdio, insuficiência coronariana com presença de isquemia e/ou angina, arritmias e acidente vascular encefálico e d) não ter contraindicação médica para a pratica de exercício físico. Pacientes em cadeiras de rodas, amputados, com dificuldades para se locomoverem, cegueira, mudança de turno e transplante renal foram excluídos do estudo. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para participar do estudo (Anexo- termo de consentimento)

Foram realizadas duas avaliações, uma no início da pesquisa uma após 12 semanas de intervenção. As avaliações foram realizadas por um avaliador experiente não cego à alocação de grupo. A randomização foi realizada por um pesquisador não envolvido no recrutamento ou nas avaliações. Foi utilizado o método de alocação de blocos onde foi considerado o dia da sessão de hemodiálise (segunda, quarta e sexta ou terça, quinta e sábado) e o turno do tratamento (tarde ou noite). Esse tipo de alocação dos pacientes foi realizado

para que numa sessão de treinamento não houvesse indivíduos dos dois grupos, evitando a contaminação das intervenções.

O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, CAAE: 51088812.0.0000.5398 e pelo comitê Científico do Hospital Estadual de Bauru.

3.4.1 Avaliações

3.4.1.1 Características pessoais

Variáveis pessoais, idade e cor da pele foram obtidas por meio de entrevista dirigida. A doença base (razão para o desenvolvimento de doença renal), o tipo de acesso vascular, outras morbidades, o tempo de tratamento com hemodiálise e as medidas bioquímicas foram obtidos nos registros médicos hospitalares do Centro de Hemodiálise.

3.4.1.2 Modulação autonômica cardíaca e pressão arterial

Duas avaliações foram realizadas, uma no início do estudo e uma após o período de 12 semanas, ambas por um avaliador com experiência prévia e não cegos à alocação de grupo. As avaliações foram realizadas sempre na segunda ou terceira sessão da semana, para evitar que a coleta fosse realizada na sessão em que o paciente passou maior tempo sem realizar a hemodiálise.

As avaliações da modulação autonômica cardíaca foram realizadas pelo método da VFC. Para isso todos os voluntários tiveram os intervalos RR (iRR) registrados com um cardiófrequencímetro (modelo RS800cx; *Polar Electro Oy, Kempele, Finland*). As avaliações foram realizadas durante as sessões de hemodiálise, onde a temperatura é controlada (23°-24°). Os pacientes foram orientados a não realizarem a exercícios físicos, não consumir alimento e bebidas estimulantes (café, chá preto, chocolate, dentre outros) e a não fazer o uso de tabaco no dia da avaliação.

A sessão de hemodiálise tem duração média de quatro horas, durante esse tempo foram realizadas três coletas de FC e PA, a saber: início – logo após o paciente ser conectado à máquina de hemodiálise; meio – na segunda hora de tratamento e final – últimos 10 minutos da sessão de tratamento. Para cada momento foram registrados 10 minutos onde os cinco primeiros foram descartados e apenas os cinco minutos finais foram utilizados para a análise. Durante as coletas, os pacientes foram instruídos a posicionar a poltrona até que

ficassem na posição supina, evitar movimentos desnecessários e manter a respiração espontânea.

Os registros foram transferidos para o *Software Polar Pro Training* onde foi realizada a filtragem automática de intensidade moderada dos registros para eliminar os ruídos e batimentos ectópicos. Se o registro apresentasse mais de 5% de correção, seria descartado. Análise visual foi realizada para escolher o trecho mais estável de cada momento, sempre com 256 iRR.

A seleção dos segmentos, foi realizada por meio do *software Kubios HRV* (*Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, Kuopio, Finland*), version 2.0 (TARVAINEN *et al.* 2014), foi utilizado para análise linear e não linear. Foram utilizados os seguintes índices de VFC: no domínio do tempo, desvio-padrão de todos os intervalos NN (SDNN) e raiz quadrada da média do somatório dos quadrados das diferenças entre intervalos NN (RMSSD), que representam a atividade global e atividade parassimpática respectivamente. No domínio da frequência, baixa frequência (LF – atividade global) e alta frequência (HF – atividade parassimpática) em ms². A frequência utilizada para cada componente foi LF = 0,04-0,15 Hz e HF = 0,15-0,40. A análise espectral foi calculada utilizando a transformação rápida de Fourier. Para a análise não linear foram utilizados os índices SD1 e SD2 que representam a atividade parassimpática e atividade global respectivamente (VANDERLEI *et al.*, 2009).

Os registros de pressão arterial foram realizados utilizando um aparelho de pressão arterial digital (Omron – Hem-7130) validado para pesquisas. A coleta da PA foi realizada seguindo as recomendações da 7ª Diretrizes Brasileira de Hipertensão. Assim como a coleta de VFC e FC os valores de pressão foram registrados no início, meio e final da sessão.

3.4.2 Intervenção

Os exercícios de membro superior e flexão plantar foram realizados na sala de espera antes do início da sessão de hemodiálise, pela necessidade do segmento da fistula ter que permanecer imóvel durante a terapia renal. Os exercícios para membros inferiores e tronco foram realizados durante a sessão de tratamento. Os materiais utilizados foram halteres de 0,5-5kg, caneleiras de 0,5-5kg e banda elásticas da marca TheraBand® com sete tensões diferentes.

Os ER foram realizados em duas séries de 15-20 repetições com intervalo de 60-120 segundos entre cada série. A intensidade do esforço foi determinada pelo método de repetições máximas, ou seja, as séries foram executadas até a exaustão momentânea com a carga determinada, caso o indivíduo conseguisse realizar mais que 20 repetições, isso implicava em adição de peso, para que a falha na execução do exercício ocorresse entre as repetições pré determinadas. Assim, os ajustes de carga ou volume foram readequados a cada sessão quando necessário, de forma que a percepção de esforço oscilasse entre 12 e 16 na escala de BORG. Ao final da sessão do ER, alongamento passivo de membros inferiores foram realizados. A sessão de treinamento ocorreu três vezes por semana com duração média de 40 minutos por sessão.

Para o grupo placebo foram prescritos exercícios de baixa intensidade sem carga e progressão, composto por mobilização ativa dos braços e pernas, circuncisão da cintura cervical e escapular, e um exercício de respiração sem cargas em duas séries de três a cinco repetições e sem alongamento passivo ao final das sessões (Figura 4). Esse protocolo não excedeu 5-10 minutos de duração.

Antes de iniciar o protocolo de doze semanas, foram realizadas duas semanas de familiarização e adaptação, onde o protocolo de ER foi realizado com baixas cargas e volumes. Foi durante esse tempo que foi definida a carga ideal para o início do protocolo. O grupo placebo não realizou o período de adaptação. Profissionais de educação física e fisioterapia devidamente treinados e certificados supervisionaram todas as sessões de exercícios.

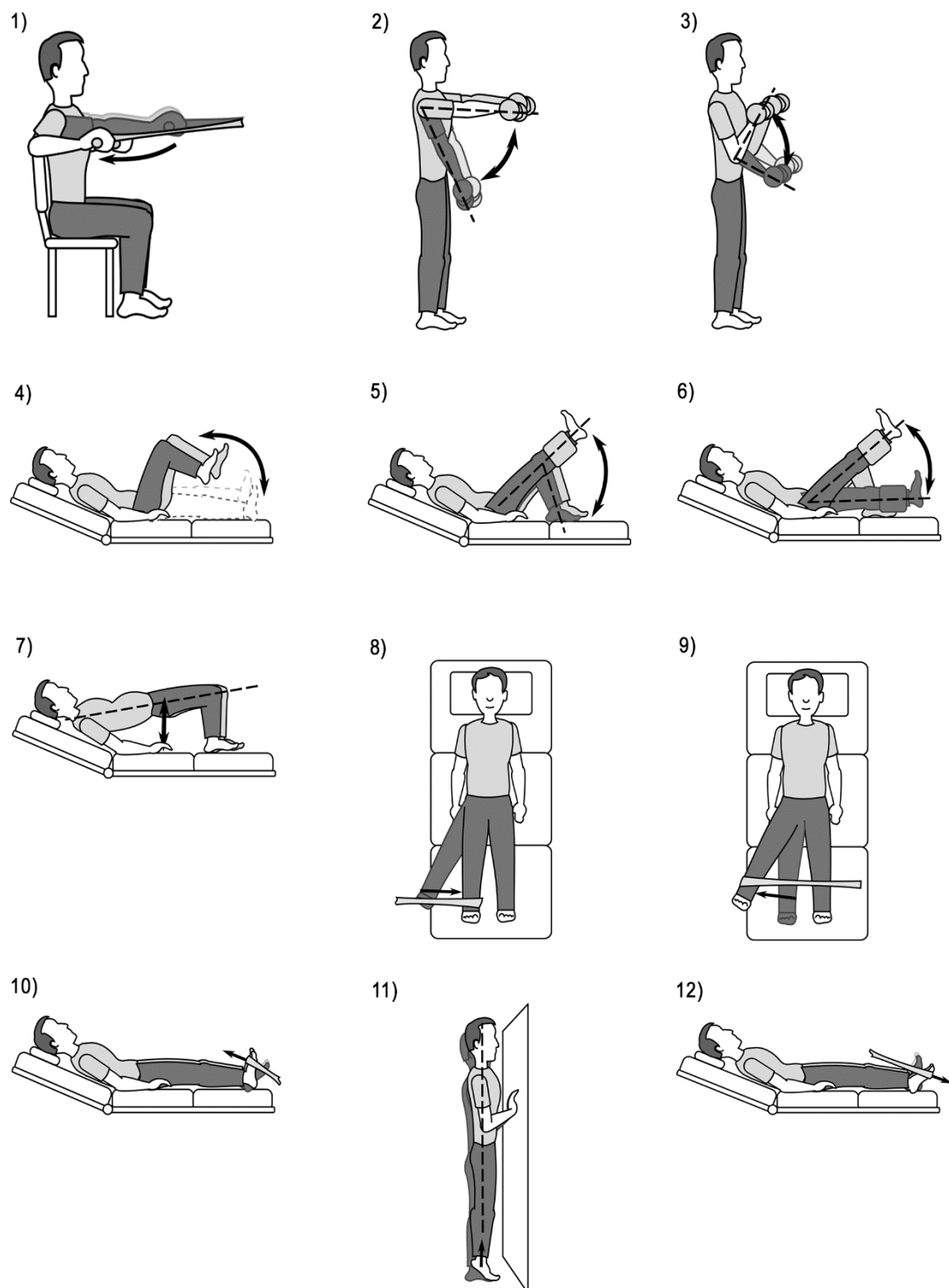


Figura 3. Exercícios realizados no protocolo proposto. Nota: 1) remada (banda elástica), 2) elevação frontal de ombro (halteres), 3) bíceps rosca (halteres), 4) abdominal (flexão de quadril), 5) extensão de joelhos (caneleira), 6) flexão quadril deitado (caneleira), 7) ponte (peso corporal + peso), 8) adução de quadril (banda elástica), 9) abdução de quadril (banda elástica), 10) dorsiflexão (banda elástica), 11 e 12) flexão plantar (próprio peso e banda elástica respectivamente).



Figura 4. Exercícios realizados pelo grupo controle.

3.4.3 Análise estatística

A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Por não apresentarem distribuição normal, todos os índices de VFC foram normalizados utilizando a transformação logarítmica de base 10. As características da amostra entre os grupos foram comparadas com o teste *t de student* quando apropriado e o *chi-square test* foi utilizado para dados de proporção. A comparação dos valores de VFC, PAS, PAD e FC entre os grupos, momento pré e pós intervenção e entre os momentos [início (M1), meio (M2) e final (M3)] da sessão de hemodiálise foram comparados pelo teste de análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas. Foi utilizado o *post-hoc* de *Bonferrone* para identificar quais momentos se diferem dos outros. Todas as análises foram realizadas utilizando o *software Statistical Package for Social Science* (SPSS) versão 17.0. Foi adotado nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

3.5 Resultados

Dos 25 participantes que iniciaram o protocolo de exercícios físicos, 22 completaram as 12 semanas do estudo (12 do GE e 10 do GP). Três pacientes não concluíram o tempo da pesquisa, porque um alterou o período de tratamento, um recebeu transplante renal e outro interrompeu os exercícios por aconselhamento médico (Figura 5). O perfil da população estudada é apresentado na Tabela 5. Nenhuma diferença estatística foi observada nas características iniciais entre os grupos estudados.

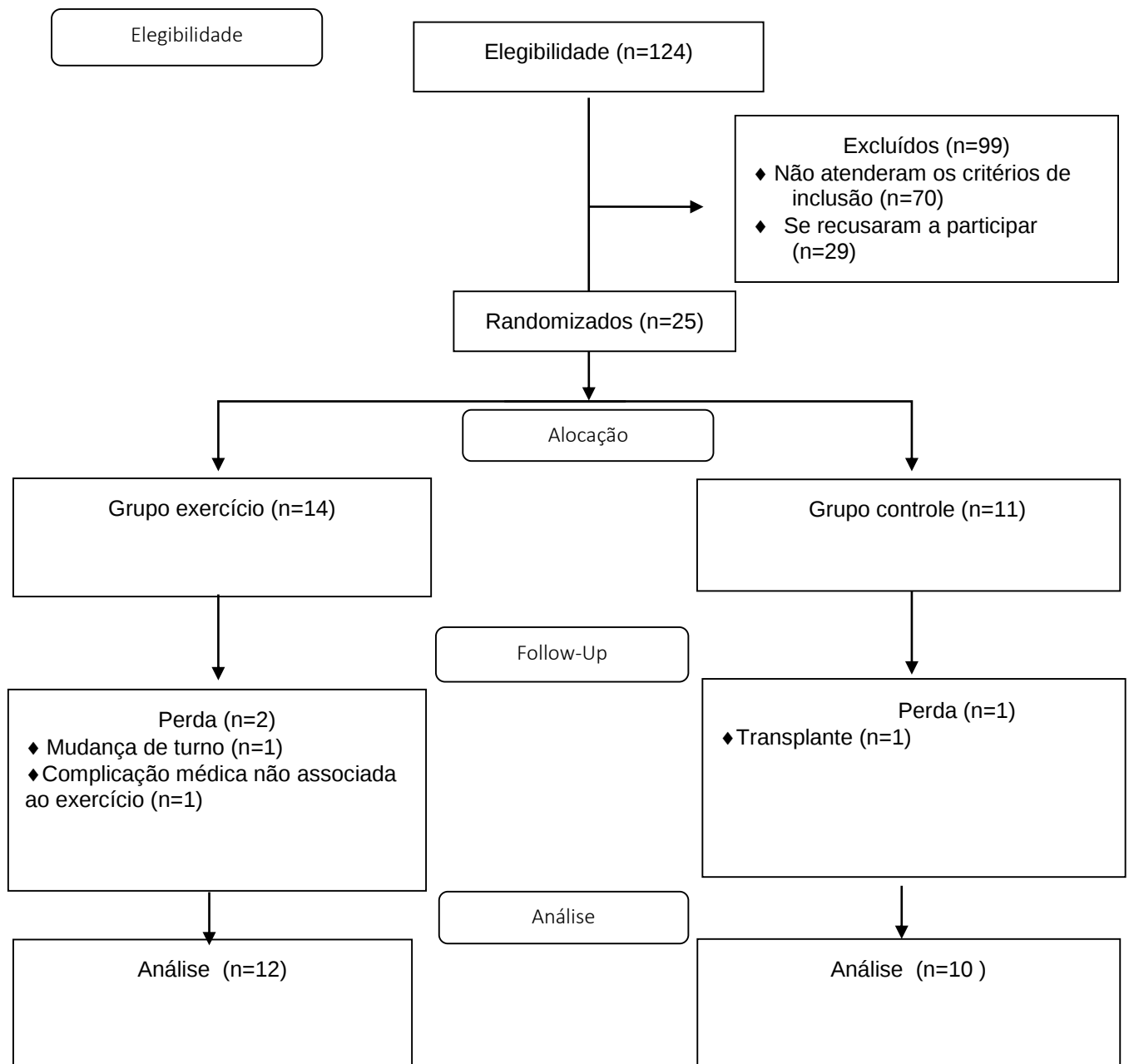


Figura 5. Fluxograma dos participantes

Tabela 5. Características básicas e variáveis clínicas

Variáveis	Grupo controle (10)	Grupo Exercício (12)	p-value
Sexo N(%)			
Homens	5 (45,45)	9 (75)	0,452
Mulheres	5 (54,54)	3 (25)	
Idade (anos)	56 ± 13	53,08 ± 11,59	0,115
Tempo de hemodiálise (meses)	35,81 (34)	18,66 (11,5)	0,428
IMC	29,5 ± 7,04	26 ± 4,25	0,180
Cor da pele N(%)			
Branco	7 (73)	8 (67)	0,867
Preto	3 (27)	4 (33)	
Doença base N			
Hipertensão	2 (18,18)	3 (25)	0,937
Diabetes	5 (46)	5 (42)	
Outras	3 (36)	4 (33)	
Outras doenças N (%)			
Hipertensão	10 (100)	12 (100)	0,639
Diabetes	5 (50)	6 (50)	
Tipo de acesso vascular N (%)			
Cateter	4 (45)	4 (33)	0,746
Fistula	6 (55)	8 (67)	
Variáveis bioquímicas			
KT / V	1,42 ± 1,35	1,44 ± 1,37	0,958
Uréia (mg/dL)	108,3 ± 106	130,1 ± 138,5	0,087
TPG	24,2 ± 21	26,1 ± 22,5	0,588
Sódio (mEq/L)	138 ± 139	139 ± 139	0,467
Potássio (mEq/L)	4,8 ± 4,9	5,3 ± 5,4	0,058
Hemácias	3,7 ± 3,53	3,88 ± 3,88	0,329
Hemoglobinas (g/L)	11,13 ± 11,3	11,88 ± 12,05	0,274
Hematócitos (%)	34,11 ± 33,6	36,64 ± 37,2	0,128
Leucócitos (109/L)	8052,2 ± 7840	7203,33 ± 6410	0,628
Fosforo (mg/dL)	5,54 ± 4,6	4,63 ± 4,6	0,619
Creatina (mg/dL)	10,2 ± 9,8	10,5 ± 10,2	0,881
Cálcio (mg/dL)	8,8 ± 9	8,83 ± 8,7	0,813

Nota: Os valores são apresentados em média (desvio padrão) para as variáveis contínuas e número (%) para variáveis categóricas. GC: grupo controle; GE: grupo exercício; IMC: índice de massa corporal; Kt/V: o (K) é a depuração de ureia do dialisador, multiplicada pelo tempo de tratamento (t) e dividido pelo volume de distribuição de ureia do paciente (V); TGP: enzima transaminase glutâmico pirúvica.

A análise de variância não mostrou diferença significativa no comportamento dos índices de VFC e de variáveis hemodinâmicas durante a sessão de hemodiálise entre os grupos no momento pré e pós 12 semanas de intervenção com ERP, mostrando assim, que a prática de treinamento de resistência não altera o padrão das respostas autonômico e hemodinâmico a longo prazo independentemente do grupo (Tabela 6).

Por outro lado, foi observado diferença estatística entre os momentos M1, M2 e M3, independentemente do momento (início e final), para as seguintes variáveis: SDNN ($p=0,042$), RMSSD ($p=0,001$), HF ($p=0,005$), SD1 ($p=0,010$), FC ($p=0,002$) e PAS ($p=0,032$) (Tabela 6). O *post hoc* de Bonferrone indicou: a) redução significativa nos valores de RMSSD quando comparados os momentos M3 com M1 e M2 ($0,87 \pm 0,06$ vs $1,05 \pm 0,06$, $p = 0,024$ e $0,87 \pm 0,06$ vs $1,06 \pm 0,06$, $p = 0,002$, respectivamente); b) redução significativa de HF (ms^2) quando comparada M2 com o M3 ($1,62 \pm 0,13$ vs $1,27 \pm 0,15$, $p = 0,005$); c) redução significativa de SD1 quando comparado M1 com M3 ($0,913 \pm 0,065$ vs $0,724 \pm 0,072$, $p = 0,022$) e M2 com M3 ($0,898 \pm 0,065$ vs $0,724 \pm 0,072$, $p = 0,006$) (Figura 6).

Em relação aos valores de PAS, o *post hoc* de Bonferrone não indicou diferenças significativas entre os momentos. Em relação à FC observou-se que o M3 foi significativamente maior que o M1 e M2 ($84,53 \pm 1,62$ vs $77,09 \pm 1,82$, $p = 0,010$ e $84,53 \pm 1,62$ vs $78,29 \pm 2,32$, $p = 0,015$, respectivamente) (Figura 6)

Tabela 6. Valores de variabilidade da frequência cardíaca e variáveis hemodinâmicas ao longo do tratamento de hemodiálise antes e após 12 semanas de treinamento.

	Momento Inicial			Momento Final			p Grupo	p HD	p interação
	M1	M2	M3	M1	M2	M3			
SDNN									
CG	1,29±0,29	1,24±0,19	1,06±0,24	1,29±0,29	1,31±2,24	1,10±0,26	0,159	0,042	0,278
EG	1,17±0,22	1,33±0,34	1,27±0,34	1,24±0,24	1,28±2,53	1,14±0,25			
RMSSD									
CG	1,08±0,30	1,08±0,03	0,86±0,30	1,07±0,30	1,15±0,33	0,90±0,31	0,689	0,001	0,608
EG	1,02±0,03	1,03±0,35	0,97±0,45	1,04±0,35	1,01±0,28	0,80±0,33			
LF (ms²)									
CG	1,63±0,80	1,71±0,75	1,45±0,69	1,60±0,39	1,73±0,20	1,72±0,24	0,326	0,177	0,567
EG	1,58±0,61	1,96±0,75	1,77±0,74	1,73±0,20	1,79±0,20	1,85±0,10			
HF (ms²)									
CG	1,64±0,59	1,59±0,59	1,25±0,56	1,61±0,58	1,65±0,64	1,30±0,59	0,178	0,005	0,919
EG	1,55±0,63	1,65±0,81	1,42±0,97	1,57±0,69	1,6±0,68	1,12±0,77			
SD1									
CG	0,92±0,32	0,89±0,28	0,67±0,29	0,91±0,31	0,96±0,32	0,71±0,31	0,135	0,010	0,187
EG	0,89±0,30	0,88±0,36	0,84±0,45	0,91±0,35	0,85±0,29	0,66±0,34			
SD2									
CG	1,37±0,32	1,35±0,20	1,17±0,26	1,38±0,33	1,43±0,25	1,21±0,28	0,148	0,64	0,076
EG	1,27±0,22	1,47±0,34	1,39±0,33	1,35±0,22	1,39±0,25	1,28±0,24			
FC									
CG	74,18±6,58	78,91±7,10	86,45±7,82	76,91±9,98	74,27±11,01	81,91±11,87	0,442	0,002	0,776
EG	76,71±11,51	76,64±14,30	84,29±13,59	80,57±11,46	83,36±14,88	85,50±11,85			
PAS									
GC	147,18±20,87	144,36±22,36	139,64±24,13	148,91±21,74	140,18±27,68	138,64±27,59	0,464	0,032	0,829
GE	139,21±18,47	136,71±21,32	129,14±26,67	150,43±15,57	137,40±19,70	133,07±28,46			
PAD									
GC	72,64±7,78	76,82±11,06	75,73±10,57	72,82±15,38	78,45±23,61	73,55±15,84	0,590	0,235	0,793
GE	69,07±11,86	72±11,23	74,29±12,08	74±12,80	75,43±13,91	71±17,15			

Nota: M1 : momento inicial da hemodiálise; M2: momento do meio da hemodiálise; M3: momento final da hemodiálise; CG: grupo controle; EG: grupo exercício; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo; RMSSD: média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo; LF: baixa frequência e HF: alta frequência; SD1: desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento; SD2: desvio padrão a longo prazo dos intervalos RR contínuos; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca.

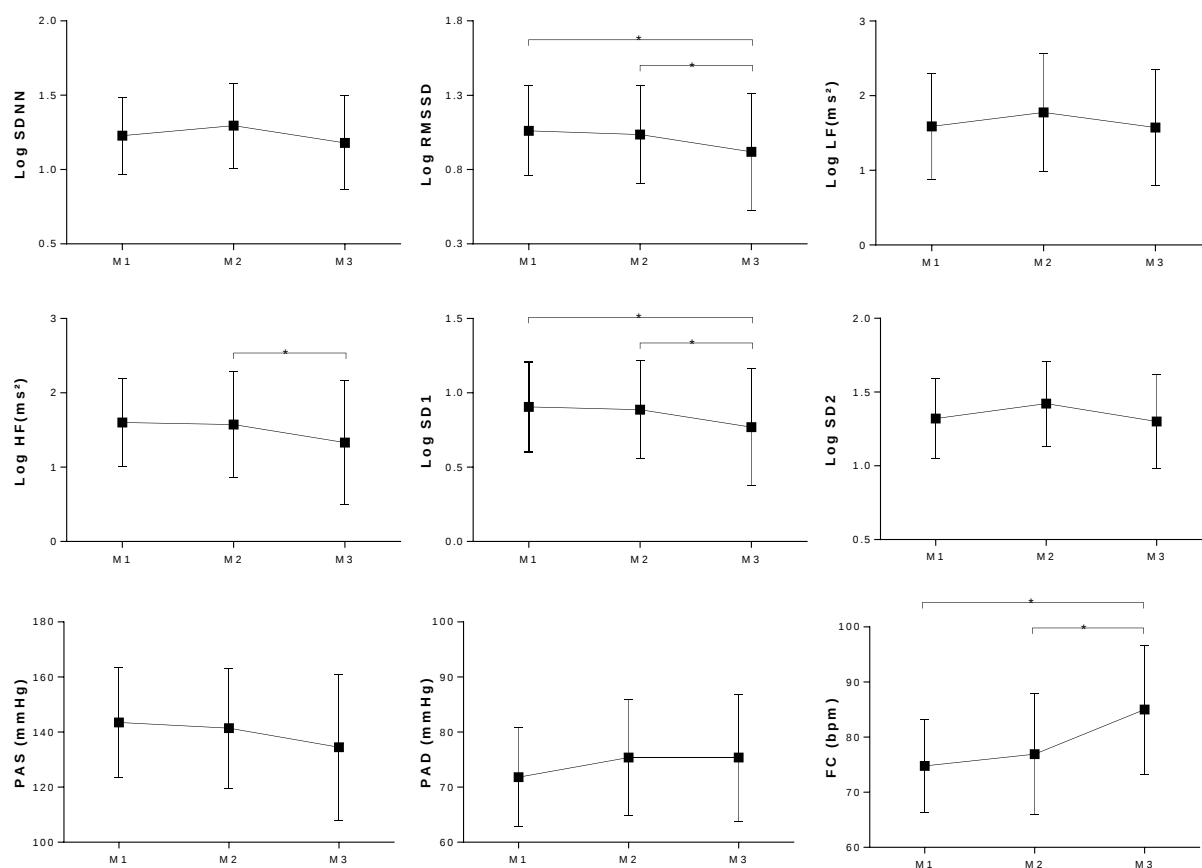


Figura 6. Comportamento da variabilidade da frequência cardíaca e variáveis hemodinâmicas ao longo da sessão de hemodiálise. Nota: SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo; RMSSD: média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo; LF: baixa frequência e HF: alta frequência; SD1: desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento; SD2: desvio padrão a longo prazo dos intervalos RR contínuos; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca.

3.6 Discussão

O objetivo do presente estudo foi investigar o comportamento da modulação autonômica cardíaca e de variáveis hemodinâmicas durante a sessão de hemodiálise e verificar se 12 semanas de treinamento resistido progressivo altera o comportamento destas variáveis durante a sessão de tratamento. Os resultados mostraram que a população que fez parte do estudo apresentava respostas autonômicas adequadas ao tratamento, ou seja, retirada da atividade parassimpática e aumento da FC. Foi observado também que 12 semanas de exercício resistido intradialítico não promoveu alterações significativas no comportamento da modulação autonômica cardíaca e das variáveis hemodinâmicas estudadas.

Na literatura científica é possível encontrar estudos que indicam que a prática de exercício misto (aeróbico + resistido) proporciona benefícios para a modulação autonômica cardíaca de repouso em pacientes com DRC submetidos a hemodiálise (DELIGIANNIS; KOUIDI; TOURKANTONIS, 1999; KOUIDI et al., 2010; KOUIDI; GREKAS; DELIGIANNIS, 2009). Porém, o efeito do exercício físico, independentemente do tipo, sobre o comportamento autonômico durante tratamento hemodialítico permanece inexplorável na literatura.

Assim, o presente estudo é pioneiro em avaliar o efeito de uma intervenção de exercício resistido progressivo sobre a modulação autonômica cardíaca ao longo da sessão de hemodiálise em indivíduos com DRC estágio 5. Estudos tem demonstrado que indivíduos com maior grau de disfunção autonômica estão mais propensos a apresentarem hipotensão arterial durante a hemodiálise (CHANG et al., 2016), por esse motivo, intervenções que podem proporcionar melhora para o sistema autonômico em DRC possuem grande relevância clínica.

Estudos como o de Chang *et al.* (2016) e Barnas *et al* (1999) demonstram em seus estudos que o comportamento autonômico durante a sessão de hemodiálise se difere em sessões “normais” e sessões em que ocorre hipotensão arterial. Durante as sessões de hemodiálise sem intercorrência dignas de nota ocorre aumento da atividade global e diminuição da atividade parassimpática, esse comportamento autonômico é esperado para que ocorra aumento da FC e resistência vascular periférica em consequência da

hipovolemia que a sessão de hemodiálise proporciona, mantendo assim os valores de PA estáveis. Já durante as sessões com quadros de queda de PA, observa-se retirada da atividade global e aumento da atividade vagal, proporcionando diminuição da RVP e FC e consequentemente diminuição da PA.

Durante o tempo de intervenção não foi observado hipotensão arterial em nenhum dos grupos, resultado esperado, uma vez que as análises de VFC mostraram boa resposta autonômica e hemodinâmica durante o tratamento, tanto no início quanto no final do estudo, houve diminuição da atividade parassimpática, demonstrada pela diminuição de RMSSD, HF (ms²) e SD1 e aumento da FC. Apesar de a literatura mostrar que o ER é eficiente para melhorar o sistema autonômico em pacientes com disfunção autonômica como Parkinson, fibromialgia e insuficiência cardíaca (FIGUEROA et al., 2008; KANEGUSUKU et al., 2017; SELIG et al., 2004), esse tipo de treinamento não alterou o padrão de respostas autonômico e nem hemodinâmico durante o tratamento, isso se deve em partes, pela boa resposta apresentada desde o início do estudo.

Durante a execução do exercício resistido ocorre retirada da atividade parassimpática e ativação simpática, para suprir as funções metabólicas e demandas cardiorrespiratórias proporcionadas pelo esforço (VANDERLEI et al., 2018). Já durante a recuperação, a literatura ainda é controversa, alguns identificam redução da atividade simpática e aumento parassimpático, provocada pela desativação do sistema barorreflexo (JAVORKA et al., 2002), enquanto outros observam o comportamento contrário, manutenção aumentada da atividade simpática e redução vagal (TREVIZANI et al., 2015). Pensando no ambiente hemodialítico, a manutenção aumentada da ativação simpática pode ser considerada uma vantagem, pois a manutenção da atividade barorreflexa poderia ajudar a diminuir os casos de hipotensão arterial durante o tratamento.

Os resultados do presente estudo também demonstram que a prática de ERP durante as sessões de hemodiálise não tem impacto direto sobre o padrão de respostas autonômicos e hemodinâmicos durante as sessões de hemodiálise, ou seja, não proporciona riscos para o paciente. Esses resultados possuem relevância clínica, uma vez que nos permite indicar a prática do ERP para pacientes do DRC submetidos a hemodiálise visando a melhora da capacidade

física, aumento da densidade mineral óssea e composição corporal, resultados bem descritos na literatura (ROSA et al., 2018).

Pontos fortes e limitações do presente estudo devem ser destacadas. Esta investigação foi a primeira a propor uma intervenção exclusivamente com exercício resistido e verificar seu efeito sobre o comportamento da VFC durante a hemodiálise. Além disso o protocolo utilizado mostrou-se seguro para ser realizado durante as sessões de hemodiálise, encorajando assim, novos estudos com protocolos semelhantes. Em relação as limitações valem destacar a dificuldade de realizar o protocolo de treinamento para membros superiores, o que reduziu o volume total de treino. Outra limitação do presente estudo foi o número da amostra, por se tratar de uma população com características específicas, o recrutamento não atingiu um grande público mesmo abordando todos os pacientes do centro de hemodiálise em questão, muitos apresentavam doenças cardiovasculares graves ou deficiências (ex. amputação e cegueira), o que impossibilitassem a realização do protocolo de exercícios.

Podemos concluir que 12 semanas de intervenção com treinamento resistido progressivo não altera o padrão normal das respostas autonômicas e hemodinâmicas durante as sessões de hemodiálise. Esses resultados mostram que intervenção com ERP é uma prática segura do ponto de vista autonômico e hemodinâmico, o que nos permite indicar esse tipo de intervenção física durante a realização da hemodiálise por causa dos efeitos positivos já relatados na literatura.

CAPÍTULO 4 – ESTUDO 2

**EFEITO DE 12 SEMANAS DE EXERCÍCIOS RESISTIDOS SOBRE A
MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDIACA E RESPOSTA A MANOBRA
POSTURAL ATIVA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA:
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E CONTROLADO**

4.1 Resumo

Introdução: o exercício resistido tem se mostrado uma estratégia bastante eficiente para proporcionar benefícios para a composição corporal, força e densidade mineral óssea em pacientes com doença renal crônica, porém nada se sabe o efeito desse tipo de treinamento sobre a modulação autonômica.

Objetivo: avaliar o efeito de 12 semanas de ERP sobre a variabilidade da frequência cardíaca de repouso e durante a manobra postural ativa (MPA) em indivíduos hemodialíticos. **Métodos:** 21 pacientes foram randomizados para o grupo exercício (GE = 11) ou para o grupo controle (GC = 10). Os pacientes alocados para o GE realizaram 12 exercícios, sendo três para membros superiores e 11 para os inferiores, duas séries de 15-20 repetições máximas, três vezes por semana, durante 12 semanas. Os pacientes alocados para o GC receberam tratamento habitual e exercício tipo placebo. A avaliação da modulação autonômica cardíaca foi realizada pelo método de VFC e analisada no domínio do tempo e da frequência. A modulação autonômica cardíaca de repouso foi coletada com o paciente na posição deitada por 10 minutos. Durante a manobra postural ativa, o paciente ficou na posição deitada por 10 minutos, após o término do tempo, o paciente realizou a manobra postural e permaneceu por mais oito minutos na posição supina. Para a análise dos dados, a análise de variância de dois caminhos (ANOVA *two way*) foi utilizada para verificar o efeito da intervenção com exercício físico resistido sobre a modulação autonômica cardíaca no repouso e durante a manobra postural ativa. Foi adotado nível de significância de $p < 0,05$. **Resultados:** Nenhuma alteração significativa foi observada em nenhum índice de VFC analisado durante o repouso e durante a MPA após 12 semanas., já durante a MPA foi observado aumento da atividade simpática [LF ($p=0,005$) e LF/HF ($p=0,002$)] e redução da atividade parassimpática, [RMSSD ($p=0,000$), HF (ms^2) ($p=0,000$) e HF (n.u) ($p=0,004$)]. **Conclusão:** 12 semanas de ERP não alteram a VFC durante o repouso e pelos resultados mostrado durante a MPA podemos dizer que os pacientes respondem corretamente ao estresse externo.

Palavras-chave: insuficiência renal. exercício físico. modulação autonômica cardíaca

4.2 Abstract

Introduction: resistance exercise has been shown to be a very efficient strategy to provide benefits for body composition, strength and bone mineral density in patients with chronic kidney disease, but the effect of this type of training on autonomic modulation is unknown. **Objective:** To evaluate the effect of 12 weeks of ERP on resting heart rate variability and during active postural maneuver (MPA) in hemodialytic subjects. **Method:** Twenty-one patients were randomized to exercise (GE = 11) or to the control group (GC = 10). Patients allocated to the GE performed 12 exercises, three for upper limbs and 11 for lower limbs, two sets of 15-20 maximal repetitions, three times a week, for 12 weeks. Patients allocated to the CG received usual treatment and placebo type exercise. The evaluation of cardiac autonomic modulation was performed by the HRV method and analyzed in the time and frequency domain. Autonomic cardiac autonomic modulation at rest was collected with the patient in the lying position for 10 minutes. During the active postural maneuver, the patient remained in the lying position for 10 minutes, after the end of the time, the patient performed the maneuver posture and remained for another eight minutes in the supine position. For the analysis of the data, two-way ANOVA was used to verify the effect of the intervention with resisted physical exercise on the cardiac autonomic modulation at rest and during the active postural maneuver. Significance was set at $p < 0.05$. **Results:** No significant changes were observed in any HRV index analyzed during rest and during MPA after 12 weeks. During AMP, an increase in sympathetic activity was observed (LF ($p = 0.005$) and LF / HF ($p = 0.002$) and reduction of parasympathetic activity, [RMSSD ($p = 0.000$), HF (ms^2) ($p = 0.000$) and HF (nu) ($p = 0.004$)]. **Conclusion:** 12 weeks of ERP did not alter HRV during rest and from the results shown during MPA we can say that patients respond correctly to external stress.

Keywords: renal insufficiency. physical exercise. cardiac autonomic modulation

4.3 Introdução

O paciente com DRC submetido ao tratamento de hemodiálise apresenta diversas alterações metabólicas como inflamação crônica, estresse oxidativo, redução da força, resistência muscular e alta taxa de mortalidade, principalmente por complicações cardiovasculares (CHEEMA et al., 2014; HILL et al., 2016; ROMAGNANI et al., 2017; CHIANG et al., 2016; VINK; DE JAGER; BLANKESTIJN, 2013)).

A VFC é uma técnica não invasiva que avalia a influência do sistema nervoso autônomo sobre o coração, fornecendo informações sobre os sistemas simpático e parassimpático (VANDERLEI et al., 2009). Uma modulação simpática aumentada e diminuição da modulação parassimpática está associada a disfunção do sistema autônomo cardíaco, um importante fator prognóstico de complicações cardíacas fatais e não fatais (SHAFFER; GINSBERG, 2017; WEINTROB et al., 2014).

Testes como a manobra postural ativa (MPA), variante do *tilt table test*, tem sido utilizado para avaliar as respostas autonômicas frente a um estresse externo, no qual o aumento da atividade simpática e retirada vagal é associada com boas respostas ao estresse, enquanto que, a ausência de resposta simpática significativa está diretamente associada a eventos cardiovasculares indesejados (“Guidelines Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use”, 1996; VANDERLEI et al., 2009).

Por outro lado, a literatura tem demonstrado que o exercício físico aeróbio e combinado, (aeróbio mais resistido) proporciona melhora da modulação autonômica cardíaca em pacientes em hemodiálise (DELIGIANNIS; KOUIDI; TOURKANTONIS, 1999; KOUIDI et al., 2010; KOUIDI; GREKAS; DELIGIANNIS, 2009). Em relação ao ER, embora tenha se mostrado eficiente em aumentar a massa muscular e força no paciente em estágio final da DRC (JOHANSEN et al., 2003; ROSA et al., 2018), pouco ainda foi explorado sobre seus desfechos cardiovasculares nessa população.

Apesar do efeito do ER sobre a modulação autonômica cardíaca ainda não estar bem estabelecido na literatura, há evidências de que esta modalidade de exercício promove benefícios aos pacientes com disfunções autonômicas associadas a quadros de fibromialgia, insuficiência cardíaca e Parkinson (FIGUEROA et al., 2008; KANEGUSUKU et al., 2017; SELIG et al., 2004). Desse

modo, acredita-se que o paciente em fase dialítica possa se beneficiar com esse tipo de treinamento, melhorando sua modulação autonômica cardíaca

Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito de 12 semanas de exercício resistido progressivo intradialítico sobre a modulação autonômica cardíaca de repouso e durante a MPA em pacientes com DRC submetidos a hemodiálise.

4.4 Método

4.4.1 População

Esse estudo fez parte de um projeto maior que envolveu todos os pacientes do Centro de Hemodiálise de Bauru, Brasil, no período de janeiro à agosto de 2016. O centro de Hemodiálise tem capacidade para tratar 164 pacientes que são divididos em dois grupos de acordo com os dias da semana (segunda, quarta e sexta ou terça, quinta e sábado) e em três turnos (manhã, tarde e noite). Para serem inseridos na pesquisa, os participantes deveriam preencher os seguintes critérios de inclusão: a) ter mais de 18 anos; b) estar há pelo menos três meses em tratamento hemodialítico; c) pacientes sem registros no prontuário de evento, sintoma ou doença cardíaca, como infarto agudo do miocárdio, insuficiência coronariana com presença de isquemia e/ou angina, arritmias e acidente vascular encefálico e d) sem contraindicação médica para a prática de exercício físico. Indivíduos em cadeiras de rodas, amputados, com dificuldades de locomoção, cegueira, mudança de turno e transplante renal foram excluídos do estudo. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para participar do estudo.

A randomização foi realizada por um pesquisador não envolvido no recrutamento ou nas avaliações. Foi utilizado o método de alocação de blocos onde foi considerado o dia da sessão de hemodiálise (segunda, quarta e sexta ou terça, quinta e sábado) e o turno do tratamento (tarde ou noite). Esse tipo de alocação dos pacientes foi realizado para que numa sessão de treinamento não houvesse indivíduos dos grupos, exercício e controle, evitando a contaminação das intervenções.

O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética em estudos da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, CAAE: 51088812.0.0000.5398 e pelo comitê Científico do Hospital Estadual de Bauru.

4.4.2 Avaliações

4.4.2.1 Características pessoais

Variáveis pessoais, idade e cor da pele foram obtidas por meio de uma entrevista dirigida. A doença de base (razão para o desenvolvimento da doença renal), o tipo de acesso vascular, outras morbidades, o tempo de tratamento de HD e os valores bioquímicos foram consultados diretamente nos registros médicos hospitalares do Hospital Estadual de Bauru.

4.4.2.2 Modulação autonômica cardíaca

Duas avaliações foram realizadas, uma no início do estudo e outra após o período de 12 semanas, ambas por um avaliador com experiência prévia e não cegos à alocação de grupo. As avaliações foram realizadas sempre no dia seguinte da segunda ou terceira sessão de hemodiálise da semana, para evitar que a coleta fosse realizada após a sessão em que o paciente passou maior tempo sem realizar hemodiálise. As coletas da segunda avaliação foram realizadas uma semana após o término do programa de exercício, para evitar efeito agudo que o exercício proporciona ao organismo humano.

As avaliações da modulação autonômica cardíaca foram realizadas pelo método da VFC. Para isso todos os voluntários tiveram os intervalos RR (iRR) registrados com um cardiofrequencímetro (modelo RS800cx; *Polar Electro Oy, Kempele, Finland*). O pesquisador principal foi o responsável pelas coletas e análises da VFC, as quais foram realizadas em ambiente calmo com temperatura controlada, entre 23 e 24 graus, e sempre no período da manhã (entre 8 e 12 horas), para evitar influência do ciclo circadiano. Os pacientes foram orientados a não realizarem exercícios físicos, não consumir alimentos e bebidas estimulantes (café, chá preto, chocolate, dentre outros) e a não fazer o uso de tabaco no dia da avaliação.

A FC foi coletada em duas condições, a saber: posição supina e posição ortostática. O paciente foi posicionado na posição supina por dez minutos (repouso), com o cardiofrequencímetro posicionado na região do tórax, após o tempo referido o paciente foi instruído a se levantar o mais rápido possível e a se manter na posição bípede por mais 10 minutos. Durante toda a coleta o voluntário foi orientado a evitar movimentos bruscos e manter respiração espontânea. A avaliação durante a MPA foi registrada por dez minutos. A

avaliação da MPA é uma variante do “*tilt table test*” utilizado para avaliar as respostas autonômicas cardíacas em condições de estresse externo, para compara os valores da posição supina com a da posição ortostática.

Os registros foram transferidos para o *Software Polar Pro Training* para efetuar a filtragem automática dos registros para eliminar os ruídos e batimentos ectópicos, foi utilizado a filtragem de intensidade moderada. Quando o registro apresentou mais de 5% de correção, ele foi descartado. Análise visual foi realizada para escolher o trecho mais estável de cada momento (supino e ortostático), sempre levando em consideração 256 iRR.

Após a seleção dos segmentos, o *software Kubios HRV (Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, Kuopio, Finland)*, version 2.0 foi utilizado para análises lineares e não lineares. Foram utilizados os seguintes índices de VFC: no domínio do tempo, desvio-padrão de todos os intervalos NN (SDNN) e raiz quadrada da média do somatório dos quadrados das diferenças entre intervalos NN (RMSSD), que representam a atividade global e atividade parassimpática respectivamente. No domínio da frequência, baixa frequência [LF (ms²) – atividade global] e alta frequência [HF (ms²) – atividade parassimpática]. A frequência utilizada para cada componente foi LF = 0,04-0,15 Hz e HF = 0,15-0,40Hz. A análise espectral foi calculada utilizando a transformação rápida de Fourier. Para a análise não linear foi utilizado os índices SD1 e SD2, índices que quantitativo do *plot de Poincaré*, representam a atividade parassimpática e atividade global respectivamente.

4.4.3 Intervenção

Os exercícios resistidos progressivos foram desenvolvidos em 11 conjuntos de movimentos, três para membros superiores e oito para os inferiores e tronco (figura 3 – capítulo anterior). Os exercícios de membro superior e flexão plantar foram realizados na sala de espera antes do início da sessão de hemodiálise, pela necessidade do segmento da fistula ter que permanecer imóvel durante a terapia renal, os exercícios para membros inferiores e tronco foram realizados durante a sessão de tratamento. Os materiais utilizados foram halteres de 0,5-5kg, caneleiras de 0,5-5kg e banda elásticas da marca TheraBand® com sete tensões diferentes.

Os ER foram realizados em duas séries de 15-20 repetições com intervalo de 60-120 segundos entre cada série. A intensidade do esforço foi determinada pelo método de repetições máximas, ou seja, as séries foram executadas até a exaustão momentânea com a carga determinada, caso o indivíduo conseguisse realizar mais que 20 repetições, isso implicava em adição de peso, para que a falha na execução do exercício ocorresse entre as repetições pré determinadas. Assim, os ajustes de carga ou volume eram readequados a cada sessão quando necessário de forma que a percepção de esforço situe-se entre 12 e 16 na escala de BORG. Ao final da sessão do ER, alongamento passivo de membros inferiores foram realizados. A sessão de treinamento foi realizada três vezes por semana e tinha duração média de 40 minutos por sessão.

Para o grupo placebo foram prescritos exercícios de baixa intensidade sem carga e progressão, composto por mobilização ativa dos braços e pernas, circuncisão da cintura cervical e escapular, e um exercício de respiração sem cargas em duas séries de três a cinco repetições e sem alongamento passivo ao final das sessões. Esse protocolo não excedeu 5-10 minutos de duração.

Antes de iniciar o protocolo de doze semanas, foram realizadas duas semanas de intervenção para familiarização e adaptação, onde o protocolo de ER foi realizado com pequenas cargas e volume reduzido. Durante esse período de tempo que foi definida a carga ideal para o início do protocolo. Para o grupo placebo não foi realizado o período de adaptação. Profissionais de educação física e fisioterapia devidamente treinados e certificados supervisionaram todas as sessões de exercícios.

4.4.4 Análise estatística.

A normalidade da distribuição dos dados foi verificada pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Por apresentarem distribuição não paramétrico, os valores de VFC foram ajustados por meio da transformação logarítmica de base 10. As comparações sobre das características da amostra entre os grupos foram comparadas com o test t de *student* quando apropriado e o teste de quiquadrado foi utilizado para comparar proporções.

A análise de variância de dois caminhos (ANOVA *two way*), utilizando grupos (exercício vs controle) e momentos (pré e pós) como fatores para verificar a eficiência da intervenção sobre a VFC de repouso e também sobre a MPA. O

software SPSS, versão 17, foi utilizado para as análises estatísticas, e foi adotado nível de significância de $p < 0,05$.

4.5 Resultados

O diagrama de recrutamento está disposto na figura 7. Vinte e cinco pacientes participaram do estudo (11 no grupo controle placebo e 14 no grupo exercício resistido). Quatro pacientes não completaram todas as etapas da pesquisa, cujos motivos foram: alterou o período de tratamento (1); recebeu transplante de rim (1); recomendação médica (1); e não realizou as reavaliações (1). Ao final do estudo, 21 pacientes completaram todas as etapas, sendo 11 do Grupo exercício e 10 do Grupo placebo. As características da amostra: doença de base, outras doenças, tipo de acesso vascular e testes bioquímicos não apresentaram diferenças estatísticas entre os grupos e são apresentados na Tabela 7.

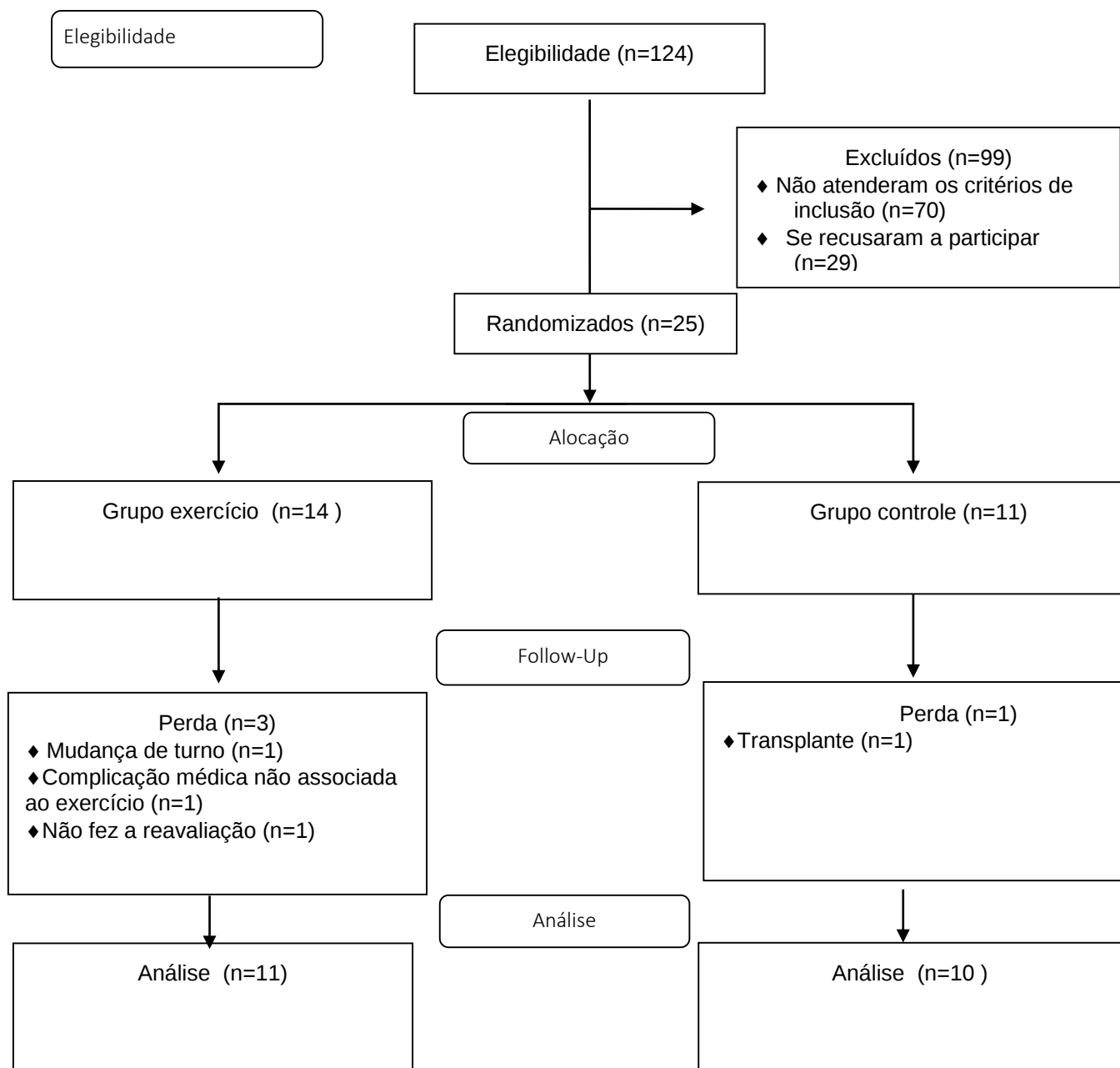


Figura 7. Fluxograma dos participantes

Tabela 7. Características básicas e variáveis químicas

	GC (10)	GE (11)	p
Sexo N(%)			
Homem	5 (45,45)	8 (75)	0,757
Mulher	5 (54,54)	3 (25)	
Idade (anos)	57±13,890	54,304±10,345	0,115
Tempo de hemodiálise (meses)	35,6±30,511	16,545±15,939	0,085
IMC	29,5 ± 7,04	25,4 ± 3,5	0,186
Cor da pele N(%)			
Branco	7 (73)	7 (67)	0,537
Preto	3 (27)	4 (33)	
Doença base N (%)			
Hipertensão	2 (18)	3 (25)	0,815
Diabetes	4 (45)	5 (42)	
Outras	4 (37)	3 (33)	
Outras doenças N (%)			
Hipertensão	10 (100)	11 (100)	1,000
Diabetes	5 (50)	6 (45)	0,529
Tipo de acesso vascular N(%)			
Cateter	4 (45)	4 (33)	0,528
Fistula	6 (55)	7 (67)	
Variáveis bioquímicas			
Kt / V	1,451±0,431	1,45±0,240	0,995
Uréia (mg/dL)	111,3±27,717	134,454±24,365	0,056
TPG	24,2±13,214	26,272±12,158	0,712
Sódio (mEq/L)	139,2±1,873	139,272±2,533	0,942
Potássio (mEq/L)	4,91±0,540	5,4±0,576	0,060
Hemácias	3,724±0,554	3,881±0,418	0,468
Hemoglobinas (g/L)	11,43±1,319	11,9±1,422	0,444
Hematócritos (%)	34,63±3,713	36,836±3,775	0,194
Leucócitos (109/L)	7800,210±2674,552	7224,545±3563,039	0,672
Fosforo (mg/dL)	5,02±2,265	4,636±1,051	0,619
Creatina (mg/dL)	10,77±2,876	10,545±2,508	0,850
Cálcio (mg/dL)	8,96±0,406	8,881±0,495	0,699

Nota: Os valores são apresentados em média (desvio padrão) para as variáveis contínuas e número (%) para variáveis categóricas. GC: grupo controle; GE: grupo exercício; IMC: índice de massa corporal; Kt/V: o (K) é a depuração de ureia do dialisador, multiplicada pelo tempo de tratamento (t) e dividido pelo volume de distribuição de ureia do paciente (V); TGP: enzima transaminase glutâmico pirúvica.

4.5.1 Modulação autonômica cardíaca

Os valores dos índices de VFC de repouso pré e pós 12 semanas de intervenção são apresentados no Figura 8. O teste estatístico não apontou nenhuma diferença estatística entre os momentos para nenhum índice de VFC analisado no domínio do tempo (SDNN e RMSSD), da frequência (HF [ms²] e LF [ms²]) e índices não lineares (SD1 e SD2). Também é possível observar que o teste estatístico não apontou interação entre os grupos, mostrando que a intervenção proposta pelo projeto não alterou a modulação autonômica cardíaca na população hemodialítica.

A tabela 8 apresenta o comportamento dos índices de VFC durante a manobra postural ativa. Os resultados não mostraram interação entre momentos, MPA e grupo, sugerindo assim que a intervenção com exercício resistido não proporcionou alterações significativas nas respostas autonômicas durante a MPA. Por outro lado, durante o teste ortostático foi observado redução significativa dos índices que representam a atividade parassimpática, RMSSD ($p=0,00$), HF (ms²) ($p=0,000$) e SD1 ($p=0,009$), independente do grupo e momento.

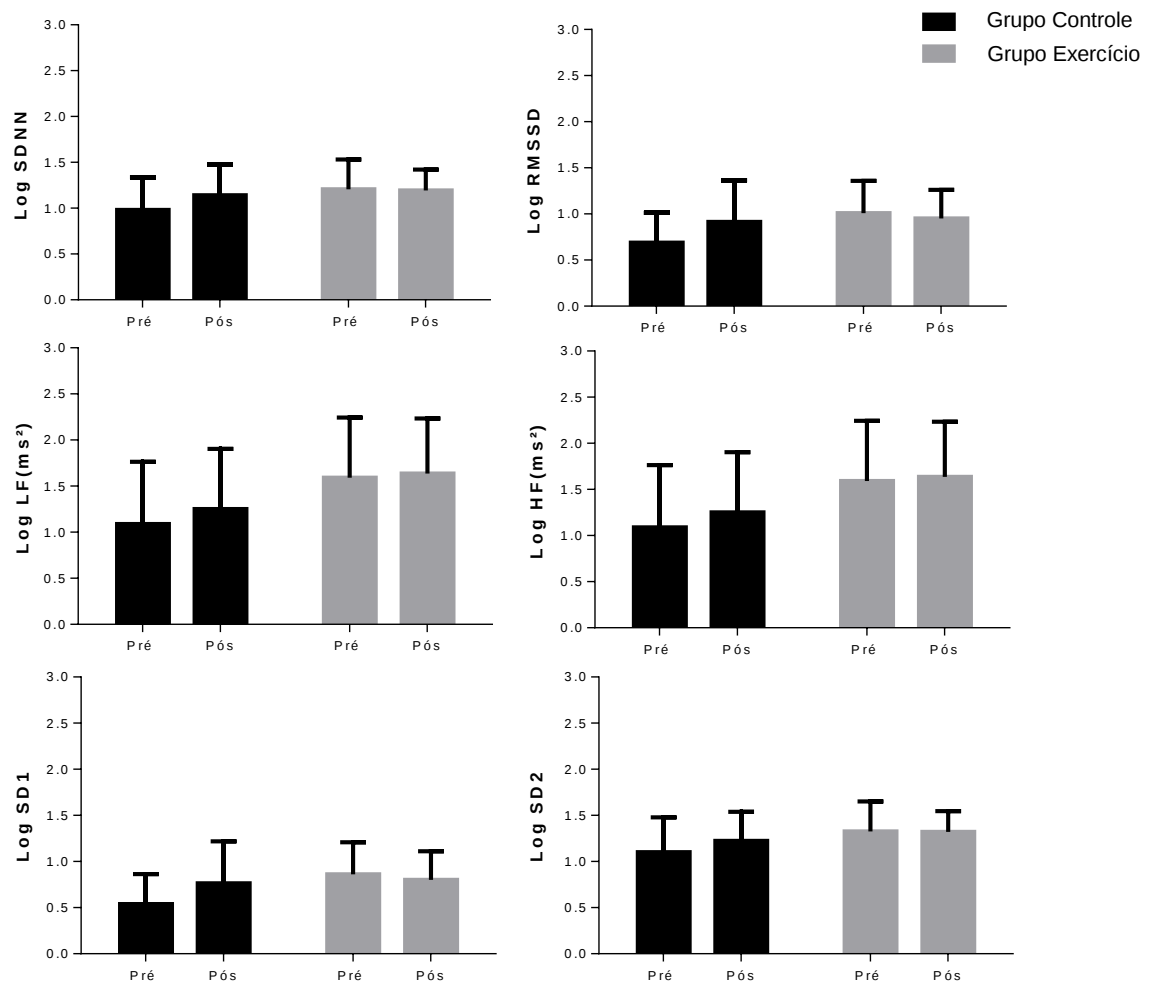


Figura 8. Valores dos índices de variabilidade da frequência cardíaca antes e após intervenção de 12 semanas. Nota: SDNN, desvio padrão de todos os intervalos NN; RMSSD, raiz quadrada da média do somatório dos quadrados das diferenças entre intervalos NN adjacentes; LF, baixa frequência; HF, alta frequência; SD1: desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento; SD2: desvio padrão a longo prazo dos intervalos RR contínuos.

Tabela 8. Respostas cardiovasculares durante a manobra postural ativa e antes e após 12 semanas de intervenção

		Grupo Controle		Grupo Exercício		Anova two- way
		Pré	Pós	Pré	Pós	
SDNN	Supino	0,980 ± 0,359	0,880 ± 0,223	1,206 ± 0,523	1,021 ± 0,369	p. grupo x momento = 0,332
	Ortostático	1,141 ± 0,336	0,985 ± 0,291	1,194 ± 0,228	1,084 ± 0,241	p. grupo x manobra x tempo = 0,345
RMSSD	Supino	0,689 ± 0,323	0,615 ± 0,280	1,009 ± 0,348	0,773 ± 0,338	p. grupo x tempo = 0,186
	Ortostático	0,913 ± 0,913	0,704 ± 0,704	0,951 ± 0,309	0,760 ± 0,267	p. grupo x manobra x tempo = 0,128
LF(ms ²)	Supino	0,919 ± 0,691	0,949 ± 0,717	1,806 ± 0,802	1,518 ± 0,751	p. grupo x tempo = 0,201
	Ortostático	1,325 ± 0,746	1,105 ± 0,866	1,636 ± 0,597	1,566 ± 0,480	p. grupo x manobra x tempo = 0,902
HF(ms ²)	Supino	0,747 ± 0,741	0,600 ± 0,601	1,585 ± 0,719	1,107 ± 0,749	p. grupo x tempo = 0,435
	Ortostático	1,289 ± 0,861	0,689 ± 0,794	1,488 ± 0,748	1,030 ± 0,585	p. grupo x manobra x tempo = 0,666
SD1 (ms)	Supino	0,53 ± 0,32	0,76 ± 0,45	0,86 ± 0,34	0,80 ± 0,30	p. grupo x tempo = 0,433
	Ortostático	0,46 ± 0,28	0,55 ± 0,33	0,62 ± 0,33	0,61 ± 0,26	p. grupo x manobra x tempo = 0,083
SD2 (ms)	Supino	1,10 ± 0,37	1,22 ± 0,31	1,32 ± 0,32	1,32 ± 0,22	p. grupo x tempo = 0,340
	Ortostático	0,97 ± 0,30	1,06 ± 0,29	1,22 ± 0,31	1,25 ± 0,22	p. grupo x manobra x tempo = 0,981

Nota. Valores apresentados em média e desvio padrão. Abreviações: SDNN, desvio padrão de todos os intervalos NN; RMSSD, raiz quadrada da média do somatório dos quadrados das diferenças entre intervalos NN adjacentes; LF, baixa frequência; HF, alta frequência; SD1: desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento; SD2: desvio padrão a longo prazo dos intervalos RR contínuos.

Discussão

Doze semanas de treinamento resistido progressivo intradialítico não resultou em alterações significativas sobre a modulação autonômica em pacientes submetido a hemodiálise. As respostas autonômicas cardíacas durante a MPA mostraram redução das variáveis de VFC que representam a atividade parassimpáticas [RMSSD, HF (ms²) e SD1].

Contrastando com estudos anteriores em pacientes em hemodiálise (DELIGIANNIS; KOUIDI; TOURKANTONIS, 1999; KOUIDI et al., 2010; KOUIDI; GREKAS; DELIGIANNIS, 2009), nosso protocolo de exercício físico não proporcionou melhora da modulação autonômica cardíaca em pacientes em fase dialítica. Diferente do nosso protocolo estes estudos utilizaram intervenção com exercício misto (aeróbio mais resistido) com ênfase no exercício aeróbio.

Além da natureza distinta dos exercícios, o tempo de intervenção e volume também foram diferentes nestes estudos que encontraram diferença estatisticamente significativas na modulação autonômica após intervenção. Por outro lado, um estudo utilizou 12 semanas de intervenção e volume semelhante ao do presente estudo, porém com treinamento aeróbio (REBOREDO et al., 2010), também não encontrou alterações significativas da VFC ao final da intervenção.

Estudos realizados por períodos mais longos, pelo menos seis meses e volume de 90 minutos por sessão, resultaram em benefícios ao sistema nervoso autonômico cardíaco (DELIGIANNIS; KOUIDI; TOURKANTONIS, 1999; KOUIDI et al., 2010; KOUIDI; GREKAS; DELIGIANNIS, 2009). Nesse aspecto é plausível supor que a melhora autonômica cardíaca em pacientes com DRC é dose-resposta dependente, ou seja, depende de maior tempo de intervenção e volume para se beneficiarem dos efeitos do exercício físico sobre a modulação autonômica cardíaca.

Embora os mecanismos do ER ainda não estejam bem elucidados na literatura técnica, existem evidências de que esta modalidade de exercício promova adaptações positivas na modulação autonômica cardíaca em pacientes com disfunção desse sistema. Estudo utilizando pacientes com Parkinson (KANEGUSUKU et al., 2017) mostrou que 12 semanas de ER promoveu melhora das respostas autonômicas no teste de estresse ortostático. Em mulheres com

fibromialgia (FIGUEROA et al., 2008), 16 semanas com duas sessões de treinamento resistido por semana promoveu aumento da atividade parassimpática de repouso (aumento do poder total e RMSSD). Em pacientes com insuficiência cardíaca (SELIG et al., 2004) o treinamento resistido realizado três vezes por semana durante três meses, promoveu aumento da HF e redução da LF e LF/HF.

Para ser realizado durante as sessões de hemodiálise, o protocolo de exercício resistido progressivo foi realizado com materiais simples, como caneleiras e bandas elásticas. Contudo, resultados positivos sobre a composição corporal, capacidade física e densidade mineral óssea podem ser observados com o mesmo protocolo utilizado no presente estudo (ROSA et al., 2018). Além de ser um método seguro, onde nenhuma intercorrência por causa do exercício foi observada durante o período de intervenção.

É consenso na literatura de que pacientes em fase terminal da DRC apresentam prejuízos da modulação autonômica cardíaca (RUMP et al., 2000; SALMAN, 2015; VINK; DE JAGER; BLANKESTIJN, 2013). Apesar de não podermos afirmar que as respostas autonômicas ao teste ortostático foram semelhantes a de indivíduos saudáveis, sem prejuízos autonômicos, constatamos que as respostas foram adequadas ao teste, houve aumento da atividade global e diminuição da atividade parassimpática (COOKE et al., 1999). A capacidade de resposta adequadas do sistema autonômico cardíaco pode ser atribuído ao processo de seleção dos pacientes, porque foram recrutados apenas pacientes com consentimento dos médicos e sem histórico de eventos e sintomas cardiovascular graves.

No entanto, a pesquisa agrega informações relevantes pelos resultados obtidos. Ficou demonstrado que a resposta autonômica ao teste ortostático segue o mesmo padrão na linha do tempo quando introduzimos ER na rotina das sessões de hemodiálise, ou seja, não houve quaisquer prejuízos cardiovasculares dignos de nota. Em contrapartida, esses resultados possuem relevância clínica uma vez que a diminuição dessas variáveis tem sido associada com declínio da qualidade de vida e aumento da mortalidade em pacientes em fase dialítica (ROSA et al., 2018).

Esse estudo apresenta algumas limitações. O número de participantes da pesquisa foi relativamente pequeno, e a metodologia utilizou um tipo específico

de treinamento resistido durante 12 semanas. Desta forma, os autores recomendam que em novos estudos sejam utilizados outros tipos de protocolo de ER e outros períodos de treinamento. Outra limitação é o fato de terem participado apenas pacientes sem risco cardiovasculares graves, recomendações médicas, e como o objetivo principal era avaliar os benefícios sobre a modulação autonômica cardíaca, os resultados poderiam ser diferentes se pacientes com maiores prejuízos cardiovasculares fizessem parte da amostra. Em outras palavras, nossos resultados não podem ser generalizados para todos os DRC em hemodiálise, mas para indivíduos cujo julgamento médico, a prática de exercício não implique em riscos ao estado geral de saúde.

A partir dos resultados podemos concluir que 12 semanas de treinamento resistido progressivo intradialítico não promoveu alterações significativas nas variáveis de VFC em pacientes com DRC submetidos a hemodiálise, razão pelo qual é possível recomendar a prescrição de ER nas condições experimentais do presente estudo

CAPÍTULO 5

SÍNTESE DOS RESULTADOS

- a) A revisão sistemática mostrou que a prática de exercício físico parece ser uma estratégia eficiente e segura para proporcionar melhora da modulação autonômica cardíaca em pacientes submetidos a hemodiálise. As evidências apontam que o volume e o tempo de intervenção são fatores-chaves para que ocorra benefícios autonômicos. No entanto, devido ao baixo número de estudos encontrados e a qualidade metodológica deles, não se pode ter uma conclusão clara.
- b) O ensaio clínico realizado mostrou que é possível realizar ER progredindo carga durante as sessões de hemodiálise, e que essa é uma alternativa segura, 12 semanas de ERP não alteraram significativamente o comportamento dos índices de VFC e de variáveis hemodinâmicas durante a sessão de tratamento. Alguns fatores que podem ter contribuído para os resultados, são: população que participou do estudo não apresentava quadro de hipotensão arterial; as respostas autonômicas durante as sessões eram normais; e, todos estavam sob tratamento farmacológico para hipertensão arterial, medicamentos esses que influenciam o SNA. Além disso os resultados apresentados mostram que a intensidade, carga e tempo de intervenção não são suficientes para alterar a VFC na população em questão.
- c) O segundo ensaio clínico mostrou que 12 semanas de ERP não proporcionaram mudanças significativas na VFC de repouso de pacientes hemodialíticos e a população do estudo apresentou boas respostas autonômicas quando submetidas a estresse externo. As melhoras nos indicadores osteo articulares a partir da intervenção associada às respostas autonômicas esperadas nos permitem recomendar o incremento de rotina de ER em ambiente hemodialítico.

REFERÊNCIAS

- ALANSARE, A. et al. The Effects of High-Intensity Interval Training vs. Moderate-Intensity Continuous Training on Heart Rate Variability in Physically Inactive Adults. **International journal of environmental research and public health**, v. 15, n. 7, p. 1508, 2018.
- AUBERT, A. E.; SEPS, B.; BECKERS, F. Heart rate variability in athletes. **Sports Med**, v. 33, n. 12, p. 889–919, 2003.
- BARCELLOS, F. C. et al. Effects of exercise in the whole spectrum of chronic kidney disease: A systematic review. **Clinical Kidney Journal**, v. 8, n. 6, p. 753–765, 2015.
- BARNAS, M. G.; BOER, W. H.; KOOMANS, H. A. Hemodynamic patterns and spectral analysis of heart rate variability during dialysis hypotension. **J Am Soc Nephrol**, v. 10, n. 12, p. 2577–2584, 1999.
- BENEDITO SILVA, S. et al. Heart rate variability during hemodialysis in patients with chronic renal disease. **International Archives of Medicine**, p. 1–9, 2015.
- BHATI, P. et al. Does resistance training modulate cardiac autonomic control? A systematic review and meta-analysis. **Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society**, n. 0123456789, 2018.
- BHATI, P.; BANSAL, V.; MOIZ, J. A. Comparison of different volumes of high intensity interval training on cardiac autonomic function in sedentary young women. **International Journal of Adolescent Medicine and Health**, p. 1–13, 2017.
- CARLETTI, C. O. et al. Intradialytic exercise and postural control in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. **Fisioterapia em Movimento**, v. 30, n. 2, p. 247–254, abr. 2017.
- CARUSO, F. R. et al. Resistance exercise training improves heart rate variability and muscle performance: a randomized controlled trial in coronary artery disease patients. **European journal of physical and rehabilitation medicine**, v. 51, n. 3, p. 281–9, 2015.
- CHAN, D. et al. Development, feasibility, and efficacy of a customized exercise device to deliver intradialytic resistance training in patients with end stage renal disease: Non-randomized controlled crossover trial. **Hemodialysis International**, v. 20, n. 4, p. 650–660, 2016.
- CHANG, Y. M. et al. Heart rate variability is an indicator for intradialytic

hypotension among chronic hemodialysis patients. **Clinical and Experimental Nephrology**, v. 20, n. 4, p. 650–659, ago. 2016.

CHEEMA, B. S. et al. Effect of Progressive Resistance Training on Measures of Skeletal Muscle Hypertrophy, Muscular Strength and Health-Related Quality of Life in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Sports Medicine**, v. 44, n. 8, p. 1125–1138, ago. 2014.

CHEN, J. L. T. et al. Effect of intra-dialytic, low-intensity strength training on functional capacity in adult haemodialysis patients: A randomized pilot trial. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 25, n. 6, p. 1936–1943, 2010a.

CHEN, J. L. T. et al. Effect of intra-dialytic, low-intensity strength training on functional capacity in adult haemodialysis patients: a randomized pilot trial. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 25, n. 6, p. 1936–1943, jun. 2010b.

CHIANG, J.-Y. et al. Detrended Fluctuation Analysis of Heart Rate Dynamics Is an Important Prognostic Factor in Patients with End-Stage Renal Disease Receiving Peritoneal Dialysis. **Plos One**, v. 11, n. 2, p. e0147282, 2016.

COOKE, W. H. et al. Human responses to upright tilt: A window on central autonomic integration. **Journal of Physiology**, v. 517, n. 2, p. 617–628, 1999.

COOKE, W. H.; CARTER, J. R. Strength training does not affect vagal-cardiac control or cardiovagal baroreflex sensitivity in young healthy subjects.

European Journal of Applied Physiology, v. 93, n. 5–6, p. 719–725, 2005.

DELIGIANNIS, A.; KOUIDI, E.; TOURKANTONIS, A. Effects of physical training on heart rate variability in patients on hemodialysis. **The American Journal of Cardiology**, v. 84, n. 2, p. 197–202, jul. 1999.

FIGUEROA, A. et al. Resistance exercise training improves heart rate variability in women with fibromyalgia. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 28, n. 1, p. 49–54, 2008.

GANSEVOORT, R. T. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: Epidemiology, mechanisms, and prevention. **The Lancet**, v. 382, n. 9889, p. 339–352, 2013.

GOMES NETO, M. et al. Intradialytic exercise training modalities on physical functioning and health-related quality of life in patients undergoing maintenance hemodialysis: systematic review and meta-analysis. **Clinical Rehabilitation**, 2018.

Guidelines Heart rate variability Standards of measurement, physiological

interpretation, and clinical use. **European Heart Journal**, v. 17, p. 354–381, 1996.

HILL, N. R. et al. **Global prevalence of chronic kidney disease - A systematic review and meta-analysis** (G. Remuzzi, Ed.) **PLoS ONE** Public Library of Science, , jul. 2016.

HUANG, J.-C. et al. Effects of stroke on changes in heart rate variability during hemodialysis. **BMC nephrology**, v. 18, n. 1, p. 90, mar. 2017.

JAVORKA, M. et al. Heart rate recovery after exercise: relations to heart rate variability and complexity. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 35, n. 8, p. 991–1000, 2002.

JOHANSEN, K. L. et al. Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: Effects on muscle strength, muscle quality, and physical function. **Kidney International**, v. 63, n. 1, p. 291–297, jan. 2003.

K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 45, p. 16–153, abr. 2005.

KANEGUSUKU, H. et al. Effects of Progressive Resistance Training on Cardiovascular Autonomic Regulation in Patients With Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 98, n. 11, p. 2134–2141, 2017.

KARAVIRTA, L. et al. Heart Rate Dynamics after Combined Strength and Endurance Training in Middle-Aged Women: Heterogeneity of Responses. **PLoS ONE**, v. 8, n. 8, 2013.

KOUIDI, E. et al. Depression, heart rate variability, and exercise training in dialysis patients. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation**, v. 17, n. 17, 2010.

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. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 54, n. 3, p. 511–521, 2009.

MCKUNE, A. J. et al. Autonomic cardiac regulation, blood pressure and cardiorespiratory fitness responses to different training doses over a 12 week group program in the elderly. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 70, p. 130–135, 2017.

OIKAWA, K. et al. Prognostic value of heart rate variability in patients with renal

failure on hemodialysis. **International Journal of Cardiology**, v. 131, n. 3, p. 370–377, 2009.

RANPURIA, R. et al. Heart rate variability (HRV) in kidney failure: Measurement and consequences of reduced HRV. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 23, n. 2, p. 444–449, 2008.

REBOREDO, M. DE M. et al. Effects of aerobic training during hemodialysis on heart rate variability and left ventricular function in end-stage renal disease patients. **Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgão oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 32, n. 4, p. 367–73, 2010.

ROMAGNANI, P. et al. Chronic kidney disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, p. 17088, 2017.

ROSA, C. S. D. C. et al. Effect of continuous progressive resistance training during hemodialysis on body composition, physical function and quality of life in end-stage renal disease patients: a randomized controlled trial. **Clinical Rehabilitation**, v. 32, n. 7, 2018.

RUBINGER, D. et al. Predictors of haemodynamic instability and heart rate variability during haemodialysis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 19, n. 8, p. 2053–2060, ago. 2004.

RUBINGER, D.; BACKENROTH, R.; SAPOZNIKOV, D. Sympathetic Nervous System Function and Dysfunction in Chronic Hemodialysis Patients. **Seminars in Dialysis**, v. 26, n. 3, p. 333–343, 2013.

RUMP, L. C. et al. Sympathetic overactivity in renal disease: a window to understand progression and cardiovascular complications of uraemia? **Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 15, n. 11, p. 1735–8, nov. 2000.

SALMAN, I. M. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Chronic Kidney Disease: a Comprehensive Review. **Current Hypertension Reports**, v. 17, n. 8, p. 59, ago. 2015.

SANDERCOCK, G. R. H.; BROMLEY, P. D.; BRODIE, D. A. Effects of exercise on heart rate variability: Inferences from meta-analysis. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 37, n. 3, p. 433–439, 2005.

SELIG, S. E. et al. Moderate-intensity resistance exercise training in patients with chronic heart failure improves strength, endurance, heart rate variability,

- and forearm blood flow. **Journal of Cardiac Failure**, v. 10, n. 1, p. 21–30, 2004.
- SESSO, R. C. et al. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 39, n. 3, p. 261–266, 2017.
- SHAFFER, F.; GINSBERG, J. P. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. **Frontiers in public health**, v. 5, p. 258, 2017.
- TREVIZANI, G. A. et al. Cardiac autonomic responses after resistance exercise in treated hypertensive subjects. **Frontiers in Physiology**, v. 6, n. SEP, p. 1–7, 2015.
- TULPPO, M. P. et al. Effects of aerobic training on heart rate dynamics in sedentary subjects. **Journal of Applied Physiology**, v. 95, n. 1, p. 364–372, 2003.
- VANDERLEI, F. M. et al. Acute Effects of Different Types of Resistance Training on Cardiac Autonomic Modulation in COPD. n. C, p. 1–10, 2018.
- VANDERLEI, L. C. M. et al. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. **Revista brasileira de cirurgia cardiovascular : orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 24, n. 2, p. 205–217, 2009.
- VINK, E. E.; DE JAGER, R. L.; BLANKESTIJN, P. J. Sympathetic Hyperactivity in Chronic Kidney Disease: Pathophysiology and (New) Treatment Options. **Current Hypertension Reports**, v. 15, n. 2, p. 95–101, abr. 2013.
- VOULGARIS, C. et al. Exercise improves cardiac autonomic function in obesity and diabetes. **Metabolism**, v. 62, n. 5, p. 609–621, maio 2013.
- WANG, X.; GARRETT, M. R. Nephron number, hypertension, and CKD: physiological and genetic insight from humans and animal models. **Physiological Genomics**, v. 49, n. 3, p. 180–192, mar. 2017.
- WEINTROB, N. et al. Diabetic neuropathy in children. **Pediatrics**, v. 9, n. 1, p. 13–19, jan. 2014.

ANEXO

Anexo A – Aprovação do comitê de ética em pesquisas

UNESP - FACULDADE DE
CIÊNCIAS CAMPUS DE BAURU
- JÚLIO DE MESQUITA FILHO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Efeito do exercício físico em pacientes em hemodiálise

Pesquisador: HENRIQUE LUIZ MONTEIRO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 51088812.0.0000.5398

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.765.388

Apresentação do Projeto:

O projeto se apresenta de forma adequada, seguindo as normas científicas/metodológicas consideradas importantes no cenário atual da pesquisa científica, com linguagem clara, objetiva e, portanto, suficientemente esclarecedora.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o efeito de um protocolo de exercício resistido progressivo em doentes renais crônicos em hemodiálise.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos de participação na pesquisa são relatados no TCLE.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresenta-se bem delimitada, com o objetivo e a metodologia articulados ao que se pretende investigar

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE está em acordo com a resolução 466/12 e atende aos requisitos necessários para proteger a confidencialidade dos usuários dos serviços.

Recomendações:

Nada a declarar

Endereço: Av. Luiz Edmundo Carrijo Coube, nº 14-01

Bairro: CENTRO

CEP: 17.033-360

UF: SP

Município: BAURU

Telefone: (14)3103-6087

Fax: (14)3103-6087

E-mail: arimaia@fc.unesp.br

**UNESP - FACULDADE DE
CIÊNCIAS CAMPUS DE BAURU
- JÚLIO DE MESQUITA FILHO**



Continuação do Parecer: 1.765.388

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nada a declarar

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto apresentado respeita os direitos dos participantes previstos na Resolução 466-12, considerando os riscos envolvidos e tomando medidas preventivas, tem metodologia adequada ao objeto e apresenta os termos obrigatórios em linguagem adequada.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_748962_E1.pdf	28/06/2016 17:22:28		Aceito
Outros	assinatura.png	28/06/2016 17:17:41	HENRIQUE LUIZ MONTEIRO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_PBrasil.pdf	18/11/2015 16:23:33	HENRIQUE LUIZ MONTEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	18/11/2015 16:23:00	HENRIQUE LUIZ MONTEIRO	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	18/11/2015 16:22:13	HENRIQUE LUIZ MONTEIRO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BAURU, 07 de Outubro de 2016

Assinado por:
Ari Fernando Maia
(Coordenador)

Endereço: Av. Luiz Edmundo Camargo Coube, nº 14-01
Bairro: CENTRO CEP: 17.033-360
UF: SP Município: BAURU
Telefone: (14)3103-6087 Fax: (14)3103-6087 E-mail: arimaia@fc.unesp.br

Anexo B – Termo de consentimento livre e esclarecido

Título da Pesquisa: Exercício Físico e Pacientes em Hemodiálise

Esta pesquisa é coordenada pelos acadêmicos **Clara Suemi da Costa Rosa, RG:43.832.193-5** e **Célio Guilherme Lombardi Daibem, RG: 28.173.032-5** sob orientação do Professor Doutor **Henrique Luiz Monteiro**.

As informações contidas neste documento têm por objetivo permitir o pleno conhecimento da natureza dos procedimentos a que o(a) voluntário(a) será submetido(a), visando à autorização de sua participação na pesquisa por meio de acordo escrito.

- 1) **Natureza da pesquisa:** esta pesquisa tem como finalidade verificar os efeitos da realização de um programa de exercícios físicos e reabilitação na qualidade de vida, composição corporal, capacidade funcional e força muscular de doentes renais crônicos durante a sessão de hemodiálise, bem como analisar o nível de atividade física habitual e possível associação com indicador de saúde.
- 2) **Participantes da pesquisa:** poderão fazer parte desta pesquisa doentes renais crônicos submetidos ao tratamento de hemodiálise a mais de três (03) meses, maiores de 18 anos, sem restrição médica para realização dos programas de exercícios, de ambos os sexos.
- 3) **Envolvimento na pesquisa:** ao participar deste estudo o Sr. (a) deverá estar ciente de que poderá fazer parte de um dos grupos que realizarão diferentes atividades: exercício aeróbico, exercício resistido, exercício resistido mais exercício aeróbico ou do grupo que permanecerá sem exercício, pois essa distribuição será feita por sorteio. O (a) Sr. (a) responderá questionários sobre: qualidade de vida, hábitos de atividade física, barreiras para a prática de atividade física e questões sócio-demográficas, além da realização de testes motores, da capacidade funcional e composição corporal. Além das avaliações, no caso do grupo com exercício, o (a) Sr. (a) deverá se engajar em um programa de exercícios físico através de uma bicicleta ergométrica; no caso do grupo de exercício resistido o (a) Sr. (a) deverá se engajar em um programa de reabilitação motora e respiratória, através de exercícios com resistência e alongamentos; e no caso do grupo exercício resistido mais exercício aeróbico o (a) Sr. (a) deverá se engajar em um programa que se iniciará com exercício resistido progredindo para o exercício aeróbico conforme descrito anteriormente. Os programas serão desenvolvidos por profissionais e estagiários da Educação Física e Fisioterapia, durante a sessão de hemodiálise, três (03) vezes na semana. Os programas terão por objetivo a promoção e manutenção da sua qualidade de vida. Você tem toda a liberdade de recusar ou permitir a sua participação, sem qualquer prejuízo; sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do telefone do responsável pelo projeto, da pesquisadora e da responsável pelo comitê de ética.
- 4) **Sobre as coletas:** As perguntas dos questionários serão realizadas pelos pesquisadores e respondidas pelo próprio voluntário; os testes e avaliações serão realizadas por profissionais habilitados, e aplicados nas dependências do Departamento de Educação Física da UNESP de Bauru.
- 5) **Riscos e desconforto:** Os procedimentos utilizados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética na Pesquisa com Seres Humanos conforme resolução n. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde – Brasília – DF. Apesar dos riscos envolvidos na pesquisa serem mínimos, a realização dos programas de exercício físico poderão acarretar na ocorrência de desconfortos musculares, os quais poderão ser aliviados pela cessação temporária do exercício.
- 6) **Confidencialidade:** Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Os seus dados serão identificados com um código, e não com o seu nome, sendo que apenas os membros da pesquisa terão conhecimentos dos dados, assegurando-lhe, portanto, sua privacidade.

7) **Benefícios:** Ao participar desta pesquisa você terá acesso a informações relacionadas ao seu estado de saúde, sem nenhum custo; além disso, os participantes do grupo com exercício poderão usufruir melhoras no estado geral de saúde. Adicionalmente, espera-se que os resultados obtidos ampliem o conhecimento sobre os efeitos musculares da prática de exercício físico dos doentes renais crônicos em hemodiálise.

8) **Pagamento:** Você não terá nenhum tipo de despesa ao autorizar sua participação nesta pesquisa, bem como nada será pago pela sua participação.

9) **Liberdade de recusar ou retirar o consentimento:** Você tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem penalizações.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para permitir a sua participação nesta pesquisa. Portanto, preencha os itens que seguem:

Eu, _____, R.G. _____, após leitura e compreensão destas informações, entendo que minha participação é voluntária, e que posso sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confiro que recebi cópia deste termo de consentimento e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

Bauru, ____ de _____ de _____.

Assinatura da participante

Pesquisador: Clara Suemi da Costa Rosa

Pesquisador: Célio Guilherme Lombardi Daibem

Orientador: Prof. Dr. Henrique Luiz Monteiro

Pesquisador: Clara Suemi da Costa Rosa. Rua Christiano Pagani 8-51 apto 32D.

(14) 8118-1393 clarasuemi@hotmail.com

Pesquisador: Célio Guilherme L. Daibem. Rua Aviador Mario F. Nogueira 3-09.

(14)3206-3272 celiodaibem@yahoo.com.br

Orientador: Henrique Luiz Monteiro. Rua Charles Lidenberg 3-50.

(14) 31036082

heu@fc.unesp.br

Anexo C – Escala PEDro

Escala de PEDro – Português (Brasil)

1. Os critérios de elegibilidade foram especificados	não ☐ sim ☐ onde:
2. Os sujeitos foram aleatoriamente distribuídos por grupos (num estudo cruzado, os sujeitos foram colocados em grupos de forma aleatória de acordo com o tratamento recebido)	não ☐ sim ☐ onde:
3. A alocação dos sujeitos foi secreta	não ☐ sim ☐ onde:
4. Inicialmente, os grupos eram semelhantes no que diz respeito aos indicadores de prognóstico mais importantes	não ☐ sim ☐ onde:
5. Todos os sujeitos participaram de forma cega no estudo	não ☐ sim ☐ onde:
6. Todos os terapeutas que administraram a terapia fizeram-no de forma cega	não ☐ sim ☐ onde:
7. Todos os avaliadores que mediram pelo menos um resultado-chave, fizeram-no de forma cega	não ☐ sim ☐ onde:
8. Mensurações de pelo menos um resultado-chave foram obtidas em mais de 85% dos sujeitos inicialmente distribuídos pelos grupos	não ☐ sim ☐ onde:
9. Todos os sujeitos a partir dos quais se apresentaram mensurações de resultados receberam o tratamento ou a condição de controle conforme a alocação ou, quando não foi esse o caso, fez-se a análise dos dados para pelo menos um dos resultados-chave por “intenção de tratamento”	não ☐ sim ☐ onde:
10. Os resultados das comparações estatísticas inter-grupos foram descritos para pelo menos um resultado-chave	não ☐ sim ☐ onde:
11. O estudo apresenta tanto medidas de precisão como medidas de variabilidade para pelo menos um resultado-chave	não ☐ sim ☐ onde:

A escala PEDro baseia-se na lista de Delphi, desenvolvida por Verhagen e colegas no Departamento de Epidemiologia, da Universidade de Maastricht (Verhagen AP *et al* (1988). *The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomised clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. Journal of Clinical Epidemiology*, 51(12):1235-41). A lista, na sua maior parte, baseia-se num “consenso de peritos” e não em dados empíricos. Incluíram-se na escala de PEDro dois itens adicionais, que não constavam da lista de Delphi (os itens 8 e 10 da escala de PEDro). À medida que forem disponibilizados mais dados empíricos, pode vir a ser possível ponderar os itens da escala de forma a que a pontuação obtida a partir da aplicação da escala PEDro reflita a importância de cada um dos itens da escala.

O objetivo da escala PEDro consiste em auxiliar os utilizadores da base de dados PEDro a identificar rapidamente quais dos estudos controlados aleatorizados, ou quase-aleatorizados, (ou seja, ECR ou ECC) arquivados na base de dados PEDro poderão ter validade interna (critérios 2-9), e poderão conter suficiente informação estatística para que os seus resultados possam ser interpretados (critérios 10-11). Um critério adicional (critério 1) que diz respeito à validade externa (ou “potencial de generalização” ou “aplicabilidade” do estudo clínico) foi mantido para que a *Delphi list* esteja completa, mas este critério não será usado para calcular a pontuação PEDro apresentada no endereço PEDro na internet.

A escala PEDro não deverá ser usada como uma medida da “validade” das conclusões de um estudo. Advertimos, muito especialmente, os utilizadores da escala PEDro de que estudos que revelem efeitos significativos do tratamento e que obtenham pontuação elevada na escala PEDro não fornecem, necessariamente, evidência de que o tratamento seja clinicamente útil. Adicionalmente, importa saber se o efeito do tratamento foi suficientemente expressivo para poder ser considerado clinicamente justificável, se os efeitos positivos superam os negativos, e aferir a relação de custo-benefício do tratamento. A escala não deve ser utilizada para comparar a “qualidade” de estudos clínicos realizados em diferentes áreas de terapia, principalmente porque algumas áreas da prática da fisioterapia não é possível satisfazer todos os itens da escala.

Modificada pela última vez em 21 de Junho de 1999

Tradução em Português vez em 13 de Maio de 2009

Ajustes ortográficos para a versão Português-Brasileiro em 12 de Agosto de 2010

Indicações para a administração da escala PEDro:

Todos os critérios	A pontuação só será atribuída quando um critério for claramente satisfeito. Se numa leitura literal do relatório do ensaio existir a possibilidade de um critério não ter sido satisfeito, esse critério não deve receber pontuação.
Critério 1	Este critério pode considerar-se satisfeito quando o relatório descreve a origem dos sujeitos e a lista de requisitos utilizados para determinar quais os sujeitos eram elegíveis para participar no estudo.
Critério 2	Considera-se que num determinado estudo houve alocação aleatória se o relatório referir que a alocação dos sujeitos foi aleatória. O método de aleatoriedade não precisa de ser explícito. Procedimentos tais como lançamento de dados ou moeda ao ar podem ser considerados como alocação aleatória. Procedimentos de alocação quase-aleatória tais como os que se efetuam a partir do número de registo hospitalar, da data de nascimento, ou de alternância, não satisfazem este critério.
Critério 3	<i>Alocação secreta</i> significa que a pessoa que determinou a elegibilidade do sujeito para participar no ensaio desconhecia, quando a decisão foi tomada, o grupo a que o sujeito iria pertencer. Deve atribuir-se um ponto a este critério, mesmo que não se diga que a alocação foi secreta, quando o relatório refere que a alocação foi feita a partir de envelopes opacos fechados ou que a alocação implicou o contato com o responsável pela alocação dos sujeitos por grupos, e este último não participou do ensaio.
Critério 4	No mínimo, nos estudos de intervenções terapêuticas, o relatório deve descrever pelo menos uma medida da gravidade da condição a ser tratada e pelo menos uma (diferente) medida de resultado-chave que caracterize a linha de base. O examinador deve assegurar-se de que, com base nas condições de prognóstico de início, não seja possível prever diferenças clinicamente significativas dos resultados, para os diversos grupos. Este critério é atingido mesmo que somente sejam apresentados os dados iniciais do estudo.
Crítérios 4, 7-11	<i>Resultados-chave</i> são resultados que fornecem o indicador primário da eficácia (ou falta de eficácia) da terapia. Na maioria dos estudos, utilizam mais do que uma variável como medida de resultados.
Crítérios 5-7	<i>Ser cego para o estudo</i> significa que a pessoa em questão (sujeito, terapeuta ou avaliador) não conhece qual o grupo em que o sujeito pertence. Mais ainda, sujeitos e terapeutas só são considerados "cegos" se for possível esperar-se que os mesmos sejam incapazes de distinguir entre os tratamentos aplicados aos diferentes grupos. Nos ensaios em que os resultados-chave são relatados pelo próprio (por exemplo, escala visual análoga, registo diário da dor), o avaliador é considerado "cego" se o sujeito foi "cego".
Critério 8	Este critério só se considera satisfeito se o relatório referir explicitamente <i>tanto</i> o número de sujeitos inicialmente alocados nos grupos <i>como</i> o número de sujeitos a partir dos quais se obtiveram medidas de resultados-chave. Nos ensaios em que os resultados são medidos em diferentes momentos no tempo, um resultado-chave tem de ter sido medido em mais de 85% dos sujeitos em algum destes momentos.
Critério 9	Uma análise de <i>intenção de tratamento</i> significa que, quando os sujeitos não receberam tratamento (ou a condição de controle) conforme o grupo atribuído, e quando se encontram disponíveis medidas de resultados, a análise foi efetuada como se os sujeitos tivessem recebido o tratamento (ou a condição de controle) que lhes foi atribuído inicialmente. Este critério é satisfeito, mesmo que não seja referida a análise por intenção de tratamento, se o relatório referir explicitamente que todos os sujeitos receberam o tratamento ou condição de controle, conforme a alocação por grupos.
Critério 10	Uma <i>comparação estatística inter-grupos</i> implica uma comparação estatística de um grupo com outro. Conforme o desenho do estudo, isto pode implicar uma comparação de dois ou mais tratamentos, ou a comparação do tratamento com a condição de controle. A análise pode ser uma simples comparação dos resultados medidos após a administração do tratamento, ou a comparação das alterações num grupo em relação às alterações no outro (quando se usou uma análise de variância para analisar os dados, esta última é frequentemente descrita como interação grupo versus tempo). A comparação pode apresentar-se sob a forma de hipóteses (através de um valor de p, descrevendo a probabilidade dos grupos diferirem apenas por acaso) ou assumir a forma de uma estimativa (por exemplo, a diferença média ou a diferença mediana, ou uma diferença nas proporções, ou um número necessário para tratar, ou um risco relativo ou um razão de risco) e respectivo intervalo de confiança.
Critério 11	Uma <i>medida de precisão</i> é uma medida da dimensão do efeito do tratamento. O efeito do tratamento pode ser descrito como uma diferença nos resultados do grupo, ou como o resultado em todos os (ou em cada um dos) grupos. <i>Medidas de variabilidade</i> incluem desvios-padrão (DP's), erros-padrão (EP's), intervalos de confiança, amplitudes interquartis (ou outras amplitudes de quantis), e amplitudes de variação. As medidas de precisão e/ou as medidas de variabilidade podem ser apresentadas graficamente (por exemplo, os DP's podem ser apresentados como barras de erro numa figura) desde que aquilo que é representado seja inequivocamente identificável (por exemplo, desde que fique claro se as barras de erro representam DP's ou EP's). Quando os resultados são relativos a variáveis categóricas, considera-se que este critério foi cumprido se o número de sujeitos em cada categoria é apresentado para cada grupo.