



**Universidade Federal do Maranhão**  
**Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação e Inovação**  
**Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e da**  
**Criança**  
**Mestrado Acadêmico**



**EFEITO DO TREINAMENTO AERÓBIO NOS PARÂMETROS**  
**CARDIOVASCULARES DE PACIENTES EM HEMODIÁLISE**

**Luana Monteiro Anaise Azoubel**

**São Luís**  
**2017**

LUANA MONTEIRO ANAISSE AZOUBEL

## **EFEITO DO TREINAMENTO AERÓBIO NOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES DE PACIENTES EM HEMODIÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e da Criança da Universidade Federal do Maranhão, com o objetivo de defesa de título de Mestre em Saúde do Adulto e da Criança.

Área de Concentração: Avaliação Clínico Laboratorial

**Orientador:**

Prof. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda

**Coordenadora:**

Coordenadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento.

São Luís

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
E DA SAÚDE PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DO ADULTO E DA  
CRIANÇA

LUANA MONTEIRO ANAISSE AZOUBEL

**EFEITO DO TREINAMENTO AERÓBIO NOS PARÂMETROS  
CARDIOVASCULARES DE PACIENTES EM HEMODIÁLISE**

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

---

Prof.<sup>o</sup>. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda  
Orientador

---

Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Janaína de Oliveira Brito Monzani  
1<sup>a</sup> Examinadora

---

Prof.<sup>o</sup> Dr. Francisco Navarro  
2<sup>a</sup> Examinadora

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Flávia Castello Branco Vidal  
3<sup>o</sup> Examinadora

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento  
Suplente

*Ao meu Senhor e Salvador, Jesus Cristo. À minha  
família e amigos queridos.*

*Ninguém Explica Deus*

*Nada é igual ao Seu redor  
Tudo se faz no Seu olhar  
Todo o universo se formou no Seu falar  
Teologia pra explicar ou big bang pra disfarçar  
Pode alguém até duvidar  
Sei que há um Deus a me guardar*

*E eu tão pequeno e frágil querendo Sua atenção  
No silêncio encontro resposta certa então  
Dono de toda ciência, sabedoria e poder  
Oh dá-me de beber da água da fonte da vida*

*Antes que o haja houvesse  
Ele já era Deus  
Se revelou ao seus do crente ao ateu  
(Se revelou ao seus do Gentio ao Judeu)  
Ninguém explica Deus*

*Ninguém explica  
Ninguém explica Deus  
Ninguém explica  
Ninguém explica Deus  
E se duvida ou se acredita  
Ninguém explica  
Ninguém explica Deus*

*(Clóvis Pinho – Preto no Branco)*

## AGRADECIMENTOS

A Jesus Cristo, por me sustentar me dando capacidade e força para nunca desistir. Ao meu amado esposo Guilherme Guterres Azoubel, pela paciência e compreensão nos dias mais difíceis. À minha mãe, Nilce Maria de Araújo Monteiro por sempre mostrar a importância da dedicação aos estudos, pelo grande amor e cuidado diário. Aos meus amados irmãos Lorenzo Monteiro Anaisse e Lorena Anaisse Ribeiro por todo apoio e amor incondicional a mim oferecido. À sogrinha Silvana Costa Guterres e “vovó-sogra” Felícia Costa Guterres.

Ao meu admirável orientador Prof. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda, por proporcionar tantos momentos de aprendizado, acrescentar tanto conhecimento, mostrar as tantas possibilidades que o mundo científico possui e finalmente por disponibilizar seu tempo e acreditar no meu potencial. Professor, o senhor é uma inspiração profissional.

À médica nefrologista Érika Cristina Ribeiro de Lima Carneiro, coordenadora do Centro de Prevenção de Doenças Renais, que participou e contribuiu em absolutamente todos os momentos desta pesquisa. Além de mentora com alto nível de conhecimento é uma grande amiga.

Aos pacientes por aceitaram participar deste estudo, obrigada pela confiança em nosso trabalho. Graças à decisão e empenho de vocês foi possível realizar este estudo.

Às incríveis profissionais e amigas, a cientista da computação Esp. Vívian de Paula da Silva Carvalho e a Prof<sup>a</sup>. Esp. Regiane Reis Matos Passos, e a cardiologista Magda Luciene Carvalho pela grande parceria, prof<sup>a</sup> Andréa Soares Moraes e ao amigo prof. Luís Fábio Gonçalves Matos. Aos profissionais do setor da Nefrologia, do administrativo ao assistencial, chefe médica nefrologista Ms. Deborah Bui, Enf<sup>a</sup> Me. Giselle Andrade, às queridas nutricionistas, Me. Elane Hortegal, Me. Sheyla Dias e Heulenmacia Matos que abriram caminhos. À equipe de residentes da Educação Física tão importante durante as coletas e à tutora da residência Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Alessandra Magalhães Garcia por incentivar a pesquisa.

Aos meus companheiros do LACORE sempre dispostos a ajudar neste percurso, em especial aos parceiros Prof<sup>o</sup>. Me. Carlos José Moraes Dias, Prof<sup>o</sup>. Antônio Carlos Silva Filho, Prof<sup>o</sup>. Antônio Woodson Maciel, Prof<sup>a</sup> Esp. Ana Lúcia Cutrim e Prof. Carlos Alberto Dias Filho.

Ao Hospital Universitário do Maranhão e ao CENEFRON, através de seus líderes e funcionários que possibilitaram a realização deste estudo, em especial ao Dr. Natalino Salgado Filho pelo apoio e confiança em nosso trabalho.

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

## RESUMO

**Introdução:** A Doença Renal Crônica (DRC) é um crescente problema epidemiológico, estima-se que no mundo mais de 1 milhão de pessoas realize tratamento dialítico, e no Brasil este número aparece em torno de 112 mil indivíduos aproximadamente. Estudos têm demonstrado alta prevalência de disfunção autonômica em pacientes submetidos à hemodiálise, e esta disfunção está associada à eventos cardíacos como morte súbita, insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio. O treinamento aeróbio é um importante aliado na melhora do balanço autonômico e consequentemente na variabilidade da frequência cardíaca (VFC). **Objetivo:** Avaliar as alterações cardiovasculares de pacientes em hemodiálise após 12 semanas de treinamento aeróbio. **Materiais e métodos:** 14 pacientes submetidos ao tratamento dialítico participaram deste estudo, estes foram alocados em dois grupos, ativos (GA) e controle (GC) com 7 indivíduos (4 mulheres e 3 homens) cada. Este estudo foi realizado no Centro de Prevenção de Doenças Renais (CPDR), do Hospital Universitário Presidente Dutra (HUPD), da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e Centro de Nefrologia do Maranhão (CENEFROM). Os participantes do GA foram submetidos a um protocolo de treinamento aeróbio com intensidade de 60% a 80% da frequência cardíaca máxima. Os dados tiveram sua normalidade testada através do teste de Shapiro-Wilk, e para caracterização entre grupos adotamos o teste T pareado de Student e Wilcoxon para variáveis não pareadas. A análise estatística entre os grupos foi realizada através do teste *two-way* ANOVA com post-hoc Student Newman-Keulls. **Resultados:** A composição corporal entre os grupos foi diferente para o índice da massa corpórea de  $24,71 \pm 2,34$  kg/m<sup>2</sup> para  $18,88 \pm 1,83$  kg/m<sup>2</sup> e massa gorda de  $22,70 \pm 4,94$  kg para  $13,69 \pm 3,05$  kg, o GA apresentou valores melhores em relação ao GC. Na análise dos parâmetros cardiovasculares, no GA a FC de repouso reduziu de  $77,14 \pm 9,08$  bpm para  $69,86 \pm 7,53$  bpm e o VO<sub>2</sub> pico aumentou significativamente em relação aos seus níveis basais de  $18,98 \pm 0,82$  ml.kg.min para  $22,53 \pm 2,63$  ml.kg.min, o valor do VO<sub>2</sub> após 12 semanas de intervenção foi maior no GA, com valor de  $22,53 \pm 2,63$  ml.kg.min para  $18,23 \pm 0,82$  ml.kg.min do GC. A PAS no período do sono, teve seus valores diminuídos ao compararmos basal e pós tanto no Dia-1 de  $120,80 \pm 10,85$  mmHg para  $109,00 \pm 15,00$  mmHg, como no Dia-2 de  $127,20 \pm 15,82$  mmHg para  $110,70 \pm 16,40$  mmHg. No Dia-2 após a intervenção com protocolo aeróbio houve redução do valor da PAS do período de vigília para o período do sono, de  $125,50 \pm 17,03$  mmHg para  $110,70 \pm 16,40$  mmHg, respectivamente. Os valores ecocardiográficos não obtiveram diferenças significativas. No que concerne à modulação autonômica do GA, este alcançou melhora no índice HF (n.u) de  $47,41 \pm 15,95$  (n.u) para  $69,35 \pm 19,37$  (n.u) e no balanço simpato-vagal com redução de  $1,20 \pm 0,60$  para  $0,59 \pm 0,68$ , comparando seus valores basais e pós 12 semanas. Entre grupos, o GA obteve melhores valores de VFC, o índice HF (n.u) e o LF/HF do GA foram respectivamente  $69,35 \pm 19,37$  (n.u);  $0,59 \pm 0,63$  e para o GC os valores foram  $43,63 \pm 21,07$  (n.u);  $2,40 \pm 3,13$ . **Conclusão:** O treinamento aeróbio de intensidade moderada, em 12 semanas, proporcionou melhora cardiorrespiratória e autonômica nos pacientes submetidos à hemodiálise. Além disso, o GA obteve valores de composição corpórea melhores que os sedentários ao final do estudo.

**Palavras-chave:** Diálise; Exercício físico; Sistema nervoso autonômico.

## ABSTRACT

**Introduction:** Chronic kidney disease is an epidemical problem raising all over the world, it is estimated that one million individuals undergo dialysis treatment and in Brazil this number is around 112.000. Several studies have been shown the high prevalence of autonomic disfunction in hemodialysis patients and this disfunction is associated to cardiac events such sudden cardiac death, heart failure and myocardial infarction. In contrast, aerobic training is an important ally in autonomic improvement and hence in heart rate variability. **Objective:** Verify cardiovascular adaptations 12 weeks post aerobic training in hemodialysis patients. **Materials and methods:** 14 patients undergoing hemodialysis treatment joined the study, they were divided in two groups, a control group (GC) and active group (GA), both with 7 subjects (4 women). This study occurred at *Centro de Prevenção de Doenças Renais at Hospital Universitário Presidente Dutra of Universidade Federal do Maranhão and Centro de Nefrologia do Maranhão*. The subjects of GA underwent an aerobic exercise protocol, an intensity between 60% and 80% of maximal heart rate. The data normality was analyzed by Shapiro-Wilk test, for groups characterization we adopted Student's paired T test and Wilcoxon for non parametrics values. Statistical analysis between groups was tested with two-way ANOVA and post-hoc Student Newman-Keulls. **Results:** Body composition between groups was different for both body mass index from  $24,71\pm 2,34$  to  $18,88\pm 1,83$  and fat mass  $22,70\pm 4,94$  to  $13,69\pm 3,05$  in GA. Cardiovascular parameters in GA, resting heart rate was lower in post training  $77,14\pm 9,08$  to  $69,86\pm 7,53$  and  $VO_2$  values rised significantly from  $18,98\pm 0,82$  to  $22,53\pm 2,63$  in comparison between baseline and after 12 weeks the values. Systolic blood pressure was lower at sleep period, with  $120,80\pm 10,85$  (mmHg) in baseline and  $109,00\pm 15,00$  (mmHg) post training at Day 1 and also in Day 2, with  $127,20\pm 15,82$  mmHg in baseline and  $110,70\pm 16,40$  mmHg post training. In Day 2, after aerobic protocol intervention there was a reduction in systolic blood pressure value from waking period to sleep period, with  $125,50\pm 17,03$  mmHg and  $110,70\pm 16,40$  mmHg respectively. In regard to GA autonomic modulation, HF (n.u) index improved from  $47,41\pm 15,95$  (n.u) to  $69,35\pm 19,3$  (n.u) and sympathovagal balance decreased from  $1,20\pm 0,60$  to  $0,59\pm 0,68$ , when compared their baselines and after 12 weeks values. Between groups, GA showed better values, HF (n.u) index and LF/HF respectively were  $69,35\pm 19,37$  (n.u);  $0,59\pm 0,63$  and  $43,63\pm 21,07$  (n.u);  $2,40\pm 3,13$  and GC the values were  $43,63\pm 21,07$  (n.u); and  $2,40\pm 3,13$ . **Conclusion:** Moderate aerobic training, in 12 weeks, improved cardiorespiratory fitness and autonomic modulation in hemodialysis patients. Besides, GA at the end of this study had better body composition values then GC.

**Keywords:** Dialysis; Physical exercise; Autonomic nervous system.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Estrutura do Néfron .....	17
<b>Figura 2</b> – Esquematização do SRAA .....	18
<b>Figura 3</b> – Prognóstico de risco de progressão para DRC baseado no RFG e albuminúria....	19
<b>Figura 4</b> – Categorias de RFG da DRC .....	19
<b>Figura 5</b> – Esquema da hemodiálise .....	20
<b>Figura 6</b> – Fístula arteriovenosa .....	21
<b>Figura 7</b> – Sistema nervoso autônomo .....	23
<b>Figura 8</b> – Intervalos R-R do ECG .....	24
<b>Figura 9</b> – Fluxograma do Estudo .....	30
<b>Figura 10</b> – Foto do Programa WinCardio .....	34
<b>Figura 11</b> – Intervalo selecionado para análise das variáveis da variabilidade da frequência cardíaca.....	34
<b>Figura 12</b> – Ilustração da análise da VFC no domínio da frequência.....	35
<b>Figura 13</b> – Ilustração da análise simbólica da VFC .....	36
<b>Figura 14</b> – Escala de Percepção de esforço .....	37
<b>Figura 15</b> – Análise dos valores de IMC (kg/m <sup>2</sup> ) e Massa gorda (kg) dos grupos controle (GC) e ativo (GA), basal e após 12 semanas de treinamento aeróbio.....	43
<b>Figura 16</b> – VO <sub>2</sub> pico dos grupos controle (GC) e ativo (GA), basal e após 12 semanas de treinamento aeróbio.....	43
<b>Figura 17</b> – Frequência cardíaca de repouso dos grupos controle (GC) e ativo (GA), basal e após 12 semanas de treinamento aeróbio.....	43
<b>Figura 18</b> – Análise da pressão arterial sistólica no período do sono do grupo ativo (GA), basal e após 12 semanas de treinamento aeróbio. Dia 1: Dia com diálise; Dia 2: Dia sem diálise.....	44
<b>Figura 19</b> – Análise da pressão arterial sistólica do grupo ativo (GA) nos períodos de vigília e sono após 12 semanas de treinamento aeróbio no dia sem diálise (Dia 2).....	44
<b>Figura 20</b> – VFC no domínio da frequência, análise do índice da alta frequência – HF (nu) dos grupos controle (GC) e ativo (GA), basal e após 12 semanas de treinamento aeróbio.....	44
<b>Figura 21</b> – VFC no domínio da frequência, análise da razão LF/HF nos grupos controle (GC) e ativo (GA), basal e após 12 semanas de treinamento aeróbio.....	45

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Caracterização clínica e antropométrica dos grupos controle e ativo de pacientes em hemodiálise.....	38
<b>Tabela 2</b> – Medicamentos utilizados pelos pacientes em hemodiálise.....	39
<b>Tabela 3</b> –Dados da análise bioquímica dos grupos controle e ativo de pacientes em hemodiálise .....	39
<b>Tabela 4</b> – Dados do teste de caminhada de 6 minutos e exame de eletrocardiograma dos grupos controle e ativo de pacientes em hemodiálise .....	40
<b>Tabela 5</b> – Dados do exame de monitorização ambulatorial da pressão arterial dos grupos controle e ativo de pacientes em hemodiálise .....	41
<b>Tabela 6</b> – Dados do exame de ecocardiograma transtorácico dos grupos controle e ativo de pacientes em hemodiálise .....	41
<b>Tabela 7</b> – Dados da variabilidade da frequência cardíaca através dos métodos lineares, não lineares e simbólico dos grupos controle e ativo de pacientes em hemodiálise .....	42

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACSM	<i>American College Sport Medicine</i> (Colégio Americano de Medicina do Esporte);
ADH	<i>Antidiuretic hormone</i> (Hormônio antidiurético);
AVF	Avaliação física;
BPM	Batimentos por minuto;
CPDR	Centro de Prevenção de Doenças Renais;
DC	Débito cardíaco;
DP	Duplo produto entre FC x PAS;
DCV	Doença cardiovasculares;
DRC	Doença renal crônica;
DM	Diabetes mellitus;
ECG	Eletrocardiograma;
EPE	Escala de percepção subjetiva de esforço;
FC	Frequência cardíaca;
FC máx	Frequência cardíaca máxima;
FC rep	Frequência cardíaca de repouso;
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo;
GA	Grupo Ativo;
GC	Grupo Controle;
HDL	High density lipoprotein (Lipoproteína de alta densidade);
HD	Hemodiálise;
HF	High frequency (Alta frequência);
HZ	Hertz;
IPAQ	Internacional Physical Activity Questionnaire (Questionário internacional do nível de atividade física);
IMC	Índice de massa corporal;
KTV	Kinetics Time Volume (Medida de adequação de diálise = K: depuração de uréia pelo dialisador; t: tempo de tratamento; V: volume de distribuição da uréia);
LF	Low frequency (Baixa frequência);
LF/HF	Low frequency and high frequency ratio (Razão entre baixa e alta frequência ou balanço simpátovagal);

MET	Metabolic equivalente of Task (Estimativa de equivalente metabólico);
MS	Milissegundos;
PA	Pressão arterial;
PAD	Pressão arterial diastólica;
PAS	Pressão arterial sistólica;
PTH	Paratormônio;
RFG	Ritmo de filtração glomerular;
RMSSD	Root mean square standart deviation (Raiz quadrada da soma das diferenças sucessivas entre intervalos normais adjacentes ao quadrado);
RPM	Rotações por minuto;
RR	Ritmo cardíaco ou intervalo R-R;
SD	Standart deviation (Desvio padrão)
SDNN	Standart deviation of RR intervals (Desvio padrão de todos os intervalos RR normais);
SNA	Sistema nervoso autônomo;
SNP	Sistema nervoso parassimpático;
SNS	Sistema nervoso simpático;
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
TCLE	Termo de consentimento livre esclarecido;
TC6M	Teste de caminhada de seis minutos;
TE	Teste ergométrico;
TRS	Terapia renal substitutiva;
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca;
VO <sub>2</sub> máx	Volume de Oxigênio máximo;
VO <sub>2</sub> pico	Volume de Oxigênio pico;

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>2.</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>	<b>16</b>
2.1	Fisiologia e anatomia renal .....	16
2.2	Doença renal crônica .....	18
2.3	Hemodiálise .....	20
2.4	Hemodiálise e exercício físico .....	21
2.5	Sistema nervoso autônomo .....	22
2.6	Variabilidade da frequência cardíaca.....	23
<b>3</b>	<b>HIPÓTESE.....</b>	<b>26</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>27</b>
4.1	Objetivo geral .....	27
4.2	Objetivos específicos .....	27
<b>5</b>	<b>MATÉRIAS E MÉTODOS .....</b>	<b>28</b>
5.1	Tipo do Estudo.....	28
5.2	Local do Estudo .....	28
5.3	População do Estudo.....	28
5.4	Amostra do Estudo .....	28
5.5	Critérios de inclusão .....	29
5.6	Critérios de não inclusão .....	29
5.7	Fluxograma do estudo.....	29
5.8	Anamnese .....	30
5.9	Exames laboratoriais.....	30
5.10	Questionário - IPAQ (Questionário do nível de atividade física) .....	31
5.11	Avaliação antropométrica .....	32
5.12	Ecocardiograma transtorácico.....	32
5.13	Monitorização ambulatorial da pressão arterial.....	32
5.14	Teste de estresse máximo na esteira.....	33
5.15	Avaliação da capacidade cardiorrespiratória.....	33
5.16	Registro da variabilidade da frequência cardíaca .....	33
5.17	Protocolo de treino aeróbio.....	36
5.18	Análise estatística .....	37
5.19	Aspectos éticos .....	37

6	<b>RESULTADOS</b> .....	38
7	<b>DISCUSSÃO</b> .....	46
8	<b>CONCLUSÃO</b> .....	50
9	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	51
10	<b>APÊNDICES</b> .....	62
11	<b>ANEXOS</b> .....	67
12	Questionário internacional do nível de atividade física – IPAQ.....	68
13	Parecer de aprovação do projeto pelo CEP.....	70
14	ACUTE EFFECT OF A BOUT OF AEROBIC EXERCISE IN AUTONOMIC MODULATION OF HEMODIALYSIS PATIENTS.....	75
15	AUTONOMIC MODULATION ANALYSIS IN ACTIVE AND SEDENTARY KIDNEY TRANSPLANTED RECIPIENTS .....	99
16	EFFECT OF EXERCISE TRAINING IN HEART RATE VARIABILITY, ANXIETY, DEPRESSION, AND SLEEP QUALITY IN KIDNEY RECIPIENTS: A PRELIMINARY STUDY.....	105

## 1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é um crescente problema epidemiológico em todo o mundo. De acordo com o censo mais recente, um milhão de indivíduos esperam por um transplante renal ou dependem de outras terapias renais substitutivas (ZHANG e ROTHENBACHER, 2008; MULA-ABED, 2012).

Diversas pesquisas têm observado uma alta prevalência de disfunções da modulação autonômica cardíaca em pacientes submetidos à hemodiálise (BURGESS, 1982; DELIGIANNIS, KOUIDI e TOURKANTONIS, 1999; LUGON *et al.*, 2003). Essa disfunção autonômica pode ser desenvolvida devido a algumas mudanças estruturais na morfologia cardíaca, como fibrose, hipertrofia ventricular esquerda e outras causas cardiovasculares (JOHANSSON *et al.*, 2005; AGARWAL, 2008).

Segundo Tamura *et al* (1998), a reduzida variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em dialíticos está relacionada aos baixos valores de hematócrito e longos períodos de tratamento de hemodiálise (TAMURA *et al.*, 1998). Para Celik e colaboradores, pacientes em estágio final da doença renal crônica são suscetíveis ao desenvolvimento de disfunção autonômica cardíaca e diminuição do controle da pressão arterial (CELIK *et al.*, 2011), o que está relacionado com um risco aumentado de morte súbita (ROBINSON e CARR, 2002).

As doenças cardiovasculares são as principais causas de mortalidade em pacientes em hemodiálise, atingindo até 30 vezes mais casos de morte súbita do que a população em geral (MUSTATA *et al.*, 2004; WEINER *et al.*, 2004; HERZOG *et al.*, 2008). Muitas evidências demonstram que uma menor VFC, está associada à morte súbita, hipertensão assintomática, insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio (VERRIER e LOWN, 1984; LA ROVERE *et al.*, 1998; CASHION *et al.*, 2005). Assim, uma modulação simpática aumentada e consequente diminuição da modulação parassimpática é uma causa importante de morte súbita em pacientes em hemodiálise (LOWN e VERRIER, 1976; LUGON *et al.*, 2003).

Outro mecanismo de grande importância para o controle hemodinâmico e por estimular o aumento no tônus simpático é o sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), quando está em desequilíbrio pode resultar no desenvolvimento de doenças cardiovasculares e renais (SIRAGY e CAREY, 2010; YANG e XU, 2017). A disfunção do SRAA, promove a hipertensão dos capilares glomerulares e sistêmica, resultando em prejuízo no endotélio vascular e glomerular. Além do mais, a aldosterona e a angiotensina II podem estimular respostas pró-inflamatórias e causar danos aos rins (BREWSTER e PERAZELLA, 2004; SIRAGY e CAREY, 2010).

Dessa forma, é necessário explorar as evidências sobre tratamentos capazes de reduzir tais riscos para essa população e o treinamento aeróbio tem se mostrado um importante aliado na melhora da modulação autonômica cardíaca, como demonstrado por diversos estudos (DE MEERSMAN, 1993; SHIN *et al.*, 1995; DELIGIANNIS, KOUIDI e TOURKANTONIS, 1999; MELANSON e FREEDSON, 2001; DELIGIANNIS, 2004; LARSEN *et al.*, 2004; KOUIDI *et al.*, 2009; MORAES DIAS *et al.*, 2015).

Outros autores corroboram com estes achados demonstrando que o exercício tem influência benéfica na atividade parassimpática, não sendo um efeito exclusivo de população em hemodiálise mas em diversas populações como adultos sedentários, idosos, pacientes com insuficiência cardíaca crônica, diabetes mellitus, infarto agudo do miocárdio (OYA *et al.*, 1999; LARSEN *et al.*, 2004; GALETTA *et al.*, 2005; RACZAK *et al.*, 2005; PAGKALOS *et al.*, 2008) e embora o exercício físico promova muitos benefícios este ainda não é rotina dentre os pacientes em estágio avançado da DRC (CHEEMA *et al.*, 2005; REBOREDO, HENRIQUE, *et al.*, 2007).

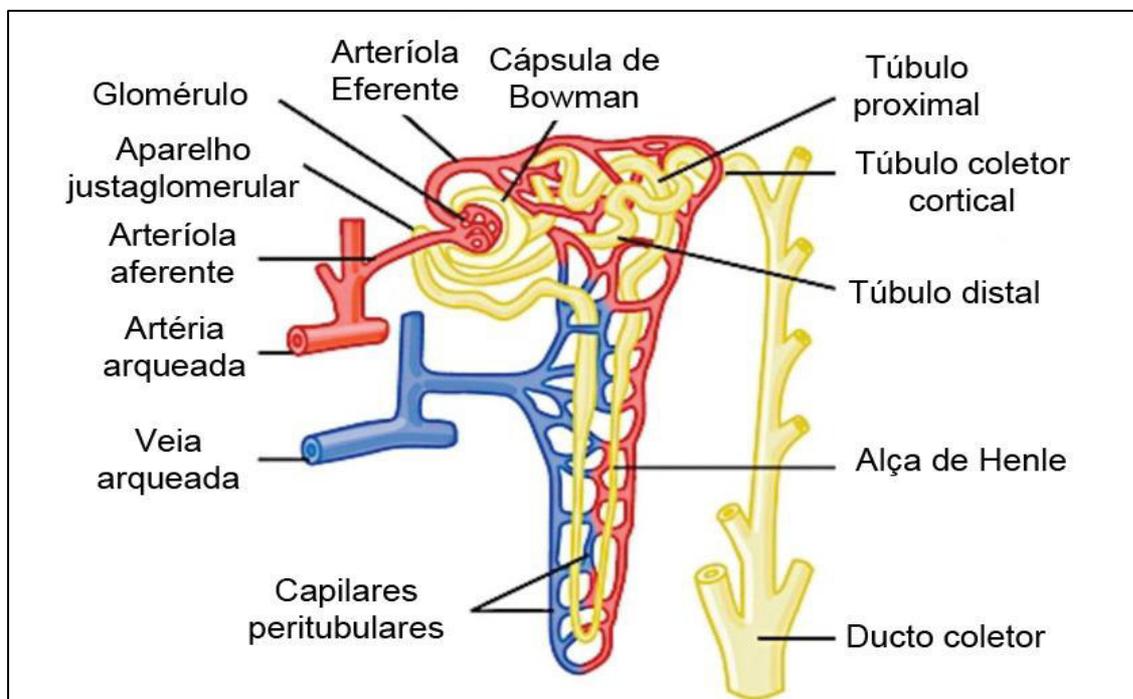
De acordo com estudos previamente realizados, o exercício aeróbio aumenta a VFC e, conseqüentemente, reduz o risco de mortalidade, morbidade e melhora a qualidade de vida desses indivíduos (HATHAWAY *et al.*, 1994; OUZOUNI *et al.*, 2009). Todavia, os efeitos positivos na VFC através desta intervenção em doentes renais crônicos em estágio 5 devem ser estudados e aprofundados até que essa intervenção seja inserida como parte essencial e indispensável do tratamento do paciente em hemodiálise. Então, visando ampliar o conhecimento sobre esta questão, o propósito deste estudo foi verificar as alterações cardiovasculares que o treinamento aeróbio pode proporcionar a esses pacientes.

## **2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

### **2.1 Fisiologia e anatomia renal**

Os rins têm como unidade funcional o Néfron (sua estrutura está ilustrada na figura 1). Há aproximadamente 1 milhão de unidades e cada uma é constituída por túbulos proximais e distais, alça de Henle e ducto coletor. O conjunto de néfrons forma o parênquima renal e este é dividido em córtex e medula. O córtex é constituído por: glomérulos, formados por uma rede de capilares; cápsula de Bowman; túbulos proximais; e porções dos túbulos distais. Na medula, formada pelas pirâmides renais, encontram-se a alça de henle e uma porção do ducto coletor (GILBERT e WEINER, 2013).

Regulam através da diurese e natriurese o volume dos flúidos corpóreos, osmolaridade, eletrólitos, concentração e acidez. São responsáveis pela excreção de produtos metabólicos finais, substâncias nocivas e secreção enzimática, com importante papel na produção hormonal (renina, eritropoietina e calcitriol) (WANG e GARRETT, 2017).



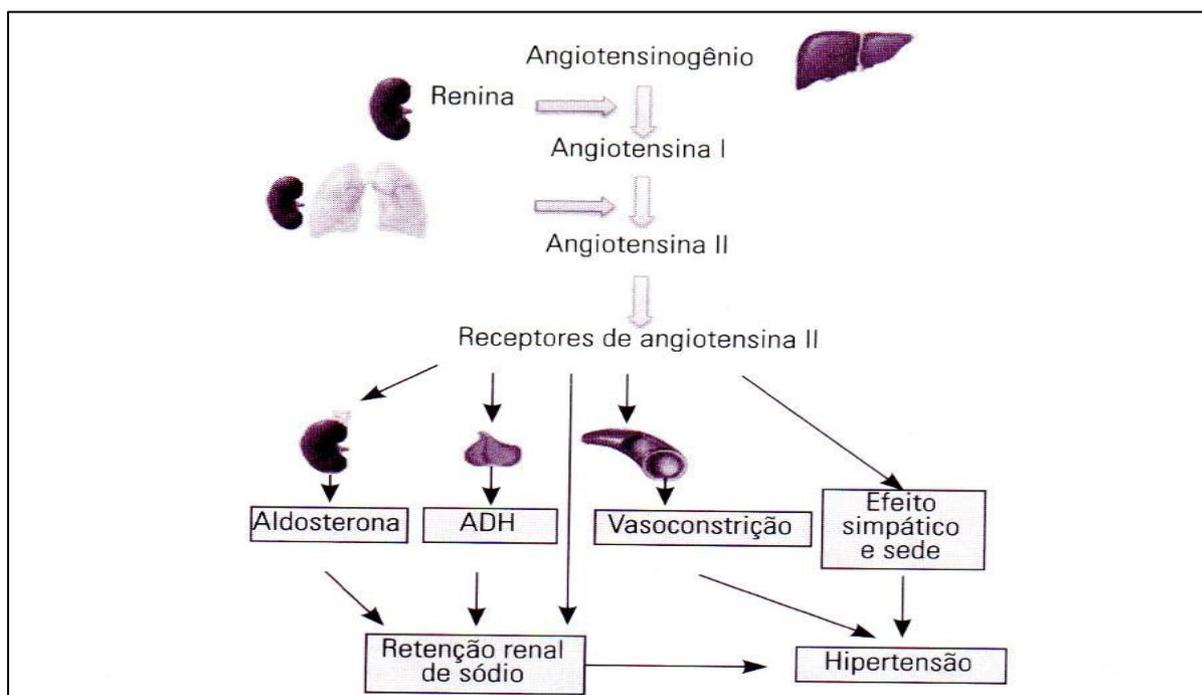
**Figura 1:** Estrutura do Néfron (CHADE, 2013).

No néfron encontra-se também um estrutura chamada aparelho justaglomerular que tem importância fundamental para o SRAA, formado por células granulares que apresentam inervação simpática que geram um estímulo para que ocorra a secreção da renina. No entanto, esta liberação também sofre influência das concentrações de sódio na mácula densa (GILBERT e WEINER, 2013).

O SRAA é peça fundamental para a homeostase do volume extracelular e da pressão arterial, isso é possível devido à interação de alguns órgãos, como os rins, fígado e pulmões. O fígado produz o angiotensinogênio que posteriormente é convertido pela ação da renina em angiotensina I, logo, esta sofre uma segunda clivagem pela enzima conversora de angiotensina (ECA) resultando na angiotensina II (YANG e XU, 2017) que promove aumento na resistência vascular, diminuindo o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular. A mesma sofre influência do sistema nervoso simpático (SNS) por meio de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), que atuam promovendo a vasoconstrição, influenciando diretamente no

controle da PA a médio e longo prazo (BORTOLOTTO *et al.*, 2013; YANG e XU, 2017), na figura 2 é possível visualizar o mecanismo deste sistema.

A aldosterona, produzida na glândula adrenal, estimula a absorção do sódio nos túbulos distais e ducto coletor e estimula a secreção de potássio. Nessa cascata há também o hormônio antidiurético ou vasopressina, que atua no ducto coletor elevando a permeabilidade à água (YANG e XU, 2017).



**Figura 2:** Esquematização do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona. (BORTOLOTTO *et al.*, 2013).  
Legenda: ADH: hormônio antidiurético.

## 2.2 Doença renal crônica

A DRC caracteriza-se pela perda lenta, progressiva e irreversível da função renal. (ROMÃO JUNIOR, 2004; STEVENS e LEVIN, 2013). É definida pela reduzida taxa de filtração glomerular (TFG), elevação da excreção de albumina na urina, ou ambos. Importante ressaltar que foi desenvolvida uma tabela (Figura 3) relacionando a TFG e a categoria de albuminúria, no intuito de fazer um prognóstico de risco da progressão renal. As complicações da DRC incluem doenças cardiovasculares, declínio cognitivo, anemia, distúrbios minerais e ósseos, fraturas e tornam-se mais prevalentes quanto maior o grau de disfunção renal (JHA *et al.*, 2013).

Prognóstico de DRC por TFG e Categorias de Albuminúria: KDIGO 2012				Categorias de albuminúria persistente. Descrição e alcance		
				A1	A2	A3
				Normal a ligeiramente aumentado	Moderadamente aumentado	Gravemente aumentado
				< 30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g 30 mg/mmol
Categorias TFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ). Descrição e alcance	G1	Normal ou alto	≥90			
	G2	Levemente diminuída	60-89			
	G3a	Levemente a moderadamente diminuída	45-59			
	G3b	Moderadamente a gravemente diminuída	30-44			
	G4	Gravemente diminuída	15-29			
	G5	Insuficiência renal	<15			
Verde: baixo risco (se não houver outros marcadores de doença renal, sem DRC); Amarelo: risco moderadamente aumentado; Laranja: alto risco; Vermelho: risco muito alto.						

**Figura 3:** Prognóstico de risco de progressão para DRC baseado no TFG e albuminúria (STEVENS e LEVIN, 2013). Legenda: TFG: taxa de filtração glomerular; DRC: Doença Renal Crônica.

A fase mais avançada é o estágio 5 (ROMÃO JUNIOR, 2004; ASTOR et al., 2011), que corresponde a uma taxa de filtração glomerular inferior a 15 ml/min/1,72m<sup>2</sup>, determinada através da depuração de creatinina endógena (EKNOYAN et al., 2013), indicando que os rins perderam o controle do meio interno, conseqüentemente nesta fase os sintomas são bem evidentes. O paciente então, terá como opção os métodos de terapia renal substitutiva (TRS) (ROMÃO JUNIOR, 2004; EKNOYAN et al., 2013) como hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal. A seguir, na figura 4, podemos observar as categorias de ritmo de filtração glomerular (RFG) que são utilizadas para o estadiamento da DRC.

Categoria RFG	RFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Termo
G1	≥90	Normal ou alto
G2	60-89	Levemente diminuído
G3a	45-59	Leve a moderadamente diminuído
G3b	30-44	Moderado a severamente diminuído
G4	15-29	Severamente diminuído
G5	<15	Falência renal

**Figura 4:** Categorias de RFG da DRC. (STEVENS e LEVIN, 2013). Legenda: RFG: Ritmo de filtração glomerular.

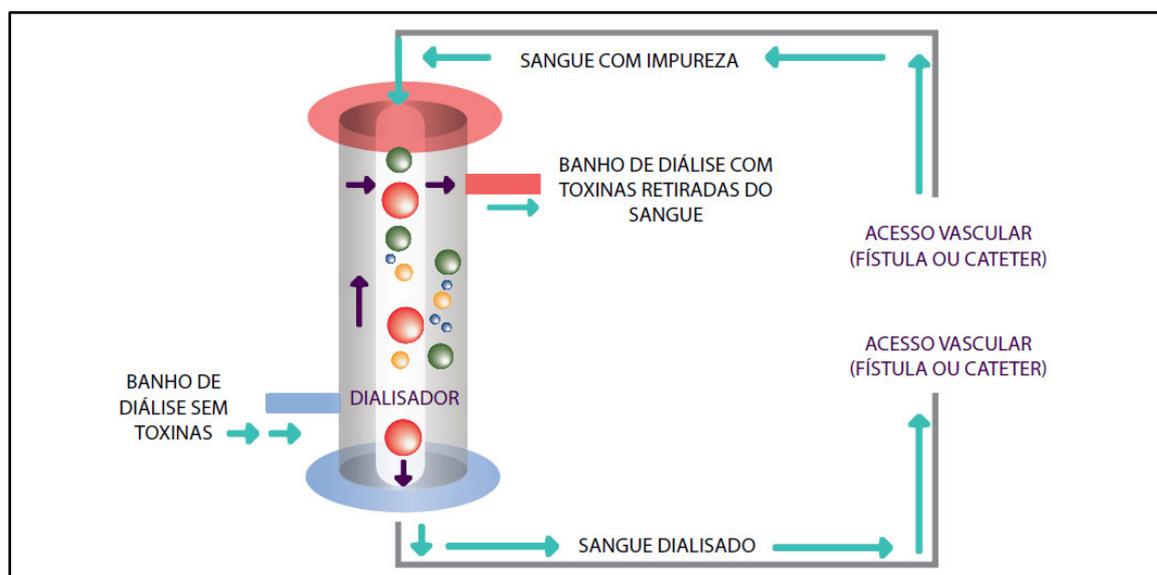
Atualmente, existem mais de um milhão de pessoas no mundo submetidas à TRS, com perspectivas de crescimento desta prevalência em virtude do aumento da expectativa de vida, e consequente crescimento da prevalência de doenças como diabetes mellitus e hipertensão arterial, duas principais causas de DRC (HAMER e EL NAHAS, 2006; SALGADO FILHO e BRITO, 2006; JHA *et al.*, 2013).

### 2.3 Hemodiálise

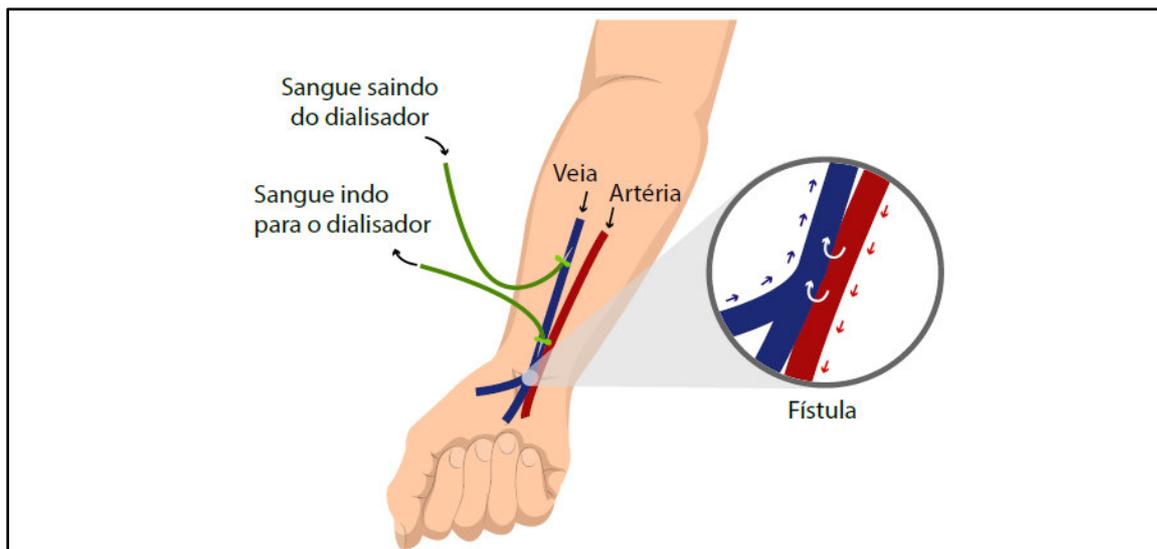
Estima-se que 112.004 indivíduos fazem tratamento dialítico no Brasil. A taxa de prevalência de pacientes em hemodiálise foi estimada em 552 pacientes por milhão da população e a de incidência foi de 180 por milhão da população (SESSO *et al.*, 2016).

Neste tipo de TRS o sangue do paciente é retirado do corpo e passado por uma máquina para que seja filtrado (Figura 5). A máquina de diálise bombeia o sangue através uma linha até o filtro ou dialisador, que é composto de dois compartimentos separados por membranas semipermeáveis que permitem que a água e pequenas partículas atravessem. Em um compartimento flui o sangue e no outro flui o dialisato em direções opostas (DAUGIRDAS *et al.*, 2007).

Para realização da hemodiálise, faz-se necessário ter acesso vascular por uma fístula arteriovenosa (Figura 6) preferencialmente, ou um cateter venoso central. Em cada sessão de hemodiálise, a fístula é puncionada com duas agulhas; por uma o sangue é retirado e pela outra o sangue é devolvido após ter sido filtrado (DAUGIRDAS *et al.*, 2007).



**Figura 5:** Esquema da hemodiálise. (SALGADO FILHO *et al.*, 2015)



**Figura 6:** Fístula arteriovenosa (SALGADO FILHO *et al.*, 2015).

## 2.4 Hemodiálise e exercício

O exercício aeróbio tem comprovado efeito hipotensor (DELIGIANNIS, KOUIDI, TASSOULAS, *et al.*, 1999; MILLER *et al.*, 2002) e sabe-se que a população dialítica tem alta prevalência de hipertensão arterial (UHLIG *et al.*, 2002) por sobrecarga hídrica e hiperativação do SRAA (RITZ, 2007; MANCIA *et al.*, 2013) tornando a intervenção por treinamento aeróbio parte fundamental no tratamento destes pacientes (ROLIM e BRUM, 2005).

Uma recente recomendação sobre exercício físico em pacientes renais crônicos em tratamento conservador ou em diálise foi publicada com o objetivo de encorajar a prescrição de exercícios de intensidade moderada para estes pacientes (individualizando-os por limitações e co-morbidades), listando os inúmeros benefícios para esta população como melhora funcional psicológica e da capacidade aeróbia (AUCELLA *et al.*, 2015).

Em estudos clínicos e experimentais foi observado que o exercício físico tem como consequência uma melhora no controle da modulação simpática renal, assim como na frequência cardíaca (FC), resultando inclusive uma menor produção de angiotensina II (LIU *et al.*, 2000; ZUCKER *et al.*, 2004; MOUSA *et al.*, 2008; NEGRÃO e MIDDLEKAUFF, 2008).

La Rovere *et al* (2002), demonstrou que o exercício físico pode melhorar o controle barorreflexo do sistema nervoso autônomo (SNA) em pacientes pós-infarto do miocárdio (LA ROVERE *et al.*, 2002). Da mesma forma, pode causar um aumento na VFC em pacientes com diabetes mellitus tipo II (ZOPPINI *et al.*, 2007), em paciente com insuficiência cardíaca (COATS *et al.*, 1992) e em pacientes com DRC submetidos à hemodiálise (KOUIDI *et al.*, 2009; SMART e STEELE, 2011; BARCELLOS *et al.*, 2015).

Os efeitos benéficos do exercício físico sobre o sistema cardiovascular já são bem conhecidos, e como a maior causa de morte em pacientes com DRC é por disfunções desse sistema, torna-se imprescindível portanto, a inserção do treinamento físico no tratamento desses pacientes, já que este é capaz de promover uma melhora na modulação autonômica cardíaca (DE JAGER *et al.*, 2009; MARTINS-PINGE, 2011). Praticar exercícios regularmente melhora o humor, a capacidade funcional, reduz os fatores de risco cardiovasculares, a ansiedade e a depressão, além proporcionar mais saúde ao sistema esquelético e muscular, ou seja, combate a maioria dos problemas causados pela perda da função renal (COATS *et al.*, 1992; JUNG e PARK, 2011; BAE *et al.*, 2015; BARCELLOS *et al.*, 2015).

## 2.5 Sistema nervoso autônomo

O SNA é o responsável pelo controle neural que ocorre no corpo humano, em níveis fisiológicos e patológicos, em adaptações agudas e crônicas, sendo de fundamental importância no funcionamento do sistema cardiovascular. Este controle ocorre através da atividade dos nervos simpáticos e parassimpáticos em conjunto com barorreceptores, quimorreceptores, metabolismo tecidual local e neurotransmissores como as catecolaminas e acetilcolinas. Esses nervos atuam no controle da FC e suprem várias partes reflexogênicas do coração, que ao serem estimuladas química ou mecanicamente exercem influência na função cardíaca e na constrição vascular sanguínea (AUBERT *et al.*, 2003; RACZAK *et al.*, 2005).

Modula a FC através das vias simpática e parassimpática, sendo o SNS responsável pela estimulação do nodo sinusal (aumento da FC), através da abertura dos canais lentos de cálcio e sódio. O sistema nervoso parassimpático (SNP) diminui a FC através da ação do nervo vago, predominante em indivíduos hígidos em estado de repouso, resultando em PA controlada e bradicardia relativa nos mesmo em comparação aos indivíduos simpatotônicos (MOSTARDA *et al.*, 2009; LA ROVERE e CHRISTENSEN, 2015).

Verificou-se também que os barorreceptores conseguem modular a FC batimento a batimento devido ao curto tempo de resposta do tônus vagal, enquanto que a modulação do SNS tem uma resposta muito mais lenta (LA ROVERE e CHRISTENSEN, 2015).

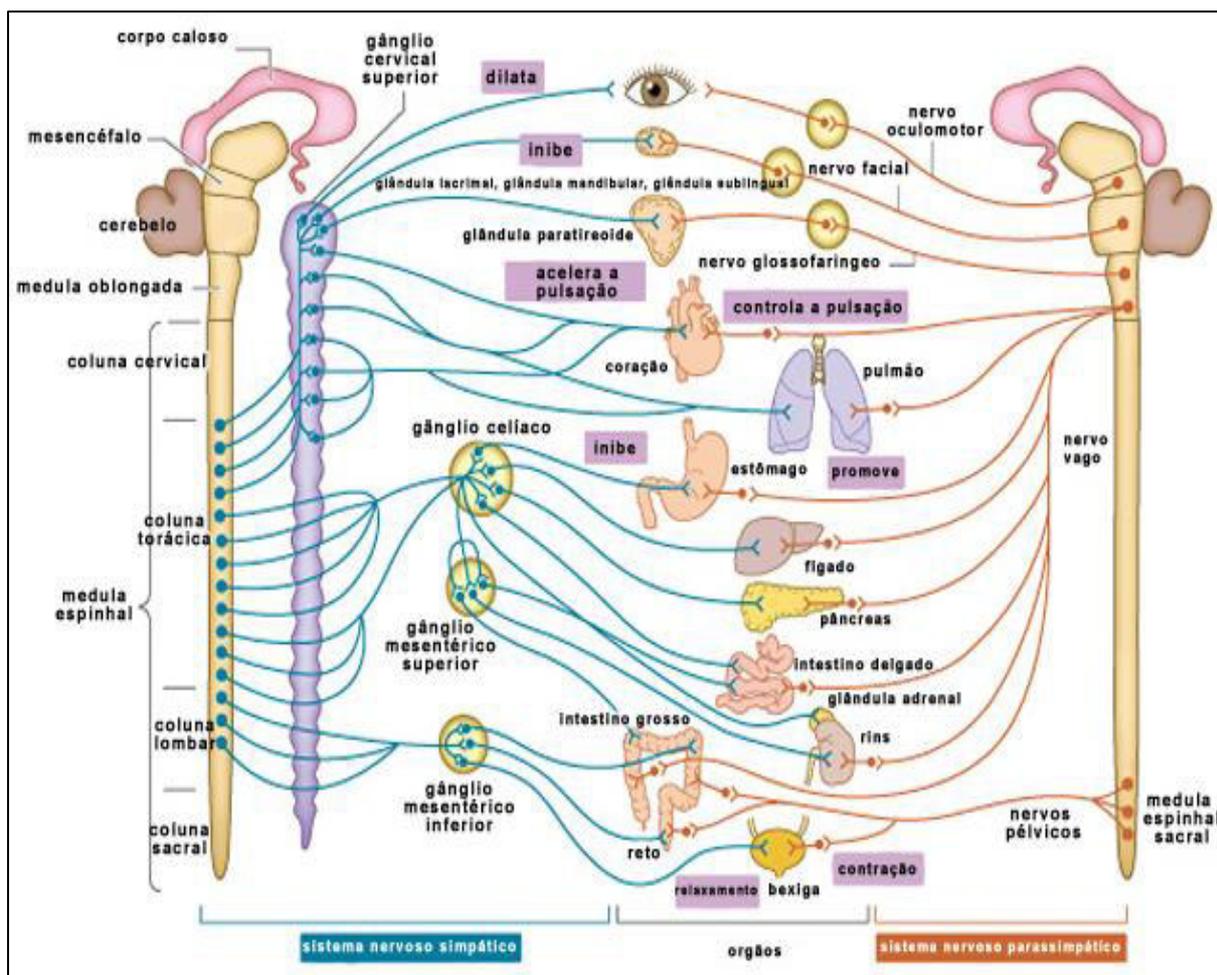
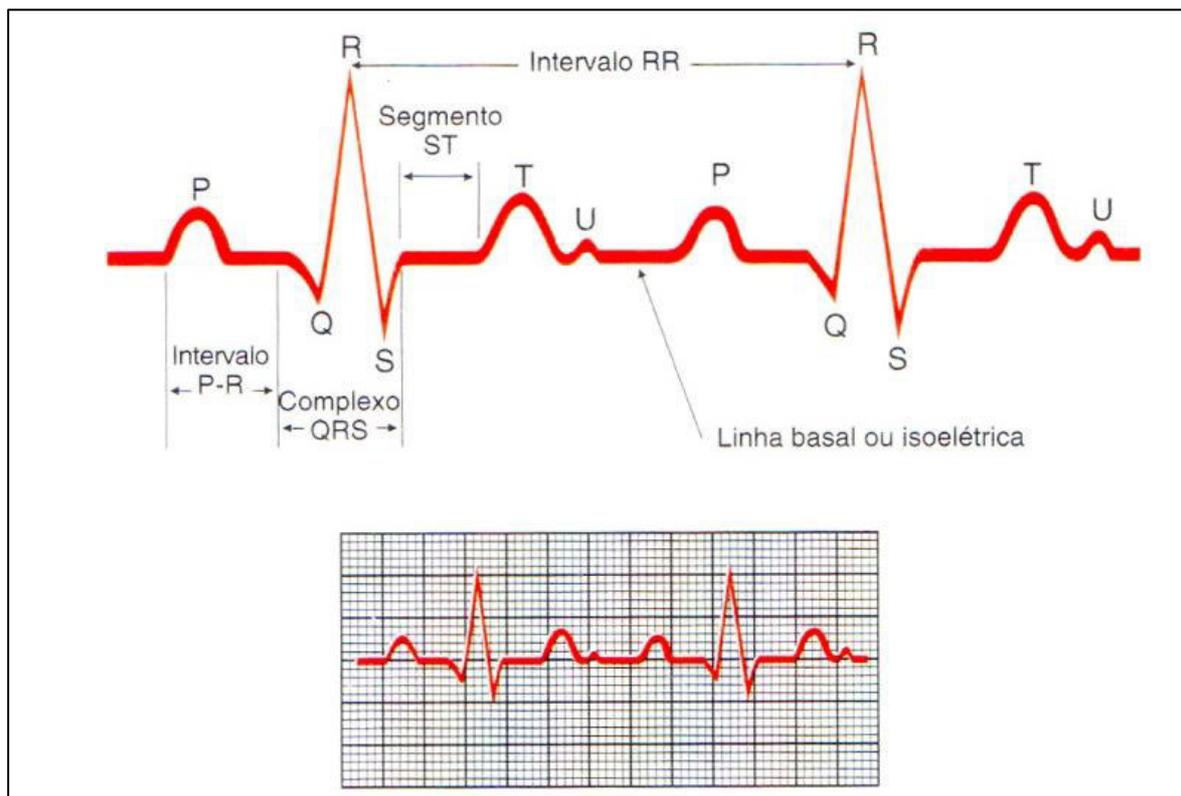


Figura 7: Sistema nervoso autônomo (SCIENCES, 2011).

## 2.6 Variabilidade da frequência cardíaca

Denomina-se de VFC as variações do ciclo cardíaco no tempo transcorrido entre duas ondas R consecutivas do eletrocardiograma (intervalo RR) (CAMBRI ET AL., 2008). A FC é regulada de forma instantânea por vários mecanismos fisiológicos, tanto pela atividade simpática quanto pela vagal (BORTOLOTTO *et al.*, 2013).

Portanto, quanto maior a variabilidade de tempo dos intervalos entre batimentos consecutivos (R-R) disponível para visualização na figura 8, maior será a modulação parassimpática. Além disso, a praticidade na coleta tem sido ponto chave para o crescente número de estudos que com a VFC, nas mais diversas situações, associando exercício e repouso (MOSTARDA *et al.*, 2010). O equilíbrio entre as atividades simpática e parassimpática influencia de forma significativa diversas condições funcionais e até mesmo clínicas, o que torna imprescindível avaliar esta modulação (FRONCHETTI *et al.*, 2006).



**Figura 8:** Intervalos R-R do ECG (FOSS *et al.*, 2000).

Os terminais parassimpáticos liberam a acetilcolina, que irá exercer influência no nodo sinusal, resultando em sua despolarização, e sua velocidade de remoção é acelerada o que ocasiona oscilações na duração dos intervalos R-R, resultando em variações rítmicas na FC. Já os terminais simpáticos, liberam a noradrenalina, que conta com uma velocidade de remoção mais lenta, resultando uma variação que só pode ser visualizada em um prazo de tempo maior. Sendo assim, o método da VFC possibilita a avaliação do controle neural da função cardíaca seja em longos ou curtos períodos e nas mais variadas condições fisiológicas e também patológicas existentes (CAMBRI *et al.*, 2008).

A análise da VFC pode ser feita pelo cálculo de índices baseado em operações estatísticas dos intervalos R-R (domínio do tempo) e pela análise espectral de intervalos R-R ordenados (domínio da frequência). Essas análises são realizadas em segmentos curtos - 0,5 a 5 minutos - ou em gravações de eletrocardiograma de 24 horas (MOSTARDA *et al.*, 2010).

Os métodos geométricos transformam uma série de intervalos R-R em um gráfico para posterior cálculo da distribuição da densidade de sinais. As medidas do domínio da frequência são derivadas da análise do espectro de potência que apresenta a distribuição da densidade em função da frequência. Esta análise decompõe a FC em seus componentes causadores, apresentando-os de acordo com a frequência com que alteram a FC (MOSTARDA *et al.*, 2010).

Os componentes de alta e baixa frequência são assim chamados devido ao fato do nervo vago e o sistema simpático enviarem, respectivamente, uma maior ou menor frequência de impulsos sobre o nodo sinusal e são mensurados em unidades absolutas de potência ( $\text{ms}^2$ ) ou podem ser expressos em valores relativos à potência total subtraindo-se o componente de muito baixa frequência (unidades normalizadas, alta frequência %, e baixa frequência %). A relação entre a potência de baixa para a de alta frequência (baixa frequência/alta frequência) pode ser considerada uma medida do balanço simpatovagal (MOSTARDA *et al.*, 2009).

### **3 HIPÓTESE**

3.1 Os pacientes com DRC submetidos à hemodiálise, que praticam treinamento aeróbio, apresentariam melhora nos parâmetros cardiovasculares.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo geral

Avaliar as alterações cardiovasculares de pacientes em hemodiálise ao final de 12 semanas de treinamento aeróbio.

### 4.2 Objetivos específicos

- Verificar a VFC pelos métodos linear, não linear e análise simbólica ao final de 12 semanas de treinamento aeróbio.
- Verificar alterações antropométricas após 12 semanas de treinamento aeróbio.
- Comparar valores do exame de MAPA antes e após 12 semanas de treinamento aeróbio.
- Comparar os valores de  $VO_2$  pico, FC e ecocardiograma antes e após 12 semanas de treinamento aeróbio.

## 5 MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1 Tipo do estudo

Ensaio clínico controlado

### 5.2 Local do estudo

Centro de Prevenção de Doenças Renais (CPDR) do Hospital Universitário Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA) e Centro de Nefrologia do Maranhão (CENEFROM).

### 5.3 População do estudo

Participaram do estudo, 14 pacientes em hemodiálise divididos em Grupo Controle (GC) e Grupo Ativo (GA) ambos com 7 indivíduos (4 mulheres e 3 homens). Todos os pacientes, no início do estudo, eram sedentários de acordo com os critérios do questionário do nível de atividade física - IPAQ (AMARAL-FIGUEROA, 2014). A idade média dos participantes de cada grupo foi de  $42,86 \pm 6,81$ ;  $38 \pm 13,29$  e o tempo de diálise foi de  $44,21 \pm 21,26$ ;  $40,66 \pm 32,4$  para o GC e GA respectivamente. As mulheres que participaram deste estudo apresentavam um quadro de amenorreia secundária devido ao tratamento dialítico. As causas da DRC nesta população foram, nefrosclerose por hipertensão arterial (11), nefrite lúpica (2) e por causas desconhecidas (1). Os pacientes que decidiram não participar do treinamento foram selecionados para compor o GC.

### 5.4 Amostra do estudo

A amostra foi composta por pacientes com DRC em hemodiálise em tratamento no setor de TRS, do Hospital Universitário Presidente Dutra e do Centro de Nefrologia do Maranhão, 30 pacientes foram considerados elegíveis segundo os critérios de inclusão e não-inclusão. A amostra foi randomizada e a perda amostral de 16 participantes por causas diversas, como transplante renal (2), modificação na terapia farmacológica (2), cateterismo (1), Zika vírus (4), fibrilação atrial (1), anemia (3) e desistência (3).

### 5.5 Critérios de inclusão

- Ter no mínimo 3 meses de tratamento de hemodiálise
- Maior de 18 anos de idade
- Capacidade de realizar uma sessão de exercício
- Tratamento farmacológico estável, ou seja, sem alterações pelo menos um mês antes do início deste estudo
- Hematócrito acima de 30%
- Hemoglobina acima de 10 g/dL

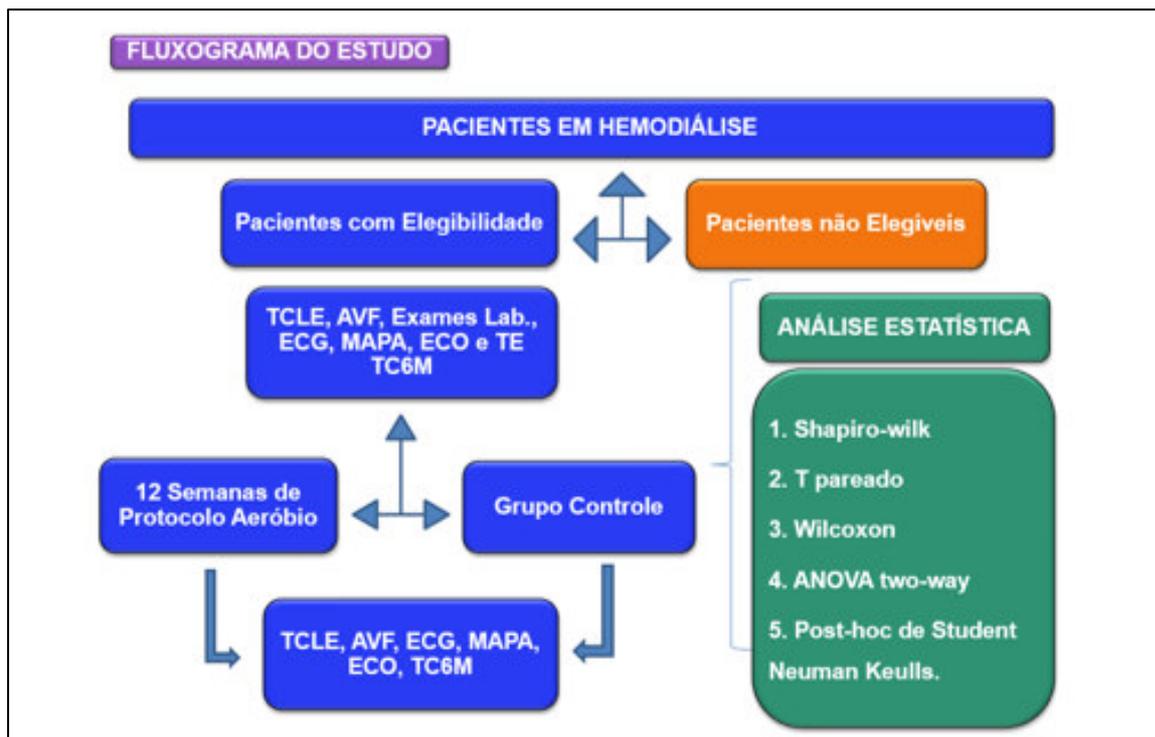
### 5.6 Critérios de Não inclusão

- Doenças como diabetes mellitus, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias malignas, hipertensão não-controlada, uso de marcapasso e doenças respiratórias sintomáticas
- Fatores limitantes de funcionalidade como o uso de próteses articulares, artrose moderada a severa, ou que interfiram no desempenho do exercício
- Tabagismo
- Idade  $\geq$  65 anos

Todos os critérios de inclusão seguiram diretrizes para hipertensão (GROUP, 2009) e controle de tabagismo (DE AMORIM CORRÊA *et al.*, 2009).

### 5.7 Fluxograma do Estudo

Os participantes foram submetidos a uma Avaliação Física (AVF), dividida em anamnese, antropometria e bioimpedância, eletrocardiograma de repouso, ecocardiograma, monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA), teste de caminhada de seis minutos (TC6M) e teste ergométrico (TE). Após a realização de todas as etapas da avaliação seguiu-se com o protocolo de treinamento aeróbio por 12 semanas, enquanto os pacientes que decidiram não aderir ao programa de treinamento foram alocados no grupo controle. Após o período pré-determinado os participantes foram submetidos à reavaliação com coleta dos dados. Para interpretação dos resultados foi feita a análise estatística.



**Figura 9:** Fluxograma do Estudo. Legenda: TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido; AVF: Avaliação Física; Lab.: Laboratoriais; ECG: Eletrocardiograma; MAPA: Monitoramento ambulatorial da pressão arterial; ECO: Ecocardiograma; TE: Teste ergométrico; TC6M: Teste de caminhada de seis minutos.

## 5.8 Anamnese

No primeiro momento foi apresentado aos participantes o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE, em seguida, preencheu-se uma ficha de avaliação contendo nome, data de nascimento, endereço, telefone, sexo, peso, estatura, escolaridade, causa da DRC, tempo de diagnóstico da doença, tempo de hemodiálise, horário da sessão, intercorrências intradialíticas, ganho de peso intradialítico, peso seco, tipo e quantidade de fístulas, cirurgias, comorbidades, histórico familiar de patologias, número de internações após o início do tratamento dialítico, medicamentos em uso, e para o sexo feminino perguntas sobre a regularidade do ciclo menstrual ou a ocorrência da menopausa.

## 5.9 Exames Laboratoriais

Os marcadores bioquímicos foram coletados no laboratório do Hospital Universitário, onde o procedimento foi realizado por um técnico ou enfermeiro de plantão, armazenado em um tubo de ensaio de 10 mL e levado para automatizar a análise, em ADVIA 2120i Hematology System (Siemens Healthcare Diagnostics, Forchheim. Foram analisadas as concentrações

séricas de ácido úrico (mg/dL), fósforo (mg/dL), creatinina (mg/dL), ferritina (ng/mL), glicemia em jejum (mg/dL), colesterol HDL (mg/dL), colesterol LDL (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), hemoglobina (g/dL), hematócrito (%), uréia (mg/dL), cálcio (mg/dL), potássio (mmol/L), albumina sérica (g/dL) e paratormônio – PTH (pg/mL).

#### 5.10 Questionário IPAQ (Questionário internacional do nível de atividade física).

O nível de atividade física foi verificado através do questionário IPAQ, versão curta. Todas as questões se referem ao tipo de atividade física que os pacientes realizaram na semana que antecedia à aplicação do questionário, e é classificado em:

Sedentários – os pacientes que não faziam nenhuma atividade por, pelo menos, 10 minutos contínuos ao longo da semana;

Insuficientemente ativos – para que os pacientes fossem classificados nessa categoria era necessário fazerem atividades contínuas, atividades como caminhadas moderadas ou vigorosas, ou qualquer outra atividade por 10 minutos e eram somadas. Ao final divide-se em dois grupos:

Insuficientemente ativos A – aqueles que fazem atividade física por 10 minutos continuamente, com uma frequência semanal de 5 dias/semana ou que tenha a duração de 150 minutos e os Insuficientemente ativos B – a intensidade, a duração e a frequência são contrárias ao grupo dos Insuficientemente ativos A.

Ativo – para que fossem enquadrados nessa categoria, os pacientes deveriam se enquadrar nos seguintes critérios: a) frequência varia de 3 vezes ou mais na semana e com duração igual ou maior que 20 minutos de atividades vigorosas; b) caminhada ou atividade moderada com duração igual ou superior a 30 minutos, com frequência de cinco vezes ou mais vezes na semana e c) todas as atividades realizadas que somadas se enquadram em 5x/semana com duração igual ou superior a 30 minutos/dia ou 150 minutos/semana.

Muito ativo – seguem as seguintes recomendações: a) com atividades vigorosas com uma frequência igual ou superior a 5 dias/semana e com duração igual ou maior que 30 minutos; b) com atividades vigorosas com uma frequência semanal igual ou superior a 3 dias e duração igual ou maior que 20 minutos/dia associada a estas atividades caminhadas com atividades moderadas duração de 30 minutos ou mais e de 5 ou mais vezes na semana.

Para participação no estudo, era necessário que os voluntários estivessem nas classificações: sedentário ou insuficientemente ativos.

### 5.11 Avaliação Antropométrica

O peso e a estatura foram avaliados utilizando-se uma balança digital com estadiômetro acoplado, na escala em quilograma e milímetro respectivamente (Welmy, São Paulo, Brasil). Os participantes foram instruídos a permanecer em posição ortostática.

Utilizou-se a impedância bioelétrica (BIA) para avaliação do percentual de massa gorda (MG) e massa magra (MM) (Biodynamics BIA 450, analisador de bioimpedância, Seattle Washington - EUA). Os participantes permaneciam em decúbito dorsal enquanto o exame era realizado, orientava-se os mesmos a não realizar exercícios no dia do teste; devendo urinar trinta minutos antes do exame caso ainda houvesse essa necessidade, não consumir álcool por 48 horas e não estar no período pré-menstrual, ressalva-se que todos os participantes foram avaliados imediatamente após a sessão de hemodiálise em seu peso seco.

### 5.12 Ecocardiograma transtorácico

O exame de ecocardiografia transtorácica foi realizado de acordo com as diretrizes da *American Society of Echocardiography* e da *European Association of Cardiovascular Imaging* (NAGUEH *et al.*, 2016).

### 5.13 Monitoramento ambulatorial da pressão arterial – MAPA

Os aparelhos foram programados de 15/15 minutos no período de vigília, noite de 30/30 minutos e instalados de segunda a quinta-feira, no período da manhã por um técnico treinado, e retirados 44h após. Os pacientes entregaram um relatório diário referente aos horários e atividades diárias desde o momento de despertar até o momento de dormir. O braço escolhido para a instalação do manguito era sempre o contralateral à fístula. As medidas avaliadas durante o exame: PAS e PAD média de vigília, sono e 44 horas.

Pressão arterial média de vigília, sono e 44 horas: definida como a diferença entre a pressão sistólica média e a pressão diastólica média, da vigília, do sono e em 44 horas respectivamente.

Descenso noturno sistólico e diastólico: definido como a porcentagem de queda das pressões sistólica e diastólica durante o sono, em relação as médias das pressões sistólica e diastólica diurnas.

No paciente renal crônico em hemodiálise a monitorização ambulatorial da pressão arterial deve ser feita em 44 horas- período que compreende um dia sem sessão de hemodiálise e outro dia com a sessão de hemodiálise, visto que estes pacientes tem um componente importante de hipertensão arterial volume-dependente.

#### 5.14 Teste de estresse máximo na esteira – Teste ergométrico

Os pacientes foram preparados aplicando gel (gel eletrocardiográfico) ao eletrodo auto-aderente e os fixando na parte superior do manúbrio e na posição padrão esquerda V5 do tórax (CM-5). Um esfigmomanômetro aneróide foi colocado no braço contralateral à fístula para medidas de pressão arterial. Oxigênio, medicamentos de emergência e um desfibrilador estavam disponíveis na sala. Os eletrocardiogramas de repouso foram realizados enquanto o paciente estava sentado e também em pé, antes e após a hiperventilação, e foram usados como linha de base para mudanças ocorrendo durante e após o exercício.

A pressão arterial também foi tomada nas posições sentada e em pé. O paciente ficava em uma esteira que tem uma inclinação fixa de 10% e caminhava por 3 min a 1,7 mph, 2 min a 3 mph, 2 min a 4 mph e finalmente, 3 min a 5 mph. A pressão arterial e o eletrocardiograma foram registrados em intervalos de 1 minuto durante o exercício e por um período de oito minutos após o término do exercício (ELLESTAD et al., 1969).

#### 5.15 Avaliação da capacidade cardiorrespiratória -Teste de caminhada de seis minutos

O teste foi realizado de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society* (LABORATORIES, 2002). Antes de iniciar o teste, a pressão arterial era verificada com esfigmomanômetro automático, pelo método oscilatório (Omron, HEM-7113), a frequência cardíaca através do cardiofrequencímetro Polar S810, e a percepção subjetiva de esforço pela escala de Borg. As mesmas variáveis eram mensuradas ao final do teste e repetidas em repouso após 5, 10 e 15 minutos (fase de recuperação), o  $VO_2$  pico foi calculado pela fórmula:  $VO_2 \text{ pico} = 0,03 \times \text{distância (m)} + 3,98$  (CAHALIN et al., 1996).

#### 5.16 Registro da variabilidade da frequência cardíaca

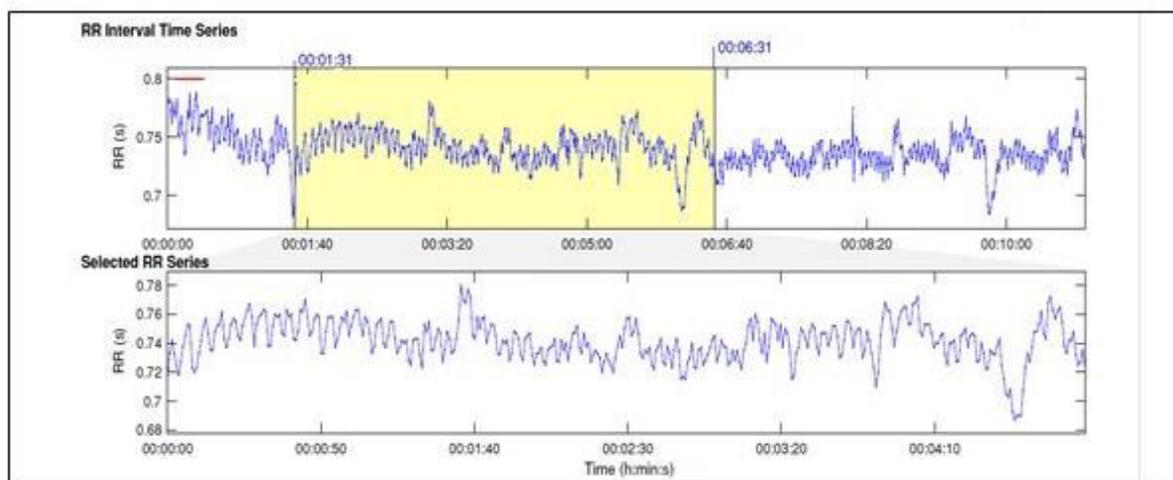
A VFC foi registrada com um eletrocardiógrafo de 12 derivações (Micromed Biotecnologia Ltda) através do software da WinCardio 6.1.1 (Figura 10) com sinal de 600Hz,

na posição supina, durante 10 minutos, em repouso (pré exercício), com a frequência respiratória espontânea e normal (entre 9 e 22 ciclos respiratórios por minuto).



**Figura 10:** Foto do Programa WinCardio. FC: Frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto.

Os índices foram avaliados usando o software de análise Kubios HRV, versão 2.0 (Kubios, Finlândia) (Figura11).



**Figura 11:** Intervalo selecionado para análise das variáveis da variabilidade da frequência cardíaca. RR interval: Intervalo R-R; Selected RR: Intervalo R-R selecionado; Series: Séries; Time: tempo.

Na análise da VFC no domínio do tempo foram utilizados os índices: média RR (a média dos intervalos RR), SDNN (desvio padrão dos intervalos RR) e RMSSD (raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalo RR adjacente).

A potência espectral foi integrada em três faixas de frequência de interesse: 1) HF: frequências altas, entre 0,4 e 0,15 Hz – Parassimpático; 2) LF: frequências baixas, entre 0,15 e 0,04 Hz – Simpático; 3) VLF: frequências muito baixas, menores que 0,04 Hz. Ainda, foi realizada a razão entre LF e HF (LF/HF) para avaliar o balanço autonômico. Para o cálculo da

densidade espectral podem ser utilizados os métodos de transformação rápida de Fourier ou modelo auto-regressivo (REIS et al., 1998).

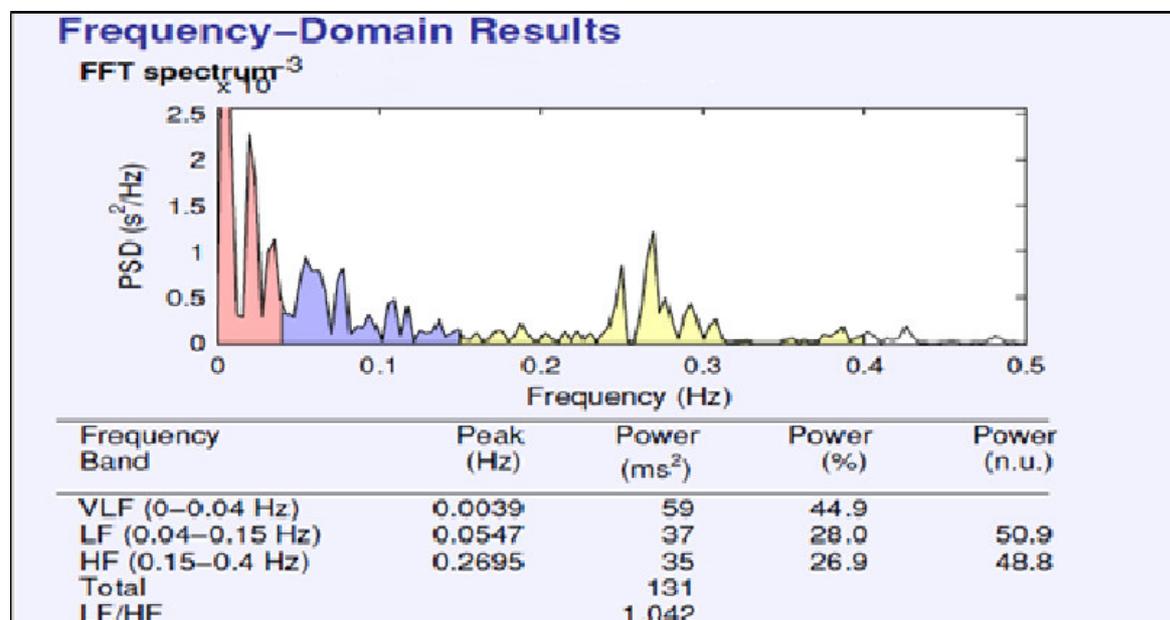
Os componentes da variabilidade da FC no domínio da frequência foram analisados e apresentados na sua forma normalizada (nu), ou seja:

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

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

$$\text{LF/HF} = \text{relação LF ms}^2 / \text{HF ms}^2$$

No domínio da frequência (Figura 12), a análise foi feita pela transformada rápida de Fourier (FFT), para verificar as bandas de baixa frequência (LF) e de alta frequência (HF) que representam as modulações, simpática e vagal, respectivamente, e a razão LF/HF.



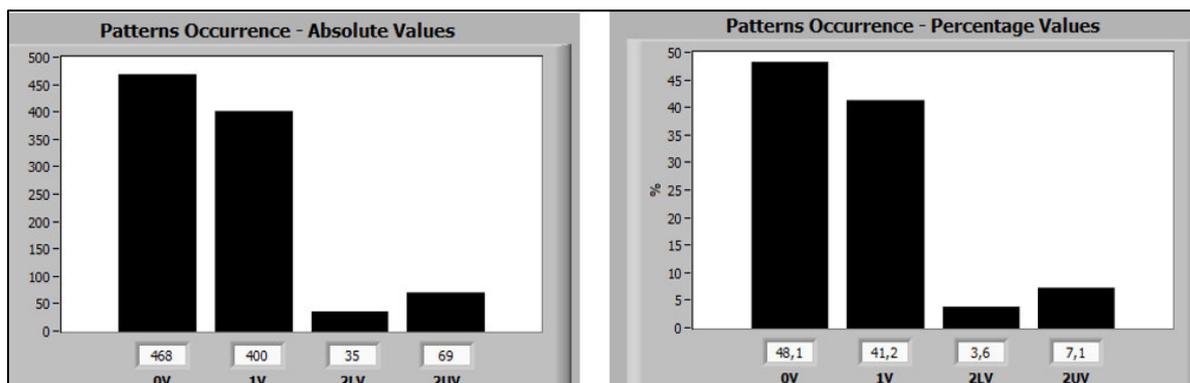
**Figura 12:** Ilustração da análise da VFC no domínio da frequência. Frequency Band: Banda de Frequência; Peak: Pico; Power: poder; Hz: Hertz; FFT spectrum: Transformada rápida de Fourier; VLF: Muito baixa frequência; LF: Baixa frequência; HF: High Alta frequência; LF/HF: Razão entre alta e baixa frequência..

Para a análise do método não linear foram utilizadas as seguintes variáveis: SD1, SD2, Entropia Aproximada e Entropia de Shannon.

A técnica de análise simbólica baseia-se na transformação da série de R-R em números inteiros, os quais são identificados por símbolos. Os símbolos serão identificados na série temporal e agrupados de três em três formando então, os padrões simbólicos. De acordo com o tipo de variação que cada padrão se encontra são agrupados em quatro famílias, sendo as seguintes: 1) padrões sem variação [0V], 2) padrões com uma variação [1V], 3) padrões com duas variações similares [2LV], 4) padrões com duas variações diferentes [2UV]. Foram avaliados os índices de ocorrência de todas as famílias: 0V%, 1V%, 2LV% e 2UV%. O padrão

0V representa a modulação simpática, o 1V reflete a simpática e a parassimpática e os padrões 2LV e 2UV correspondem à atividade parassimpática. (GUZZETTI, STEFANO *et al.*, 2005; PORTA, ALBERTO *et al.*, 2007). O software utilizado para análise foi o Cardioseries versão 2.4 (Daniel Penteadó®, São Paulo, Brasil).

Na análise simbólica foram avaliados os padrões de ocorrência de todas as famílias: 0V, 1V, 2LV e 2UV em valores absoluto e percentual, como pode-se verificar na figura 13.



**Figura 13:** Ilustração da análise simbólica da VFC do Software Cardioseries®. Patterns: Padrões; Occurance: Ocorrência; Percentage values: Valores percentuais; Absolute values: Valores absolutos.

### 5.17 Protocolo de treino aeróbio

O exercício foi realizado em cicloergômetro horizontal (Vision Fitness R2250) sendo que durante as primeiras três semanas os pacientes se exercitaram em uma intensidade de aproximadamente 60% da sua FC<sub>máx</sub>, verificada através do teste ergométrico. A intensidade também foi controlada através da percepção subjetiva de esforço do participante, utilizando a escala de Borg (relativamente fácil – ligeiramente cansativo), ilustrada na figura 14. A duração do exercício era de 20 minutos no início e a mesma era prorrogada até 30 minutos, conforme tolerado. Nas semanas de 3 à 5, a duração do exercício era aumentada para 40 minutos mantendo-se a intensidade.

No decorrer das sete semanas seguintes, a duração do exercício foi mantida e a intensidade aumentada, conforme tolerado, até atingir 80% da FC<sub>máx</sub>. Ao final de todas as sessões foram realizados cinco minutos de resfriamento. O período total de intervenção foi de 12 semanas.

Escala de percepção ao esforço (Borg) IPE.	
06-	
07-	
08-	Muito fácil
09-	
10-	Fácil
11-	
12-	Relativamente fácil
13-	
14-	Ligeiramente cansativo
15-	
16-	Cansativo
17-	
18-	Muito cansativo
19-	
20-	Exaustivo

**Figura 14:** Escala de Percepção de esforço (Borg) (SABBAG *et al.*, 1997).

### 5.18 Análise estatística

Os dados foram analisados no software GraphPad Prism 5 (La Jolla, Califórnia, EUA). O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para testar a normalidade dos dados, apresentados em média e desvio padrão. Para possíveis diferenças estatísticas, o teste T pareado de Student foi utilizado para variáveis com distribuição normal e o teste de Wilcoxon para variáveis não paramétricas. Para comparação entre os grupos foi utilizado o *two-way* ANOVA e o post-hoc de Student Newman-Keuls. Foi adotado um nível de significância de  $p < 0,05$ .

### 5. 19 Aspectos Éticos

Em conformidade com as normas para pesquisa envolvendo seres humanos (Resolução CNS nº 466/12), o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do HUUFMA, com o protocolo CAAE N° 528387167.0000.5086 e Parecer nº 1450043a (ANEXO II).

## 6 RESULTADOS

Na tabela 1, estão descritos os valores basais dos dados clínicos e antropométricos coletados, incluindo idade, massa corpórea, peso interdialise, estatura, frequência cardíaca máxima, índice de massa corporal (IMC – kg/m<sup>2</sup>), massa gorda (kg e %), massa magra (kg e %). Os pacientes foram considerados eutróficos segundo o IMC, de acordo com as diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS). Todos os valores estão descritos em média e desvio padrão.

**Tabela 1.** Caracterização clínica e antropométrica dos pacientes em hemodiálise.

<b>Variáveis</b>	<b>GC (N=7)</b>		<b>GA (N=7)</b>	
Idade (anos)	42,86±6,81		38,0±13,29	
Estatura(cm)	159,0±9,80		163,80±4,65	
Peso interdialise (kg)	2,42±0,97		2,66±0,40	
FCmáx (bpm)	146,60±28,59		143,80±27,70	
	<b>Basal</b>	<b>Pós</b>	<b>Basal</b>	<b>Pós</b>
Massa corporal (kg)	58,04±5,85	61,20±7,93	51,65±4,58	50,64±3,12
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,71±2,73	24,71±2,34	19,12±1,89	18,88±1,83*
MG (%)	32,63±6,47	39,53±2,31	30,64±3,12	25,33±4,35
MM (%)	67,38±6,47	61,80±0,91	69,43±8,14	72,43±6,45
MG (kg)	19,67±5,0	22,70±4,94	15,07±4,40	13,69±3,05*
MM (kg)	36,84±5,72	36,90±1,85	34,21±4,02	35,53±2,96
Ângulo de Fase (%)	6,85±0,93	6,22±1,16	6,17±0,85	6,82±0,85

IMC: Índice de massa corpórea; MG: massa gorda; MM: massa magra; FCmáx: frequência cardíaca máxima.

\* p < 0,05 diferença intergrupos pós X pós. GC: Grupo controle; GA: Grupo ativo.

Os medicamentos utilizados pelos pacientes estão descritos em valores absolutos e em percentual, na tabela 2 pode-se verificar a utilização dos medicamentos nos dois grupos.

A tabela 3 mostra as características laboratoriais dos pacientes. Todos os valores estão dentro da faixa normal de acordo com as diretrizes internacionais para esta população. As concentrações séricas de ácido úrico (mg/dL), fósforo (mg/dL), creatinina (mg/dL), glicemia (mg/dL), colesterol HDL (mg/dL), colesterol LDL, hemoglobina (g/dL), hematócrito (%), uréia (mg/dL), cálcio (mg/dL), potássio (mmol/L), albumina sérica (g/dL), ferritina (ng/mL), KTV e paratormônio - PTH (pg/mL), todos em média e desvio padrão.

**Tabela 2.** Medicamentos utilizados pelos pacientes em hemodiálise.

Variáveis	GC (N=7)	GA (N=7)
IECA/BRA	1 (14,28%)	1 (14,28%)
Beta-bloqueador	2 (28,57%)	3(42,8%)
Bloq. canal de cálcio	1 (14,28%)	1(14,28%)
Furosemina	1 (14,28%)	2 (28,57%)
Eritropoietina	4 (57,14%)	4 (57,14%)
Sevelamer	1 (14,28%)	3 (42,8%)
Calcitriol	2 (28,57%)	1 (14,28%)
Prednisona	2 (28,57%)	2 (28,57%)

IECA: Inibidor de enzima conversora de angiotensina; Bloq.: Bloqueador. GC: Grupo controle; GA: Grupo ativo.

**Tabela 3.** Dados da análise bioquímica dos pacientes em hemodiálise.

Variáveis	GC (N=7)	GA (N=7)	<i>p</i>
KTV	1,39±0,33	1,516±0,24	n.s
Albumina (g/dL)	4,23±0,19	3,94±0,43	n.s
Ferritina (ng/mL)	1101±686,4	469,6±337,6	n.s
PTH (pg/mL)	906±585	387,7±370,9	n.s
Creatinina (mg/dL)	9,98±1,39	7,82±2,35	n.s
Uréia(mg/dL)	112±29,89	96,4±41,76	n.s
Potássio (mmol/L)	4,88±0,74	4,6±0,48	n.s
Calcio (mg/dL)	8,76±0,53	9,34±0,69	n.s
Fósforo (mg/dL)	4,42±0,66	4,94±0,49	n.s
HDL (mg/dL)	40,33±3,21	58±24,70	n.s
LDL (mg/dL)	124±45,08	105,3±22,69	n.s
Glicemia (mg/dL)	84,5±7,14	82,25±10,01	n.s
Hemoglobina (g/dL)	10,8±2,27	12,78±0,83	n.s
Hematócrito (%)	33,68±7,40	39,72±3,21	n.s

KTV- Medidas de Adequação de Diálise (K: Depuração de uréia pelo dializador; t: tempo de tratamento; V: volume de distribuição de uréia.), PTH - paratormônio; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade. GC: Grupo controle; GA: Grupo ativo; n.s: não significativo;  $p < 0,05$

A médias do VO<sub>2</sub> pico (kg.mL.min) e FCrep (bpm), descritas na tabela 4, apresentaram mudanças significativas ao compararmos os valores basais e após 12 semanas de treinamento, como pode-se verificar na figura 17 e 18 respectivamente, também houve diferença estatística no parâmetro VO<sub>2</sub> pico entre os grupos ao final do período.

Os valores de PAS e PAD foram descritos na tabela 5, dividido em dois dias, Dia 1 – dia com hemodiálise e Dia 2 – dia sem hemodiálise. No GA melhoras significativas ocorreram na PAS entre os períodos de vigília e sono e entre basal e pós intervenção. Como ilustrado nas figuras 18 e 19, tanto no Dia 1 como no Dia 2 houve redução dos valores de PAS entre os períodos do sono, do basal para o pós intervenção. Já para os valores de PAD não foi possível observar tais mudanças.

**Tabela 4.** Dados do Teste de Caminhada de 6 minutos e ECG.

Variáveis	GC (N=7)		GA (N=7)	
	Basal	Pós	Basal	Pós
VO <sub>2</sub> pico (ml/kg,min)	19,07±1,62	18,23±0,82	18,98±1,95	22,53±2,63*†
FCrep (bpm)	74,14±5,52	74,71±3,30	77,14±9,08	69,86±7,53†

VO<sub>2</sub> pico: Consumo máximo de oxigênio; bpm: batimentos por minuto; min: minutos; FCrep: Frequência cardíaca de repouso; mmHg: milímetros de mercúrio; GC: Grupo controle; GA: Grupo Ativo; \**p* < 0,05 diferença intergrupos pós X pós; †*p* < 0,05 diferença intragrupo basal X pós.

**Tabela 5.** Dados do exame de MAPA dos Grupos controle e ativo.

Variáveis	GC (N=7)		GA (N=7)	
	Basal	Pós	Basal	Pós
<b>Dia 1</b>				
PAS (mmHg) –V	138,8±2,75	136,50±3,87	125,20±13,59	121,20±14,27
PAD (mmHg) –V	85,67±7,78	83,00±5,13	81,83±8,56	75,00±8,69
PAS (mmHg) – S	129,00±5,20	130,50±7,23	120,80±10,85	109,00±15,00†
PAD (mmHg) – S	83,46±9,32	82,73±7,52	79,83±9,43	75,36±10,36
<b>Dia 2</b>				
PAS (mmHg) – V	136,8±7,65	139,8±4,36	127,80±14,69	125,50±17,03
PAD (mmHg) –V	87,32±5,52	84,65±9,31	83,83±9,43	78,49±9,53
PAS (mmHg) – S	129,80±5,50	131,50±8,72	127,20±15,82†	110,70±16,40†#
PAD (mmHg) – S	85,90±7,58	83,51±9,20	81,19±6,14	74,26±8,07

PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica V: Vigília; S: Sono. † *p* < 0,05 diferença basal X pós intragrupo; # *p* < 0,05 Diferença vigília X sono intragrupo.

Já na tabela 6, estão descritos os dados do exame de ecocardiograma transtorácico. Foram avaliados, a fração de ejeção (FE), fração de encurtamento (FEn), espessura relativa de parede (ERP), índice de massa ventricular esquerda (IMVE), diâmetro diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo (VE), relação de enchimento rápido/lento do VE (E/A) e volume indexado de átrio esquerdo. Entretanto, quando comparados os valores basais com os de 12 semanas de treinamento, nenhuma alteração significativa foi encontrada. Segundo os parâmetros ecocardiográficos e laudos fornecidos por cardiologista, 50% da amostra possui disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.

**Tabela 6.** Dados do exame de Ecocardiograma transtorácico dos Grupos controle e ativo.

Variáveis	GC (N=7)		GA (N=7)		p
	Basal	Pós	Basal	Pós	
IMVE (g/m <sup>2</sup> )	101,7±34,38	100,7±32,3	94±31,8	96±44,1	n.s
Espessura relativa parede	0,37±0,14	0,38±0,14	0,36±0,15	0,35±0,12	n.s
Diâm. diastólico do VE (cm)	4,83±0,41	4,8±0,40	4,86±0,53	4,8±0,47	n.s
Diâmetro sistólico do VE (cm)	2,93±0,43	2,89±0,33	3,03±0,48	3,08±0,48	n.s
Fração de ejeção	0,69±0,05	0,69±0,04	0,67±0,06	0,65±0,05	n.s
Fração de encurtamento (%)	39,33±4,76	39,3±4,17	37,6±4,54	36,2±4,43	n.s
IVAE (mL/m <sup>2</sup> )	33,67±11,2	33,83±11,3	27,6±4,32	26,4±6,91	n.s
E/A	1,31±0,65	1,32±0,60	1,20±0,71	1,10±0,75	n.s

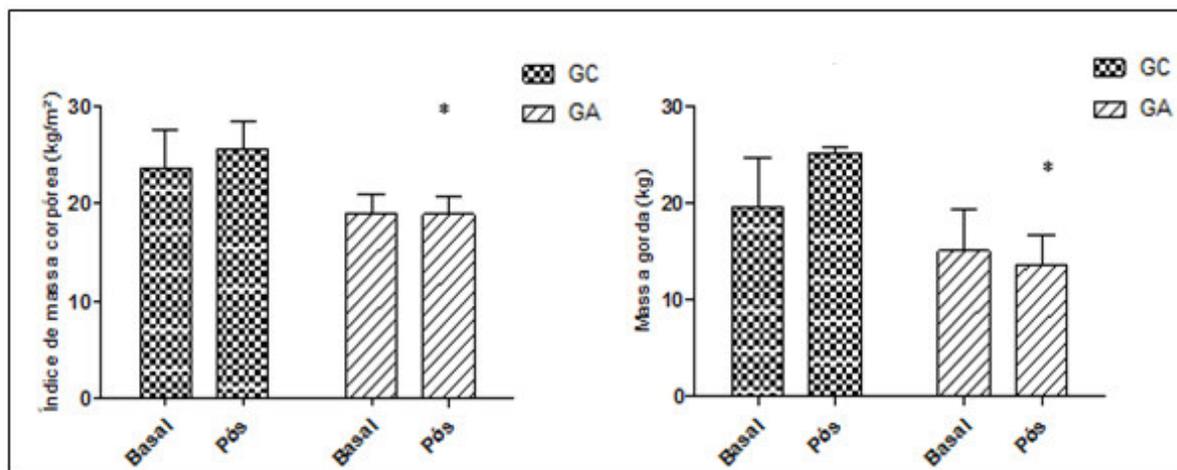
IMVE: índice de massa ventricular esquerda; VE: ventrículo esquerdo; IVAE: volume indexado de átrio esquerdo; E/A: Relação de enchimento rápido / lento do ventrículo esquerdo; Diâm.: Diâmetro.; n.s: não significativo;  $p < 0,05$ .

Os resultados das análises estatísticas na tabela 6 mostram os índices da VFC no método linear, não linear e análise simbólica. Os valores de Média RR, RMSSD (ms), SDNN (ms), SD1 (ms), SD2 (ms), Entropia de Shannon, Entropia Aproximada, LF (ms<sup>2</sup>) e HF (ms<sup>2</sup>) em valores absolutos e 0V%, 1V% e 2LV% e 2UV% não apresentaram diferenças estatísticas quando comparados seus valores basais e após o período de treinamento aeróbico. Contudo, os índices da banda de alta frequência – HF (nu) e a razão LF/HF obtiveram diferenças significativas em seus valores, como é possível visualizar nas figuras 20 e 21 respectivamente.

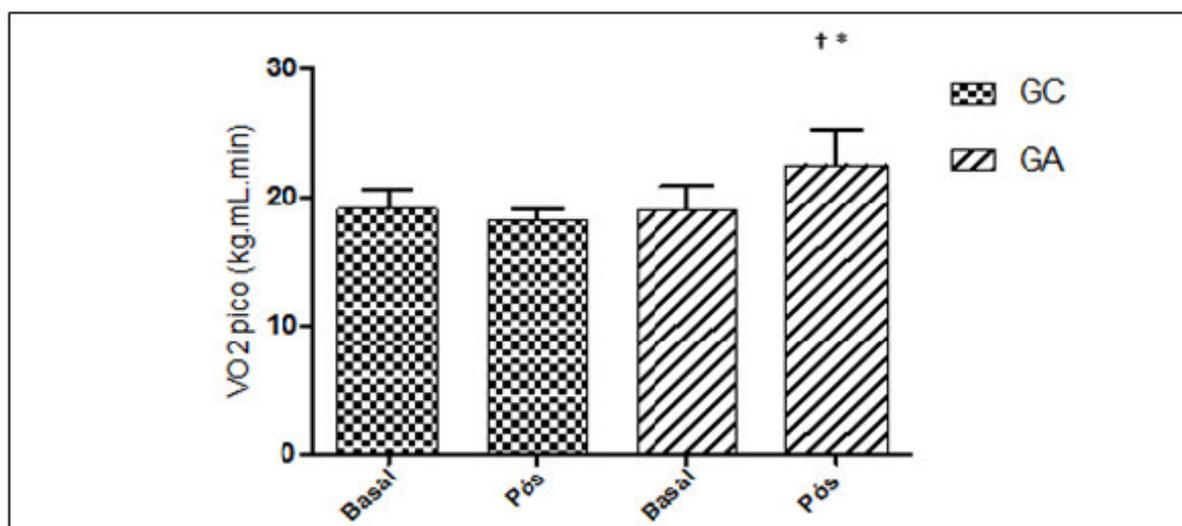
**Tabela 7.** VFC basal e após 12 semanas para GC e GA, métodos lineares, não lineares e análise simbólica dos pacientes em hemodiálise.

Índices	G.C		G.A	
	Basal	Pós	Basal	Pós
Domínio do Tempo				
Média RR (ms)	758,60±51,92	754,88±43,14	777,50±107,90	810,5±105,10
SDNN (ms)	17,17±8,13	14,43±8,80	16,15±7,80	17,64±7,92
RMSSD (ms)	11,93±6,45	9,18±4,98	11,30±5,49	13,31±9,02
SD1 (ms)	8,47±4,58	6,50±3,51	8,05±3,76	8,0±6,52
SD2 (ms)	22,60±10,92	19,19±6,28	21,69±10,17	22,76±10,16
Domínio da Frequência				
LF ms <sup>2</sup>	65,29±58,52	55,71±38,23	51,29±52,71	33,11±26,39
HF ms <sup>2</sup>	89,00±143,2	39,29±33,64	40,86±30,04	108,3±142,8
LF (nu)	39,87±24,97	56,3±21,12	52,43±15,96	30,49±19,35
HF (nu)	59,75±25,02	43,63±21,07	47,41±15,95	69,35±19,37 <sup>*†</sup>
LF/HF	1,72±1,82	2,40±3,13	1,20±0,60	0,59±0,68 <sup>*†</sup>
Métodos não lineares				
ShanEn	3,23±0,29	3,17±0,26	3,31±0,36	3,11±0,32
ApEn	1,09±0,11	1,12±0,14	1,07±0,20	0,96±0,14
Análise simbólica				
0V (%)	21,23±8,61	26,6±8,15	24,85±18,99	16,2±12,7
1V (%)	40,2±8,37	47,27±5,17	44,92±12,0	40,95±16,55
2LV (%)	9,24±3,70	11,08±5,28	10,83±9,89	16,9±6,53
2UV (%)	20,58±8,38	23,1±6,5	19,03±5,92	26,3±5,2

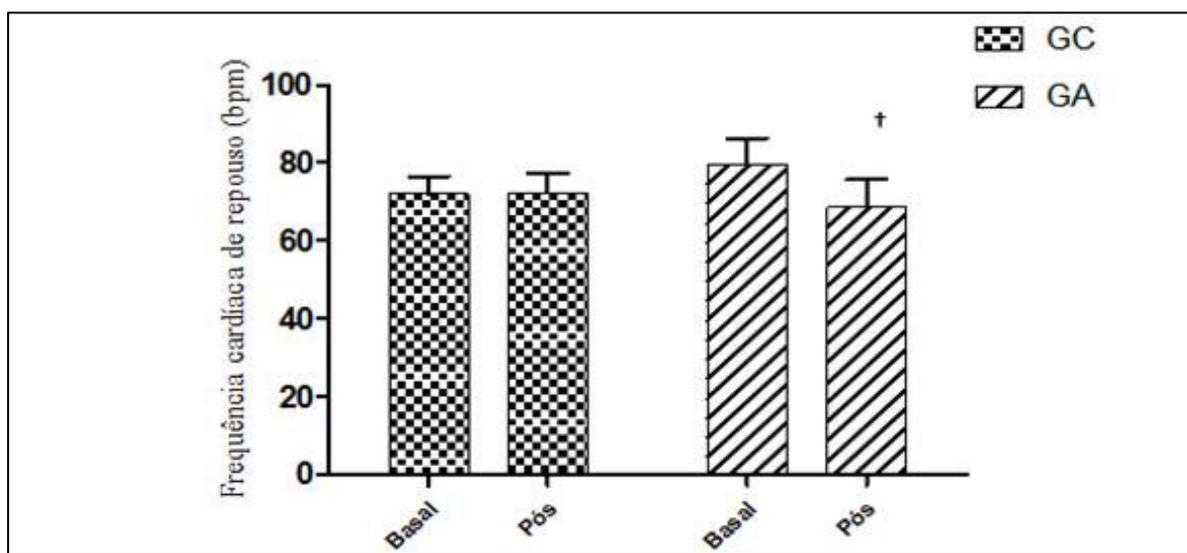
VLF: muito baixa frequência; LF: baixa frequência; HF: Alta frequência; Média RR: média dos intervalos R-R; SDNN: desvio padrão dos intervalos R-R; LF / HF: razão simpatovagal; nu: unidade normalizada; SD: desvio padrão; ShanEn: Entropia de Shannon; ApEn: Entropia Aproximada; 0V: padrão sem variação; 1V: padrão com uma variação; 2LV: padrão com duas variações similares; 2UV: padrão com duas variações diferentes; \*  $p < 0,05$  diferença intergrupos pós X pós; †  $p < 0,05$  diferença intragrupo basal X pós.



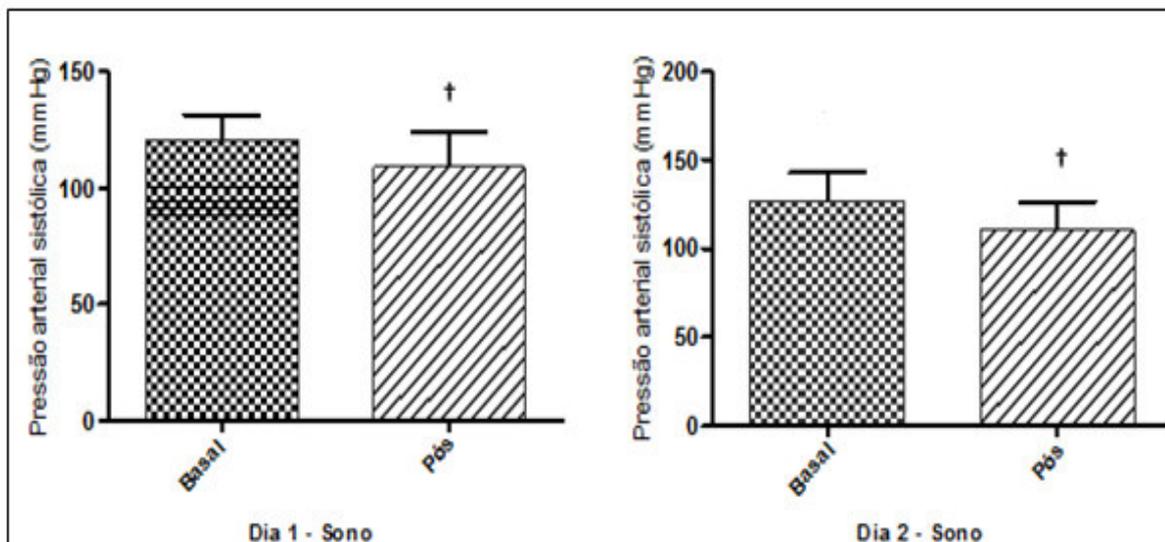
**Figura 15:** Análise dos valores de IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) e Massa gorda (kg) dos grupos controle (GC) e ativo (GA), basal e após 12 semanas de treinamento aeróbio; \*  $p < 0,05$  diferença intergrupos pós X pós.



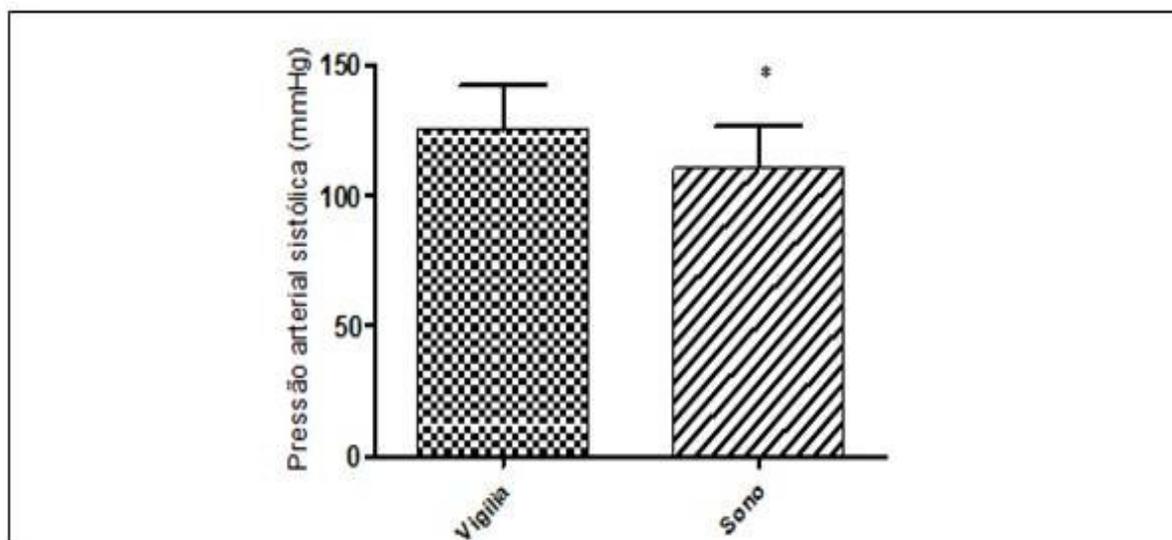
**Figura 16:**  $\text{VO}_2$  pico dos grupos controle (GC) e ativo (GA), basal e após 12 semanas de treinamento aeróbio; \*  $p < 0,05$  diferença intergrupos pós X pós; †  $p < 0,05$  diferença intragrupo basal X pós.



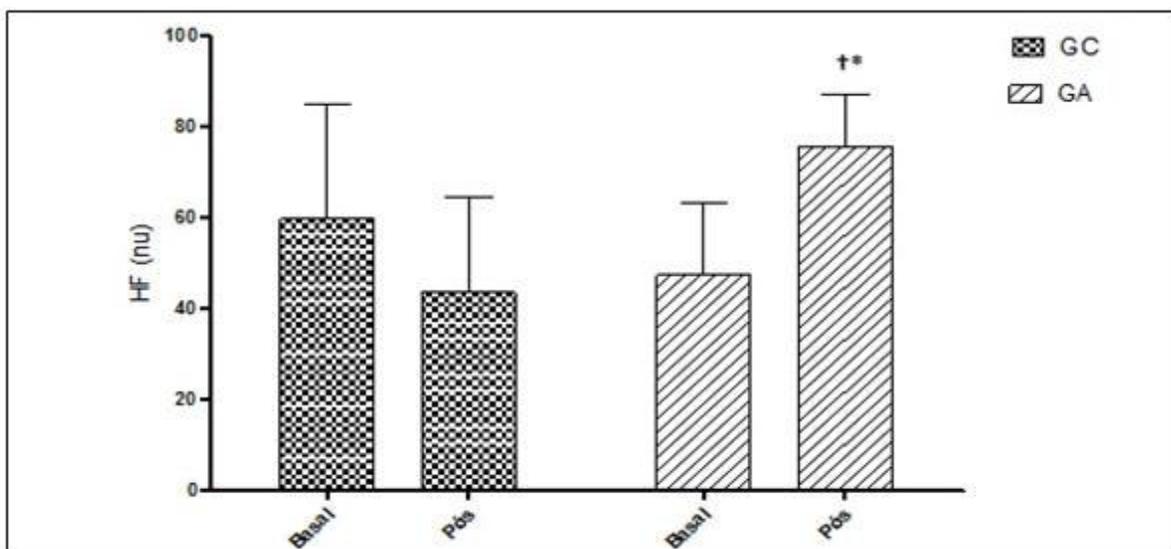
**Figura 17:** Frequência cardíaca de repouso dos grupos controle (GC) e ativo (GA), basal e após 12 semanas de treinamento aeróbio; †  $p < 0,05$  diferença intragrupo basal X pós.



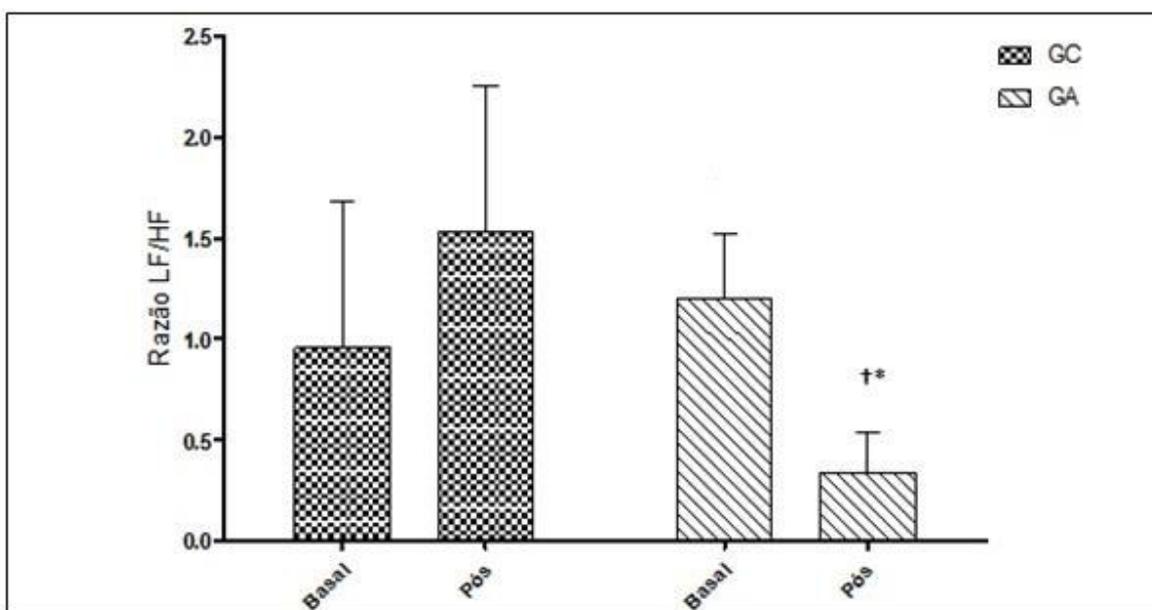
**Figura 18:** Análise da pressão arterial sistólica no período do sono do grupo ativo (GA), basal e após 12 semanas de treinamento aeróbio. Dia 1: Dia com diálise; Dia 2: Dia sem diálise; †  $p < 0,05$  diferença basal X pós intragrupo.



**Figura 19:** Análise da pressão arterial sistólica do grupo ativo (GA) nos períodos de vigília e sono após 12 semanas de treinamento aeróbio no dia sem diálise (Dia 2). <sup>#</sup>  $p < 0,05$  Diferença vigília X sono intragrupo.



**Figura 20:** VFC no domínio da frequência, análise do índice da alta frequência – HF (nu) dos grupos controle (GC) e ativo (GA), basal e após 12 semanas de treinamento aeróbio. \* $p < 0,05$  diferença intergrupos pós X pós; †  $p < 0,05$  diferença intragrupo basal X pós.



**Figura 21:** VFC no domínio da frequência, análise da razão LF/HF nos grupos controle (GC) e ativo (GA), basal e após 12 semanas de treinamento aeróbio; \*  $p < 0,05$  diferença intergrupos pós X pós; †  $p < 0,05$  diferença intragrupo basal X pós.

## 7 DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar as alterações cardiovasculares de pacientes em hemodiálise ao final de 12 semanas de treinamento aeróbio. Os achados desta pesquisa reforçam os de estudos anteriores que afirmam que o este tipo de intervenção melhora a modulação autonômica (PAGANI *et al.*, 1988; OYA *et al.*, 1999; MELANSON e FREEDSON, 2001; BILLMAN, 2002; LA ROVERE *et al.*, 2002; HAUTALA *et al.*, 2003; CASHION *et al.*, 2005; RACZAK *et al.*, 2005) e a capacidade cardiorrespiratória (STEIN *et al.*, 1999; KOUIDI *et al.*, 2009; HEADLEY *et al.*, 2014).

As diferenças estatísticas entre período basal e pós intervenção e entre GC e GA nos índices HF nu e LF/HF demonstram uma importante melhora do balanço simpátovagal e do tônus parassimpático de pacientes renais crônicos em estágio 5, o que possibilita a verificação do risco de arritmias letais e mortalidade nesta população (RACZAK *et al.*, 2005; SANDERCOCK *et al.*, 2005).

Confirmando nossos resultados, outros autores afirmam que o exercício físico aumenta o tônus vagal e o reduz o balanço simpátovagal de pacientes em estágio dialítico, melhorando a estabilidade da atividade elétrica e cardíaca (DELIGIANNIS, KOUIDI e TOURKANTONIS, 1999; KOUIDI *et al.*, 2009; KOUIDI *et al.*, 2010) e proporcionando um controle neural mais adequado (EKBLUM *et al.*, 1973).

Em estudo, com 11 participantes, que realizaram exercício aeróbio de intensidade moderada, foi verificado aumento nos índices da VFC no domínio do tempo, redução da razão simpátovagal, assim como na liberação de noradrenalina em repouso (COATS *et al.*, 1992). Ademais, relata-se em pesquisas, que o exercício físico através do aumento do tônus vagal, melhora a sensibilidade barorreflexa diminuindo a vulnerabilidade para arritmias malignas, especialmente isquemia do miocárdio (HULL *et al.*, 1994; SHI *et al.*, 1995).

No entanto, resultados divergentes mostraram que a influência do exercício na VFC não foi significativa, em homens e mulheres saudáveis acima de 55 anos, jovens e adultos não treinados, no treinamento de curta e longa duração com intensidade baixa e moderada (LOIMAALA *et al.*, 2000; LEICHT *et al.*, 2003a; VERHEYDEN *et al.*, 2006; MARTINMÄKI *et al.*, 2008; CORNELISSEN *et al.*, 2010). Corroborando com esses estudos, em pesquisa realizada com pacientes renais em estágio 5, após 12 semanas de treinamento aeróbio nenhuma alteração significativa foi observada na VFC (REBOREDO *et al.*, 2010).

O efeito benéfico do treinamento físico na VFC foi associado à melhora na capacidade aeróbica ( $VO_2$ ) como relatado por diversos autores que demonstraram uma correlação

significativa entre esses dois parâmetros em diferentes populações como, atletas, idosos sedentários e renais crônicos em hemodiálise (KENNEY, 1985; SEALS e CHASE, 1989; JENSEN-URSTAD *et al.*, 1997; MELANSON e FREEDSON, 2001). O  $VO_2$  demonstra ter correlação inversa com o risco de doenças cardiovasculares (COATS *et al.*, 1992; DELIGIANNIS, KOUIDI, TASSOULAS, *et al.*, 1999; GREENWOOD *et al.*, 2015) reforçando, portanto, a importância clínica na melhora deste marcador.

Dessa forma, comparamos os valores do  $VO_2$  pico dos participantes, que no período basal foi de  $19,07 \pm 1,62$  no GC e  $18,98 \pm 1,95$  no GA, valor que está de acordo com outros estudos para mesma população (PAINTER *et al.*, 2002; REBOREDO, BERGAMINI, *et al.*, 2007; BESNIER *et al.*, 2012; GREENWOOD *et al.*, 2015) e após o período de intervenção melhorou significativamente no GA. Esse achado está relacionado com uma melhora cardiometabólica (GREENWOOD *et al.*, 2015), já que estes pacientes passam a tolerar com mais eficácia os níveis de estresse físico ao qual são submetidos.

Ratificando nossos achados, diversas pesquisas realizadas com igual população, de mesma faixa etária com semelhante volume de treino (GERMAIN e SULLIVAN, 2012; HEADLEY *et al.*, 2012; HEADLEY *et al.*, 2014) e também em diferentes estágios da DRC (DELIGIANNIS, 2004; HEADLEY *et al.*, 2012; HOWDEN *et al.*, 2015), encontraram melhora significativa no  $VO_2$  após intervenção por exercício aeróbio.

Em estudo de Sietsema *et al.* (2004), em indivíduos em hemodiálise verificou-se que a sobrevida em 53 meses foi relacionada ao  $VO_2$  maior que  $17,5 \text{ ml/min/kg}$ . Este parâmetro reflete diretamente a capacidade de aumento do débito cardíaco frente ao exercício, bem como a capacidade de sobreviver às condições de estresse patológico, situações que estes pacientes muitas vezes estão sujeitos (SIETSEMA *et al.*, 2004). Outro aspecto observado foi que um pior estado nutricional e maior grau de inflamação subclínica estavam relacionados a menores valores de  $VO_2$ , conferindo potencialmente maior possibilidade de complicações nestes pacientes (SEZER *et al.*, 2007).

Também observamos o comportamento de outra importante variável, a FC, e verificamos que após o protocolo aeróbio houve diferença significativa neste parâmetro. Destaca-se que os possíveis mecanismos responsáveis pelo provável aumento da modulação vagal em repouso e consequente diminuição da FC são a contínua exposição de catecolaminas circulantes durante o exercício que aumentam a sensibilidade dos receptores adrenérgicos para a noradrenalina (LEBLANC *et al.*, 1977; LEICHT *et al.*, 2003b), mudanças nas concentrações iônicas no nodo sinusal (RAAB, 1969), e/ou alongamento das conduções nervosas dentro do nodo sinusal (BONADUCE *et al.*, 1998).

Outros mecanismos através dos quais o exercício aeróbio regular promove a bradicardia são a diminuição da frequência cardíaca intrínseca, volume sanguíneo aumentado e principalmente o aumento da atividade cardíaca eferente parassimpática (LEICHT *et al.*, 2003b) e diminuição do tônus simpático cardíaco (MELANSON e FREEDSON, 2001). Estudos afirmam que uma maior fração de ejeção do ventrículo esquerdo pode ser um mecanismo, no entanto em nossos achados este parâmetro não obteve diferença estatística.

Ressaltando a importância clínica de estudar essa variável e reafirmando nossos achados, Brotman *et al* (2010), verificou em coorte de 16 anos em indivíduos com risco para aterosclerose que o elevado valor de FC de repouso e uma baixa VFC aumentaram o risco para DRC e dentre os renais crônicos resultou em maior número de internações hospitalares (BROTMAN *et al.*, 2010).

Os parâmetros ecocardiográficos também foram avaliados e destaca-se que estes são ferramentas para o diagnóstico de problemas cardiológicos. É importante ressaltar que a disfunção diastólica e a hipertrofia do ventrículo esquerdo são comuns em dialíticos e determinantes para mortalidade cardíaca (DELIGIANNIS, 2004; ZOCCALI *et al.*, 2004; HAMPL *et al.*, 2005; MOMENI *et al.*, 2014). A VFC possui importante relação com essa disfunção, além de ter relevante papel na detecção de distúrbios cardiovasculares assintomáticos (MCALLEN e SPYER, 1976; TADIC *et al.*, 2017). O remodelamento atrial, ocasionado por desequilíbrios hemodinâmicos, influencia no mecanismo barorreflexo (MCALLEN e SPYER, 1976; FAUCHIER *et al.*, 2004) e gera alterações na condução elétrica cardíaca, permitindo que através da análise da VFC seja possível reconhecer processos patológicos cardiovasculares, sendo pertinente ressaltar que por vezes até mesmo os testes de esforço cardiopulmonar não conseguem identificar tais alterações (GOLDKORN *et al.*, 2015). Em nosso estudo, no entanto, não houve alteração significativa nos índices ecocardiográficos.

No que diz respeito à PAS, no GA houve diminuição dos valores de vigília em relação ao período do sono assim como do período basal para o pós, significando melhoras em seus valores absolutos e de descenso noturno. Nossos achados reforçam os de estudos anteriores nesta população (HARTER e GOLDBERG, 1985; MILLER *et al.*, 2002; NAJAS *et al.*, 2009; PARSONS e KING-VANVLACK, 2009; DE MOURA REBOREDO *et al.*, 2010; HENRIQUE *et al.*, 2010). Isto ocorre devido aos efeitos do treinamento aeróbio na resistência vascular periférica, na atividade do sistema nervoso autônomo e no SRAA (DELIGIANNIS, KOUIDI, TASSOULAS, *et al.*, 1999). O benefício que o exercício causa no tônus vagal faz melhorar a sensibilidade barorreflexa melhorando o controle da PA, conseqüentemente

diminuindo a vulnerabilidade à arritmias malignas (DELIGIANNIS, KOUIDI e TOURKANTONIS, 1999) enfatizando a importância clínica desta intervenção.

Os participantes do GA obtiveram melhoras no aspecto, cardiorrespiratório e autonômico, representando menor risco de eventos cardiovasculares, hipertensão e arritmias malignas, consequentemente a incidência de mortalidade. Há também um menor número de internações por essas complicações, reduzindo os gastos públicos. O treinamento aeróbio é uma opção não farmacológica de tratamento, sem efeito colateral ou adverso, o que a torna segura e eficaz contra algumas das primordiais causas de óbitos nesses pacientes.

As principais limitações deste estudo foram, a não avaliação do volume sistólico o que nos impossibilitou de verificar se a melhora nos índices da VFC foi além de adaptações periféricas, a não aplicação do recordatório alimentar para melhor compreensão dos valores da composição corpórea.

Portanto, através dos resultados deste estudo, esperamos não somente evidenciar a importância e eficiência do treinamento aeróbio no combate aos efeitos deletérios que a DRC estágio 5 causa, mas também estimular a inserção deste tipo de intervenção em hospitais e clínicas de diálise em todo o mundo. Somado a isto, redução de custos para o SUS com internações e medicamentos, sendo necessário ressaltar que a prescrição e supervisão de treinamento físico devem ser realizadas por Profissionais de Educação Física. Dessa forma, que sirvam de incentivo ao próprio paciente à prática de exercícios físicos como parte imprescindível do tratamento.

## **8 CONCLUSÃO**

O treinamento aeróbio de intensidade moderada, em 12 semanas, proporcionou melhora cardiorrespiratória e autonômica nos pacientes submetidos à hemodiálise. Além disso, o GA obteve valores de composição corpórea melhores que os sedentários ao final do estudo.

## 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGARWAL, R. The challenge of discovering patient-level cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. **Kidney international**, v. 73, n. 12, p. 1340-1342, 2008. ISSN 0085-2538.

AMARAL-FIGUEROA, M. I. Physical Activity in End-Stage Renal Disease Patients: A Pilot Project in Puerto Rico. **Puerto Rico health sciences journal**, v. 33, n. 2, 2014. ISSN 2373-6011.

ASTOR, B. C. et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. **Kidney international**, v. 79, n. 12, p. 1331-1340, 2011. ISSN 0085-2538.

AUBERT, A. E.; SEPS, B.; BECKERS, F. Heart rate variability in athletes. **Sports medicine**, v. 33, n. 12, p. 889-919, 2003.

AUCELLA, F. et al. Physical exercise programs in CKD: lights, shades and perspectives: a position paper of the "Physical Exercise in CKD Study Group" of the Italian Society of Nephrology. **Journal of nephrology**, v. 28, n. 2, p. 143-150, 2015. ISSN 1121-8428.

BAE, Y.-H.; LEE, S. M.; JO, J. I. Aerobic training during hemodialysis improves body composition, muscle function, physical performance, and quality of life in chronic kidney disease patients. **Journal of physical therapy science**, v. 27, n. 5, p. 1445-1449, 2015. ISSN 0915-5287.

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. ISSN 2048-8505.

BESNIER, F. et al. Effets d'un réentraînement à l'effort sur ergocycle pendant les séances de dialyse chez les insuffisants rénaux chroniques hémodialysés: intérêt d'un travail individualisé au premier seuil ventilatoire. **Néphrologie & Thérapeutique**, v. 8, n. 4, p. 231-237, 2012. ISSN 1769-7255.

BILLMAN, G. E. Aerobic exercise conditioning: a nonpharmacological antiarrhythmic intervention. **Journal of applied physiology**, v. 92, n. 2, p. 446-454, 2002. ISSN 8750-7587.

BONADUCE, D. et al. Intensive training and cardiac autonomic control in high level athletes. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 30, n. 5, p. 691-696, 1998. ISSN 0195-9131.

BORTOLOTTI, L. A. et al. **Hipertensão arterial: bases fisiopatológicas e prática clínica**. 1ª. São Paulo - SP: Atheneu, 2013.

BREWSTER, U. C.; PERAZELLA, M. A. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. **The American journal of medicine**, v. 116, n. 4, p. 263-272, 2004. ISSN 0002-9343.

BROTMAN, D. J. et al. Heart rate variability predicts ESRD and CKD-related hospitalization. **Journal of the American Society of Nephrology**, p. ASN. 2009111112, 2010. ISSN 1046-6673.

BURGESS, E. Cardiac Vagal Denervation in Hemodialysis Patients'. **Nephron**, v. 30, n. 3, p. 228-230, 1982.

CAHALIN, L. P. et al. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. **CHEST Journal**, v. 110, n. 2, p. 325-332, 1996. ISSN 0012-3692.

CAMBRI, L. T. et al. Variabilidade da frequência cardíaca e controle metabólico. **Arq Sanny Pesq Saúde**, v. 1, n. 1, p. 72-82, 2008.

CASHION, A. K. et al. Heart rate variability and mortality in patients with end stage renal disease. **Nephrology Nursing Journal**, v. 32, n. 2, p. 173, 2005.

CELIK, A. et al. Cardiac autonomic dysfunction in hemodialysis patients: The value of heart rate turbulence. **Hemodialysis International**, v. 15, n. 2, p. 193-199, 2011.

CHADE, A. R. Renal vascular structure and rarefaction. **Comprehensive Physiology**, 2013. ISSN 0470650710.

CHEEMA, B. S. B.; SMITH, B. C. F.; SINGH, M. A. F. A rationale for intradialytic exercise training as standard clinical practice in ESRD. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 45, n. 5, p. 912-916, 2005. ISSN 0272-6386.

COATS, A. et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. **Circulation**, v. 85, n. 6, p. 2119-2131, 1992. ISSN 0009-7322.

CORNELISSEN, V. et al. Effects of aerobic training intensity on resting, exercise and post-exercise blood pressure, heart rate and heart-rate variability. **Journal of human hypertension**, v. 24, n. 3, p. 175-182, 2010. ISSN 0950-9240.

DAUGIRDAS, J. T.; BLAKE, P. G.; ING, T. S. **Handbook of dialysis**. Lippincott Williams & Wilkins, 2007. ISBN 0781752531.

DE AMORIM CORRÊA, R. et al. Diretrizes da SBPT. **J Bras Pneumol**, v. 35, n. 6, p. 574-601, 2009.

DE JAGER, D. J. et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. **Jama**, v. 302, n. 16, p. 1782-1789, 2009. ISSN 0098-7484.

DE MEERSMAN, R. E. Heart rate variability and aerobic fitness. **American heart journal**, v. 125, n. 3, p. 726-731, 1993. ISSN 0002-8703.

DE MOURA REBOREDO, M. et al. Exercise training during hemodialysis reduces blood pressure and increases physical functioning and quality of life. **Artificial organs**, v. 34, n. 7, p. 586-593, 2010. ISSN 1525-1594.

DELIGIANNIS, A. Cardiac adaptations following exercise training in hemodialysis patients. **Clinical nephrology**, v. 61, p. S39-45, 2004.

DELIGIANNIS, A. et al. Cardiac effects of exercise rehabilitation in hemodialysis patients. **International journal of cardiology**, v. 70, n. 3, p. 253-266, 1999. ISSN 0167-5273.

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, 1999. ISSN 0002-9149.

EKBLOM, B.; KILBOM, Å.; SOLTYSIAK, J. Physical training, bradycardia, and autonomic nervous system. **Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation**, v. 32, n. 3, p. 251-256, 1973. ISSN 0036-5513.

EKNOYAN, G. et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney Int**, v. 3, p. 5-14, 2013.

ELLESTAD, M. H. et al. Maximal treadmill stress testing for cardiovascular evaluation. **Circulation**, v. 39, n. 4, p. 517-522, 1969. ISSN 0009-7322.

FAUCHIER, L. et al. Heart rate variability in severe right or left heart failure: the role of pulmonary hypertension and resistances. **European journal of heart failure**, v. 6, n. 2, p. 181-185, 2004.

FOSS, M. L.; KETEVIAN, S. J.; TARANTO, G. **Fox: bases fisiológicas do exercício e do esporte**. Guanabara Koogan, 2000.

FRONCHETTI, L. et al. Indicadores de regulação autonômica cardíaca em repouso e durante exercício progressivo: Aplicação do limiar de variabilidade da frequência cardíaca. **Revista Portuguesa de Ciências do Desporto**, v. 6, n. 1, p. 21-28, 2006. ISSN 1645-0523.

GALETTA, F. et al. Lifelong physical training prevents the age-related impairment of heart rate variability and exercise capacity in elderly people. **Journal of sports medicine and physical fitness**, v. 45, n. 2, p. 217, 2005. ISSN 0022-4707.

GERMAIN, M.; SULLIVAN, S. Exercise training improves HR responses and  $\dot{V}O_2$  peak in predialysis kidney patients. 2012.

GILBERT, S.; WEINER, D. E. **National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases**. Elsevier Health Sciences, 2013. ISBN 0323186505.

GOLDKORN, R. et al. Comparison of the usefulness of heart rate variability versus exercise stress testing for the detection of myocardial ischemia in patients without known coronary artery disease. **The American journal of cardiology**, v. 115, n. 11, p. 1518-1522, 2015.

GREENWOOD, S. A. et al. Effect of exercise training on estimated GFR, vascular health, and cardiorespiratory fitness in patients with CKD: a pilot randomized controlled trial. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 65, n. 3, p. 425-434, 2015. ISSN 0272-6386.

GROUP, K. D. I. G. O. T. W. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. **American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons**, v. 9, p. S1, 2009. ISSN 1600-6143.

GUZZETTI, S. et al. Symbolic dynamics of heart rate variability a probe to investigate cardiac autonomic modulation. **Circulation**, v. 112, n. 4, p. 465-470, 2005. ISSN 0009-7322.

HAMER, R. A.; EL NAHAS, A. M. The burden of chronic kidney disease. **Bmj**, v. 332, n. 7541, p. 563-564, 2006. ISSN 0959-8138.

HAMPL, H. et al. Effects of optimized heart failure therapy and anemia correction with epoetin  $\beta$  on left ventricular mass in hemodialysis patients. **American journal of nephrology**, v. 25, n. 3, p. 211-220, 2005. ISSN 1421-9670.

HARTER, H. R.; GOLDBERG, A. P. Endurance exercise training: an effective therapeutic modality for hemodialysis patients. **Medical Clinics of North America**, v. 69, n. 1, p. 159-175, 1985. ISSN 0025-7125.

HATHAWAY, D. K. et al. IMPROVEMENT IN AUTONOMIC AND GASTRIC FUNCTION FOLLOWING PANCREAS-KIDNEY VERSUS KIDNEY-ALONE TRANSPLANTATION AND THE CORRELATION WITH QUALITY OF LIFE<sup>1, 2</sup>. **Transplantation**, v. 57, n. 6, p. 816-822, 1994. ISSN 0041-1337.

HAUTALA, A. J. et al. Cardiovascular autonomic function correlates with the response to aerobic training in healthy sedentary subjects. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 285, n. 4, p. H1747-H1752, 2003. ISSN 0363-6135.

HEADLEY, S. et al. Exercise training improves HR responses and  $\dot{V}O_{2peak}$  in predialysis kidney patients. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 44, n. 12, p. 2392-2399, 2012.

HEADLEY, S. et al. Short-term aerobic exercise and vascular function in CKD stage 3: a randomized controlled trial. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 64, n. 2, p. 222-229, 2014.

HENRIQUE, D. M. N. et al. Aerobic exercise improves physical capacity in patients under chronic hemodialysis. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 94, n. 6, p. 823-828, 2010. ISSN 0066-782X.

HERZOG, C. A.; MANGRUM, J. M.; PASSMAN, R. NON-CORONARY HEART DISEASE IN DIALYSIS PATIENTS: Sudden Cardiac Death and Dialysis Patients. *Seminars in dialysis*, 2008, Wiley Online Library. p.300-307.

HOWDEN, E. J. et al. Exercise training in CKD: efficacy, adherence, and safety. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 65, n. 4, p. 583-591, 2015. ISSN 0272-6386.

HULL, S. et al. Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia. **Circulation**, v. 89, n. 2, p. 548-552, 1994. ISSN 0009-7322.

JENSEN-URSTAD, K. et al. Pronounced resting bradycardia in male elite runners is associated with high heart rate variability. **Scandinavian journal of medicine & science in sports**, v. 7, n. 5, p. 274-278, 1997. ISSN 1600-0838.

JHA, V. et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. **The Lancet**, v. 382, n. 9888, p. 260-272, 2013. ISSN 0140-6736.

JOHANSSON, M. et al. Reduced baroreflex effectiveness index in hypertensive patients with chronic renal failure. **American journal of hypertension**, v. 18, n. 7, p. 995-1000, 2005. ISSN 0895-7061.

JUNG, T.-D.; PARK, S.-H. Intradialytic exercise programs for hemodialysis patients. **Chonnam medical journal**, v. 47, n. 2, p. 61-65, 2011. ISSN 2233-7385.

KENNEY, W. L. Parasympathetic control of resting heart rate: relationship to aerobic power. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 17, n. 4, p. 451-455, 1985. ISSN 0195-9131.

KOUIDI, E. et al. Depression, heart rate variability, and exercise training in dialysis patients. **European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation**, v. 17, n. 2, p. 160-167, 2010. ISSN 2047-4873.

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.

LA ROVERE, M. et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. **The Lancet**, v. 351, p. 478-484, 1998.

LA ROVERE, M. T. et al. Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. **Circulation**, v. 106, n. 8, p. 945-949, 2002. ISSN 0009-7322.

LA ROVERE, M. T.; CHRISTENSEN, J. H. The autonomic nervous system and cardiovascular disease: role of n-3 PUFAs. **Vascular pharmacology**, v. 71, p. 1-10, 2015.

LABORATORIES, A. C. O. P. S. F. C. P. F. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 166, n. 1, p. 111, 2002. ISSN 1073-449X.

LARSEN, A. I. et al. Effect of exercise training in patients with heart failure: a pilot study on autonomic balance assessed by heart rate variability. **European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation**, v. 11, n. 2, p. 162-167, 2004. ISSN 2047-4873.

LEBLANC, J. et al. Metabolic and cardiovascular responses to norepinephrine in trained and nontrained human subjects. **Journal of Applied Physiology**, v. 42, n. 2, p. 166-173, 1977. ISSN 8750-7587.

LEICHT, A. S.; ALLEN, G. D.; HOEY, A. J. Influence of age and moderate-intensity exercise training on heart rate variability in young and mature adults. **Canadian Journal of Applied Physiology**, v. 28, n. 3, p. 446-461, 2003a. ISSN 1066-7814.

\_\_\_\_\_. Influence of intensive cycling training on heart rate variability during rest and exercise. **Canadian journal of applied physiology**, v. 28, n. 6, p. 898-909, 2003b.

LIU, J.-L. et al. Chronic Exercise Reduces Sympathetic Nerve Activity in Rabbits With Pacing-Induced Heart Failure A Role for Angiotensin II. **Circulation**, v. 102, n. 15, p. 1854-1862, 2000. ISSN 0009-7322.

LOIMAALA, A. et al. Controlled 5-mo aerobic training improves heart rate but not heart rate variability or baroreflex sensitivity. **Journal of Applied Physiology**, v. 89, n. 5, p. 1825-1829, 2000. ISSN 8750-7587.

LOWN, B.; VERRIER, R. L. Neural activity and ventricular fibrillation. **New England Journal of Medicine**, v. 294, n. 21, p. 1165-1170, 1976. ISSN 0028-4793.

LUGON, J. R. et al. Revisiting autonomic dysfunction in end-stage renal disease patients. *Hemodialysis international*. International Symposium on Home Hemodialysis, 2003. p.198-203.

MANCIA, G. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). **Blood pressure**, v. 22, n. 4, p. 193-278, 2013. ISSN 0803-7051.

MARTINMÄKI, K. et al. Effect of low-dose endurance training on heart rate variability at rest and during an incremental maximal exercise test. **European journal of applied physiology**, v. 104, n. 3, p. 541-548, 2008. ISSN 1439-6319.

MARTINS-PINGE, M. Cardiovascular and autonomic modulation by the central nervous system after aerobic exercise training. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 44, n. 9, p. 848-854, 2011. ISSN 0100-879X.

MCALLEN, R.; SPYER, K. The location of cardiac vagal preganglionic motoneurons in the medulla of the cat. **The Journal of Physiology**, v. 258, n. 1, p. 187, 1976.

MELANSON, E. L.; FREEDSON, P. S. The effect of endurance training on resting heart rate variability in sedentary adult males. **European journal of applied physiology**, v. 85, n. 5, p. 442-449, 2001.

MILLER, B. W. et al. Exercise during hemodialysis decreases the use of antihypertensive medications. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 39, n. 4, p. 828-833, 2002.

MOMENI, A.; NEMATOLAH, A.; NASR, M. Effect of intradialytic exercise on echocardiographic findings in hemodialysis patients. **Iranian journal of kidney diseases**, v. 8, n. 3, p. 207, 2014. ISSN 1735-8582.

MORAES DIAS, C. J. et al. Autonomic modulation analysis in active and sedentary kidney transplanted recipients. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 42, n. 12, p. 1239-1244, 2015. ISSN 1440-1681.

MOSTARDA, C. et al. Autonomic impairment after myocardial infarction: role in cardiac remodelling and mortality. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 37, n. 4, p. 447-52, Apr 2010.

MOSTARDA, C. et al. Benefits of exercise training in diabetic rats persist after three weeks of detraining. **Autonomic neuroscience : basic & clinical**, v. 145, n. 1-2, p. 11-6, Jan 28 2009.

MOUSA, T. M. et al. Exercise training enhances baroreflex sensitivity by an angiotensin II-dependent mechanism in chronic heart failure. **Journal of Applied Physiology**, v. 104, n. 3, p. 616-624, 2008. ISSN 8750-7587.

MULA-ABED, W.-A. S. Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR): a serum creatinine-based test for the detection of chronic kidney disease and its impact on clinical practice. **Oman medical journal**, v. 27, n. 4, p. 339, 2012.

MUSTATA, S. et al. Impact of an exercise program on arterial stiffness and insulin resistance in hemodialysis patients. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 15, n. 10, p. 2713-2718, 2004. ISSN 1046-6673.

NAGUEH, S. F. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 29, n. 4, p. 277-314, 2016. ISSN 0894-7317.

NAJAS, C. S. et al. Segurança e eficácia do treinamento físico na Insuficiência Renal Crônica. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, 2009. ISSN 1517-8692.

NEGRÃO, C. E.; MIDDLEKAUFF, H. R. Exercise training in heart failure: reduction in angiotensin II, sympathetic nerve activity, and baroreflex control. **Journal of Applied Physiology**, v. 104, n. 3, p. 577-578, 2008.

OUZOUNI, S. et al. Effects of intradialytic exercise training on health-related quality of life indices in haemodialysis patients. **Clinical rehabilitation**, v. 23, n. 1, p. 53-63, 2009. ISSN 0269-2155.

OYA, M. et al. Effects of exercise training on the recovery of the autonomic nervous system and exercise capacity after acute myocardial infarction. **Japanese circulation journal**, v. 63, n. 11, p. 843-848, 1999.

PAGANI, M. et al. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. **Hypertension**, v. 12, n. 6, p. 600-610, 1988. ISSN 0194-911X.

PAGKALOS, M. et al. Heart rate variability modifications following exercise training in type 2 diabetic patients with definite cardiac autonomic neuropathy. **British journal of sports medicine**, v. 42, n. 1, p. 47-54, 2008. ISSN 1473-0480.

PAINTER, P. et al. Effects of exercise training plus normalization of hematocrit on exercise capacity and health-related quality of life. **American journal of kidney diseases**, v. 39, n. 2, p. 257-265, 2002.

PARSONS, T. L.; KING-VANVLACK, C. E. Exercise and end-stage kidney disease: functional exercise capacity and cardiovascular outcomes. **Advances in chronic kidney disease**, v. 16, n. 6, p. 459-481, 2009. ISSN 1548-5595.

PORTA, A. et al. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 293, n. 1, p. H702-H708, 2007. ISSN 0363-6135.

RAAB, W. MYOCARDIAL ELECTROLYTE DERANGEMENT: CRUCIAL FEATURE OF PLURICAUSAL, SO-CALLED CORONARY, HEART DISEASE. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 147, n. 17, p. 629-686, 1969. ISSN 1749-6632.

RACZAK, G. et al. Cardiovascular response to acute mild exercise in young healthy subjects. **Circulation Journal**, v. 69, n. 8, p. 976-980, 2005.

REBOREDO, M. D. M. et al. Correlação entre a distância obtida no teste de caminhada de seis minutos e o pico de consumo de oxigênio em pacientes portadores de doença renal crônica em hemodiálise. **J. bras. nefrol**, v. 29, n. 2, p. 85-89, 2007.

REBOREDO, M. D. M. et al. Exercício físico em pacientes dialisados. **Rev. bras. med. esporte**, p. 427-430, 2007.

- REBOREDO, M. D. 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**, v. 32, n. 4, p. 372-379, 2010. ISSN 0101-2800.
- REIS, A. F. D. et al. Disfunção parassimpática, variabilidade da frequência cardíaca e estimulação colinérgica após infarto agudo do miocárdico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 70, n. 3, p. 193-199, 1998. ISSN 0066-782X.
- RITZ, E. Hypertension: the kidney is the culprit even in the absence of kidney disease. **Kidney international**, v. 71, n. 5, p. 371-372, 2007. ISSN 0085-2538.
- ROBINSON, T. G.; CARR, S. J. Cardiovascular autonomic dysfunction in uremia. **Kidney international**, v. 62, n. 6, p. 1921-1932, 2002.
- ROLIM, N. P. L.; BRUM, P. C. Efeito do treinamento físico aeróbio na hipertensão arterial. **Hipertensão**, v. 8, n. 1, p. 35-37, 2005.
- ROMÃO JUNIOR, J. E. Doença renal crônica: definição epidemiologia e classificação. **J. bras. nefrol**, v. 26, n. 3, supl. 1, p. 1-3, 2004. ISSN 0101-2800.
- SABBAG, L. M. D. S. et al. Estudo ergométrico comparativo entre indivíduos portadores de fibromialgia primária e indivíduos normais sedentários. **Acta fisiátrica**, v. 4, n. 3, p. 125-128, 1997.
- SALGADO FILHO, N.; BRITO, D. J. D. A. Doença renal crônica: a grande epidemia deste milênio. **J Bras Nefrol**, v. 28, n. supl 2, p. 1-5, 2006.
- SALGADO FILHO, N.; SALGADO, C. L.; PECOITS FILHO, R. F. Modalidades de terapia renal substitutiva: hemodiálise e diálise peritoneal. 2015.
- SANDERCOCK, G.; BROMLEY, P. D.; BRODIE, D. A. Effects of exercise on heart rate variability: inferences from meta-analysis. **Med Sci Sports Exerc**, v. 37, n. 3, p. 433-439, 2005.
- SCIENCES, C. O. L. A. A. **Life Science for Natural and Physical Science Mechanisms of life**. ASASHIMA, M. The University of Tokyo 2011.
- SEALS, D. R.; CHASE, P. B. Influence of physical training on heart rate variability and baroreflex circulatory control. **Journal of Applied Physiology**, v. 66, n. 4, p. 1886-1895, 1989. ISSN 8750-7587.
- SESSO, R. C. et al. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2014. **J. bras. nefrol**, v. 38, n. 1, p. 54-61, 2016. ISSN 0101-2800.
- SEZER, S. et al. Factors associated with peak oxygen uptake in hemodialysis patients awaiting renal transplantation. *Transplantation proceedings*, 2007, Elsevier. p.879-882.

SHI, X. et al. Autonomic nervous system control of the heart: endurance exercise training. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 27, n. 10, p. 1406-1413, 1995. ISSN 0195-9131.

SHIN, K. et al. The power spectral analysis of heart rate variability in athletes during dynamic exercise—Part II. **Clinical cardiology**, v. 18, n. 11, p. 664-668, 1995. ISSN 1932-8737.

SIETSEMA, K. E. et al. Exercise capacity as a predictor of survival among ambulatory patients with end-stage renal disease. **Kidney international**, v. 65, n. 2, p. 719-724, 2004. ISSN 0085-2538.

SIRAGY, H. M.; CAREY, R. M. Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. **American journal of nephrology**, v. 31, n. 6, p. 541-550, 2010. ISSN 1421-9670.

SMART, N.; STEELE, M. Exercise training in haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. **Nephrology**, v. 16, n. 7, p. 626-632, 2011. ISSN 1440-1797.

STEIN, P. K. et al. Effect of exercise training on heart rate variability in healthy older adults. **American heart journal**, v. 138, n. 3, p. 567-576, 1999.

STEVENS, P. E.; LEVIN, A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. **Annals of internal medicine**, v. 158, n. 11, p. 825-830, 2013. ISSN 0003-4819.

TADIC, M. et al. Left atrial phasic function and heart rate variability in asymptomatic diabetic patients. **Acta Diabetologica**, p. 1-8, 2017. ISSN 0940-5429.

TAMURA, K. et al. Determinants of heart rate variability in chronic hemodialysis patients. **American journal of kidney diseases**, v. 31, n. 4, p. 602-606, 1998. ISSN 0272-6386.

UHLIG, K.; LEVEY, A. S.; SARNAK, M. J. Traditional cardiac risk factors in individuals with chronic kidney disease. *Seminars in dialysis*, 2002. p.118-127.

VERHEYDEN, B. et al. Low-dose exercise training does not influence cardiac autonomic control in healthy sedentary men aged 55–75 years. **Journal of sports sciences**, v. 24, n. 11, p. 1137-1147, 2006. ISSN 0264-0414.

VERRIER, R. L.; LOWN, B. Behavioral stress and cardiac arrhythmias. **Annual Review of Physiology**, v. 46, n. 1, p. 155-176, 1984. ISSN 0066-4278.

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, 2017.

WEINER, D. E. et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 15, n. 5, p. 1307-1315, 2004. ISSN 1046-6673.

YANG, T.; XU, C. Physiology and Pathophysiology of the Intrarenal Renin-Angiotensin System: An Update. **Journal of the American Society of Nephrology**, p. ASN. 2016070734, 2017.

ZHANG, Q.-L.; ROTHENBACHER, D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. **BMC public health**, v. 8, n. 1, p. 1, 2008. ISSN 1471-2458.

ZOCCALI, C. et al. Prognostic value of echocardiographic indicators of left ventricular systolic function in asymptomatic dialysis patients. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 15, n. 4, p. 1029-1037, 2004. ISSN 1046-6673.

ZUCKER, I. H. et al. Exercise training and sympathetic regulation in experimental heart failure. **Exercise and sport sciences reviews**, v. 32, n. 3, p. 107-111, 2004. ISSN 0091-6331.

## **APÊNDICES**

## APÊNDICE A- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

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

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

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

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

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

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

## RISCOS

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

## BENEFÍCIOS

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

## CONFIDENCIALIDADE DO ESTUDO

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

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

## PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

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

## TERMO DE CONSENTIMENTO

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

## COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Em caso de dúvidas o participante da pesquisa pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Presidente Dutra, telefone (98) 21091250, endereço Rua Barão de Itapary, 227 quarto andar, Centro, São Luís-MA CEP 65020-070,

Cômite de Ética em Pesquisa (CEP)- Os comitês de ética em pesquisa são colegiados interdisciplinares e independentes, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para garantir a proteção dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos,

#### GARANTIA DE RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO DE DANOS

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

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

Nome da pessoa (letra de forma):

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura/Responsável

#### Responsáveis:

Luana Anaisse Azoubel

telefone: 98981442484/ 21091296

Érika Cristina Ribeiro de Lima Carneiro

telefone: 98 988258973/ 21091296

Cristiano Teixeira Mostarda

telefone: 98 981435532/ 21091296

Mário Bernardo-Filho

telefone: 21 996477030

\_\_\_\_\_  
Pesquisador

## APÊNDICE B - FICHA DE ANAMNESE / AVALIAÇÃO FÍSICA

### FICHA DE ANAMNESE – HEMODIÁLISE

#### DADOS PESSOAIS

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

#### HISTÓRICO CLÍNICO

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

#### DADOS ANTROPOMÉTRICOS

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

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

**ANEXOS**

**Anexo I– IPAQ (Questionário do nível de atividade física),**

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

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

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

Para responder as questões lembre que:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar MUITO sua respiração ou batimentos do coração,

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

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

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

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

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

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

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

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

## Anexo II – Parecer de aprovação do projeto pelo CEP



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
MARANHÃO/HU/UFMA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

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

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 52838716.7.0000.5086

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

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

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.450.043

#### Apresentação do Projeto:

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

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

**Bairro:** CENTRO

**CEP:** 65.020-070

**UF:** MA

**Município:** SAO LUIS

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

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

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



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
MARANHÃO/HU/UFMA



Continuação do Parecer: 1.450.043

(FAPEMA).

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

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

Objetivo Secundário:

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

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

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

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

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

Fax: (98)2109-1223

E-mail: cep@huufma.br



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
MARANHÃO/HU/UFMA



Continuação do Parecer: 1.450.043

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

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

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

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

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

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

**Recomendações:**

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

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

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

**Considerações Finais a critério do CEP:**

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

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

Fax: (98)2109-1223

E-mail: cep@huufma.br



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
MARANHÃO/HU/UFMA



Continuação do Parecer: 1.450.043

APROVAÇÃO do projeto de pesquisa proposto.

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

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

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

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

Fax: (98)2109-1223

E-mail: cep@huufma.br



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
MARANHÃO/HU/UFMA



Continuação do Parecer: 1.450.043

Não

SAO LUIS, 14 de Março de 2016

---

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

### **Anexo III – Acute effect of a bout of aerobic exercise in autonomic modulation of hemodialysis patients**

**Title:** Acute effect of a bout of aerobic exercise in autonomic modulation of hemodialysis patients.

<sup>2,3,6</sup>ANAISSE-AZOUBEL, Luana Monteiro; <sup>2,3,5</sup>CARNEIRO, Erika Cristina Ribeiro de Lima; <sup>1,6</sup>SILVA-FILHO, Antônio Carlos; <sup>2,6</sup>DIAS-FILHO, Carlos Alberto; <sup>6,7</sup>DIAS, Carlos José;; <sup>3</sup>PASSOS, Regiane Matos; <sup>1</sup>MACIEL, Antônio Woodson; <sup>1,6</sup>GARCIA, Alessandra Magalhães; <sup>4</sup>RODRIGUES, Bruno; <sup>1,6</sup>MOSTARDA, Cristiano Teixeira\*.

1 Federal University of Maranhão, UFMA

2 Mestrado em Saúde do Adulto e da Criança, PPGSAC

3 Federal University of Maranhão's University Hospital Presidente Dutra

4 University of Campinas, Faculty of Physical Education, UNICAMP

5 Doutorado em Ciências Médicas Universidade Estadual do Rio de Janeiro, UERJ

6 Laboratory of Cardiovascular Adaptations to Exercise – LACORE

7 Federal University of Maranhão, UFMA – Campus of Pinheiro-MA

\***Correspondence to:** Cristiano Mostarda, Av dos Portugueses, 1966, Physical Education Dept., Federal University of Maranhão. Email: [cristiano.mostarda@gmail.com](mailto:cristiano.mostarda@gmail.com)

#### **ABSTRACT**

**BACKGROUND:** Chronic kidney disease (CKD) is an epidemical problem raising all over the world. The primary cause of death in this population are cardiovascular diseases. Besides, cardiac autonomic disbalance are associated with cardiac events such, sudden death, heart failure and myocardial infarction. It is well known that aerobic exercise is an important allay in autonomic improvement. However, these findings remain unclear to hemodialysis patients. Therefore, aiming this issue, the purpose of this study was to verify cardiac autonomic modulation by assessing HRV indexes before and after a single aerobic exercise intervention. **METHODS:** 14 hemodialysis patients undergoing hemodialysis treatment, joined the study which occurred at Centro de Prevenção de Doenças Renais (CPDR) at Federal University of Maranhão's University Hospital Presidente Dutra (HUPD). The subjects underwent an aerobic exercise protocol, an intensity between 50% to 60% of VO<sub>2</sub> peak. The HRV data was analyzed by Shapiro-Wilk test, used to assess data normality and student's T test it was used for normally distributed variables. **RESULTS:** The values are presented in mean and standart deviation in before and after aerobic exercise, p value, respectively: Mean RR (ms): 795.3±99.49; 810.8±107.8; 0.189. SDNN (ms): 18.04±8.47; 18.49±10.19; 0.825. SD1 (ms): 9.32±5.49; 9.57±6.40; 0.822. SD2 (ms): 23.74±12.16; 22.54±11.23; 0.669. LF (nu): 46.03±23.48; 39.25±23.16; **0.0046**. HF (nu): 53.68±23.41; 60.5±23; **0.0046**. LF/HF: 1.54±1.77; 1.075±1.41; **0.0004**. ShanEn: 3.28±0.45; 3.2±0.36; 0.210. ApEn: 1.076±0.12; 1.093±0.15; 0.674. 0V (%): 26.06±20.24; 23.74±21.35; 0.118. 1V (%): 43.54±10.23; 45.21±11.4; 0.365. 2LV (%): 8.6±6.91; 9,13±6.36; 0.482. 2UV (%): 21.85±14.48; 21.91±12.05; 0.669. **CONCLUSION:** HRV was improved after a single aerobic exercise session at low intensity, represented by decreased LF (nu) and LF/HF ratio values, as well an increased HF (nu) index.

**KEY WORDS:** Hemodialysis – Autonomic Nervous System – Aerobic training

## INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) is an epidemical problem that is raising all over the world. According to recent census, one million individuals are currently waiting for kidney transplantation or depending on some other renal replacement therapy. As well, studies had observed a high prevalence of dysfunction of the cardiac autonomic modulation in patients undergoing hemodialysis (BURGESS, 1982; DELIGIANNIS, KOUIDI e TOURKANTONIS, 1999; LUGON *et al.*, 2003).

This autonomic dysfunction can be developed because of some structural changes in cardiac morphology, such as fibrosis, left ventricular hypertrophy and other cardiovascular causes. It is well known that cardiovascular diseases are the primary cause of mortality in dialysis patients, reaching up to 30 times more cases of sudden cardiac death than the general population (MUSTATA *et al.*, 2004; WEINER *et al.*, 2004; HERZOG *et al.*, 2008).

Furthermore, many evidences demonstrate that a reduced Heart Rate Variability (HRV), sudden cardiac death, assymptomatic hypertension, heart failure, and myocardial infarction are associated. Thus, an increased sympathetic modulation and consequently decrease in vagal modulation seems to be an important cause of sudden cardiac death in hemodialysis patients (LOWN e VERRIER, 1976; LUGON *et al.*, 2003).

Thereby, it is necessary to explore the evidence about the benefits of aerobic exercise training in autonomic modulation, which has been shown in several studies, and this kind of intervention is an important allay in HRV improvement (DE MEERSMAN, 1993; SHIN *et al.*, 1995; LARSEN *et al.*, 2004; MORAES DIAS *et al.*, 2015). Besides, in Brazil, exercise training it is not in a daily routine for this patients, although, exercise training promotes, among others, a physical improvement.

Corroborating with these finds, when the HRV in health athletes and sedentary individuals are compared, is possible to realize that exercise has beneficial influence in parasympathetic activity, similarly occurs with elderly people and patients with chronic heart failure, diabetes mellitus, acute myocardial infarction and finally in hemodialysis treatment (DE MEERSMAN, 1993; GALETTA *et al.*, 2005; PAGKALOS *et al.*, 2008; KOUIDI *et al.*, 2009).

In addition, this paper had in sight, the attempt to determinate exercise intensity, which is extremely important, due to cause a raise in sympathetic activity (MARÃES *et al.*, 2005). As well, beyond 60% of VO<sub>2</sub> peak, LF index is augmented (PERINI e VEICSTEINAS, 2003), consequently, it is disadvantage to surpass this threshold.

However, only few studies discourse about this matter, hence, the appropriate method for training hemodialysis patients remains unclear. Thus, that it is why our research are very relevant, to seek out for efficient, safe and non-invasive method to prevent cardiovascular events.

Therefore, according with several studies showed previously, aerobic exercise augments HRV and consequently reduces the risk of mortality, morbidity, and ameliorate the quality of life of these individuals (HATHAWAY *et al.*, 1994; OUZOUNI *et al.*, 2009). Meanwhile, the positive effects of this intervention in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis are still sparse. Thus, aiming this issue, the purpose of this study was to verify cardiac autonomic modulation by assessing HRV indexes before and after a single intervention.

## **METHODS**

### **Subjects**

**14 (five men and nine women) hemodialysis both gender patients joined the study from the** Kidney Disease Prevention Center of Federal University of Maranhão's University Hospital, São Luís, Brazil. All patients were sedentary by international physical activity questionnaire (IPAQ) (AMARAL-FIGUEROA, 2014) criteria.

To join the study, patients should meet the following criteria: a) at least 3 months of dialysis treatment; b) older than 18 years of age; c) ability to perform an exercise session; and d) stable pharmacological treatment, in other words, without changes at least one month before the beginning of this study; e) hematocrit above 30%; f) hemoglobin above 10 g/dL.

Patients with other heart or circulatory diseases (atrial fibrillation, congestive heart failure, pacemakers, arrhythmias etc.) could not join the study due to high risk of cardiac events and possible biases in heart rate variability analysis. All inclusion criteria followed guidelines for hypertension (GROUP, 2009) and smoke control.

### **Anthropometric analysis**

Weight and height were measured using a digital scale with a stadiometer (Balmak, São Paulo, Brazil). Participants were instructed to remain in an orthostatic position. A bioelectrical impedance analysis (BIA) was used for the percentage of fat and lean mass ((Biodynamics BIA 450, Bioimpedance analyzer, Seattle Washington - USA). Participants were instructed to abstain from eating and drinking within 4 h of the test; physical exercise on the test day; urinating before the test (30 min before); consuming alcohol within 48 h of the test.

### **Lab Exams**

Biochemical markers were collected at the university hospital laboratory, where the procedure was performed by a technician or nurse on duty and stored in a 10 mL test tube and taken to automate analysis, in ADVIA 2120i Hematology System (Siemens

Healthcare Diagnostics, Forchheim, Germany). Serum concentrations of uric acid (mg/dL), phosphorus (mg/dL), creatinine (mg/dL), fasting blood glucose (mg/dL), HDL cholesterol (mg/dL), triglycerides (mg/dL) hemoglobin, hematocrit, urea, calcium, phosphorus, potassium, serum albumin and parathormone were analyzed.

### **Heart rate variability**

The electrocardiogram signal (Wincardio digital electrocardiograph ECG, Micromed) was collected at a 600Hz sample rate during a 10 minutes period with participant in the supine position and head elevated in 30°. It was done using a protocol with three derivations. To assess the HRV, the temporal series of RR intervals were registered by the MP150 system (Biopac, California, USA) and analyzed by means of spectral analysis using FFT.

Temporal series from the tachogram related to each selected segment were quantitatively evaluated considering the values for the HR, total and normalized (nu) powers of low frequency (LF – 0,04 to 0,15 Hz) and high frequency (HF – 0,15 to 0,40 Hz) components of HRV.

The sympatho-vagal index (LF/HF) was calculated based on the LF and HF normalized. Normalized units (nu) were obtained by dividing the power of given component by the total power (from which VLF has been subtracted) and multiplying by 100.

In text format tests were analyzed using the program Kubios HRV 2.0 (Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, Kuopio, Finland) in which the ECG signal was processed to obtain the variables related to HRV in the time domain and frequency. In the time domain variables were chosen SDNN (standard deviation of RR intervals) and RMSSD (square root of the mean squared differences between adjacent normal RR intervals, expressed in ms).

The analysis of HRV in the frequency domain raw state was performed by Fast Fourier Transform (FFT) in portions of 5 minutes with interpolation 4 Hz, overlap by 50%. The bands of interest were low frequency or LF (0:04 to 0:15 Hz and this component refers predominantly sympathetic modulation) and high frequency or HF (0.15 to 0.4 Hz, refers to parasympathetic modulation).

Temporal series from the tachogram related to each selected segment were quantitatively evaluated considering the values for the HR, total and normalized (nu) powers of low frequency (LF – 0,04 to 0.15 Hz) and high frequency (HF – 0,15 to 0,40 Hz) components of HRV.

The sympatho-vagal index (LF/HF) was calculated based on the LF ad HF normalized. Normalized units (nu) were obtained by dividing the power of given component by the total power (from which VLF has been subtraced) and multiplying by 100.

In text format tests were analyzed using the program Kubios HRV 2.0 (Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, Kuopio, Finland) in which the ECG signal was processed to obtain the variables related to HRV in the time domain and frequency. In the time domain variables were chosen SDNN (standard deviation of RR intervals) and RMSSD (square root of the mean squared differences between adjacent normal RR intervals, expressed in ms).

The analysis of HRV in the frequency domain raw state was performed by Fast Fourier Transform (FFT) in portions of 5 minutes with interpolation 4 Hz, overlap by 50%. The bands of interest were low frequency or LF (0:04 to 0:15 Hz and this component refers predominantly sympathetic modulation) and high frequency or HF (0.15 to 0.4 Hz, refers to parasympathetic modulation).

Normalised LF and HF components of R–R variability were considered, respectively, as markers of cardiac sympathetic and parasympathetic modulation, and the ratio between them (LF/HF) was considered as an index of the autonomic modulation of the heart (MONTANO et al., 2009). The results were expressed in absolute values (HFms<sup>2</sup> and LF ms<sup>2</sup>) and percentage (HFnu and LFnu).

A symbolic analysis was carried out according to the approach previously described and validated by Porta et al. (PORTA, A. *et al.*, 2007). The symbolic analysis The Shannon entropy was calculated to provide a quantification of the complexity (chaos) of the pattern distribution. The sequences are spread on six levels and all possible patterns are divided into four groups, consisting of patterns with 1) no variations (0V, three symbols equal, associated with sympathetic modulation); 2) one variation (1V, two symbols equal and one different associated with sympathetic and parasympathetic modulation); 3) two like variations (2LV and associated to parasympathetic modulation); and 4) two unlike variations (2UV and associated to parasympathetic modulation) (GUZZETTI, S. *et al.*, 2005).

Participants were instructed to abstain from eating and drinking during 4-hrs preceding the experiments, and to refrain from physical exercise on the test day and from drinking alcohol for the previous 48 hours.

#### **Six-minutes' Walk test (6MWT)**

The test was made according to the American Thoracic Society guidelines for the 6MWT (LABORATORIES, 2002).

#### **Maximal treadmill stress test (MTST)**

The patients were prepared by applying gel (Electrocardiographic Gel) to the Electrode electrode and affixing these self-adherent electrodes to the upper part of the

*manubrium sterni* and the standard left chest V5 position (CM-5). An aneroid sphygmomanometer was placed on the right arm for measurements of blood pressure. Oxygen, emergency drugs, and a defibrillator were available in the room. Resting electrocardiograms were taken while the patient was sitting and also while standing, before and after hyperventilation, and were used as a base line for changes occurring during and after exercise. Blood pressure was taken in the sitting and standing positions. The patient then steps onto a treadmill which has a fixed incline of 10% and walks for 3 min at 1.7 mph, 2 min at 3 mph, 2 min at 4 mph and finally, 3 min at 5 mph. Blood pressure and electrocardiogram were recorded at 1-min intervals during exercise and for a period of eight minutes following exercise end (ELLESTAD *et al.*, 1969).

### **Aerobic protocol**

Initially, the patient remained lying in a hospital stretcher for 10 minutes at rest to register the HRV, then an aerobic exercise was performed in a horizontal cycle ergometer (Vision Fitness R2250) for 20 minutes, where exercise intensity was controlled at 50% of VO<sub>2</sub> peak (maximal oxygen uptake, measured by ml/kg/min), assessed by 6MWT, and either by the participant's rate of perceived exertion, through Borg scale (moderate levels in 11-13). At the end of this intervention was performed 5 minutes of cool-down. After that, they remained at rest for 20 minutes more, and then initial procedure of HRV register was repeated.

### **Statistical analysis**

Data were analyzed in GraphPad Prism 5 software. The Shapiro-Wilk test was used to assess data normality, presented as mean and standard deviation. For potential statistical differences in characteristics between the exercise regimens, Student's T test it

was used for normally distributed variables and Wilcoxon test for nonparametric variables. A significance level of  $p < 0.05$  it was adopted.

## RESULTS

The results in table 1 shows clinical values, anthropometric and laboratory characteristics data collected at baseline. Patients were considered eutrophic according to the BMI and fat mass percentage, within the healthy parameters according to World Health Organization (WHO). Also, presents the cardiorespiratory parameters, of both tests, 6MWT and MTST. Although, the  $VO_2$  peak was estimate by 6MWT only, since MTST underestimate this parameter for this population. All values showed in mean and standard deviation. The average value of 6MWT it is in agreement with others studies with dialytic patients.

Table 2 shows data before and after aerobic protocol. All parameters returned to baseline values after 10 minutes at recovery.

The results of statistical analysis in table 3, shows HRV in linear methods and non-linear methods represented by SD1 (ms), SD2 (ms), Aproximated entrophy and Shanon entrophy and symbolic analysis, shows significant differences in low frequency index - LF (nu), high frequency - HF (nu) and sympathovagal balance (LF/HF), when were compared values before and after aerobic exercise session.

In figure 1, HRV linear method in frequency domain, with a significant difference between before and after aerobic exercise session in LF band index (nu), which means a decrease in sympathetic modulation, after aerobic exercise session in hemodialysis patients. As well, in figure 2, HF band index (nu) increased, signifying a better vagal modulation.

The sympathovagal ratio (figure 3), had a statistical significant improvement after aerobic exercise session, this result means that high frequency band index, which represents parasympathetic modulation, was augmented after aerobic exercise session in the studied population.

In symbolic analysis, at table 3, were verify all family indexes occurred: 0V%, 1V%, 2LV% e 2UV%. The pattern 0V represents sympathetic activity, the pattern 1V means sympathetic and parasympathetic modulations and 2LV e 2UV patterns are represented by parasympathetic modulation. However, no statistical differences were found between them, before and after aerobic protocol.

## **DISCUSSION**

Generally published papers have aimed on long-term training cycles influences, whereas the effect of a single aerobic training session has insufficiently been investigated. In this study, we purpose to compare the acute effect of a bout of aerobic exercise in the autonomic modulation of patients undergoing hemodialysis. The major finding of this study is that a session of aerobic exercise at 50% of  $VO_2$  peak decreases LF (nu), while HF (nu) index shows an increase, and finally, we found an improvement in the sympathovagal balance. In fact, these findings are very important, whereas, greater vagal activity and diminished sympathetic modulation acts against lethal arrhythmias and mortality (RACZAK *et al.*, 2005; SANDERCOCK *et al.*, 2005).

Likewise, patient's mean  $VO_2$  peak, required to evaluate exercise intensity, was classified in the "low aerobic capacity" according to ACSM's category (Table 1). Corroborating with this finding, Besnier and colleagues, in their study, shown that the mean  $VO_2$  peak in hemodialysis patients was around 14.40 mL/kg/min, also using 6MWT

to estimate de aerobic capacity (BESNIER *et al.*, 2012). As well, other study, with same population, the VO<sub>2</sub> peak was estimate in 18.3 mL/kg/min (GREENWOOD *et al.*, 2015).

Furthermore, in another research, was possible to note a higher HF values in both supine and upright positions during the first hour following a single session of aerobic exercise, this founds represents that an acute session can improve vagal modulation, as our study the subjects performed to a moderate constant pedaling on a cycle ergometer, and the time of signal record was about 20 minutes like in this study (MOUROT *et al.*, 2004).

In their study, Razack and colleagues, confirmed that a single training session induces an improvement on the autonomic nervous system activity. Moreover, training intensity was moderate, and reached beneficial changes, so it is possible to conclude that more intensive effort is not needed to achieve favorable results on the autonomic balance (RACZAK *et al.*, 2005).

Besides that, they found no changes in mean RR interval, but an increased values in all indexes related with vagal modulation, such as SDNN, pNN50 and RMSSD. However, only SDNN obtain statistical significance. This result may be related to the fact that HRV increases with parasympathetic tone only within a given range (GOLDBERGER *et al.*, 1996; RACZAK *et al.*, 2005).

Possible mechanisms inducing the immediate changes in cardiac function include, fast changes in cardiac pre-load, after-load and contractility of the heart (MILES *et al.*, 1984; PLOTNICK *et al.*, 1986). Combined with the loss of central command and baroreflex activation, these mechanisms contribute to fast vagal reactivation after exercise cessation (OIDA *et al.*, 1997).

As indicated earlier, Pagani and colleagues affirmed that moderate intensity training resulted in a decreased sympathetic activity (PAGANI *et al.*, 1988), and this may

reduce the risk of renal, cerebrovascular and cardiac impairment. Actually, the improvement of HRV has been pointed as an effect of physical exercise. In addition, others studies reinforce our findings, stating that vagal modulation is improved by physical exercise either in heart failure or myocardial infarction patients (LA ROVERE *et al.*, 2002; RACZAK *et al.*, 2005)

In their statements, Michael and contributors verified that after low-intensity training, HRV is reestablished quickly to baseline levels (MICHAEL *et al.*, 2016). Nevertheless, this recovery is delayed in high intensity. Moreover, Kaikkonen *et al.* affirms that the higher intensity, the slower the high frequency power reestablishment (KAIKKONEN *et al.*, 2007). Besides, it is known that this frequency band is primarily modulated by vagal tonus of the autonomic system (MARTINMÄKI *et al.*, 2008).

Likewise, in his article, Cashion, found that sympathovagal balance is the most influential HRV determinant of death (CASHION *et al.*, 2005). This pivotal index, had the greatest result, which is excellent, since this improvement means a better neuroregulatory control by aerobic exercise (EKBLÖM *et al.*, 1973).

Corroborating with this article, others authors found significant improvements in these HRV indexes too, in athletes, sedentary adults after supervised moderate aerobic training, in subjects with post myocardial infarction patients (KENDALL *et al.*, 1995; OYA *et al.*, 1999; BILLMAN, 2002), also in 186 nondiabetics end-stage renal disease (CASHION *et al.*, 2005), and finally in hemodialysis patients, which was found a reduced sympathetic autonomic modulation in exercise group (LEICHT *et al.*, 2003b; RACZAK *et al.*, 2005; COUTO, 2012), which represents a lower risk of cardiovascular events to the studied population.

Nevertheless, another studies shows that the influence of exercise in HRV, was not significant at all, even in healthy men and women above 55 years, untrained young

and mature subjects, low and moderate intensity, short-term and long-term training (LOIMAALA *et al.*, 2000; LEICHT *et al.*, 2003a; VERHEYDEN *et al.*, 2006; MARTINMÄKI *et al.*, 2008; CORNELISSEN *et al.*, 2010).

Our findings shown that this intervention can possibly reduce the main causes of morbidity and mortality in study population. Besides, low intensity exercise was used in this protocol to assure the subject's security. Nevertheless, autonomic balance improved, which represents a lower risk of cardiac events and reduced costs to public health, for being a non-pharmacological treatment it does not cause side effects or has absolutely no contraindications.

The pivotal limitations of this research was the patient's low adherence to an exercise program and to maintain it, either by fatigue or because of an illness condition of this population. All these matters have been a challenge to insert hemodialysis patients in long-term exercise program. Although, we hope that these findings, stimulate this kind of program, bring up possibilities and give encouragement to renal patients to practice physical activity, prescribed by properly trained and specialized professional and getting the necessary multidisciplinary support.

## **CONCLUSION**

HRV was improved after a single aerobic exercise session at low intensity, represented by decreased LF (nu) and LF/HF ratio values, as well an increased HF (nu) index.

## REFERENCES

- AGARWAL, R. The challenge of discovering patient-level cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. **Kidney international**, v. 73, n. 12, p. 1340-1342, 2008. ISSN 0085-2538.
- AMARAL-FIGUEROA, M. I. Physical Activity in End-Stage Renal Disease Patients: A Pilot Project in Puerto Rico. **Puerto Rico health sciences journal**, v. 33, n. 2, 2014. ISSN 2373-6011.
- ASTOR, B. C. et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. **Kidney international**, v. 79, n. 12, p. 1331-1340, 2011. ISSN 0085-2538.
- AUBERT, A. E.; SEPS, B.; BECKERS, F. Heart rate variability in athletes. **Sports medicine**, v. 33, n. 12, p. 889-919, 2003.
- AUCELLA, F. et al. Physical exercise programs in CKD: lights, shades and perspectives: a position paper of the "Physical Exercise in CKD Study Group" of the Italian Society of Nephrology. **Journal of nephrology**, v. 28, n. 2, p. 143-150, 2015. ISSN 1121-8428.
- BAE, Y.-H.; LEE, S. M.; JO, J. I. Aerobic training during hemodialysis improves body composition, muscle function, physical performance, and quality of life in chronic kidney disease patients. **Journal of physical therapy science**, v. 27, n. 5, p. 1445-1449, 2015. ISSN 0915-5287.
- 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. ISSN 2048-8505.
- BESNIER, F. et al. Effets d'un réentraînement à l'effort sur ergocycle pendant les séances de dialyse chez les insuffisants rénaux chroniques hémodialysés: intérêt d'un travail individualisé au premier seuil ventilatoire. **Néphrologie & Thérapeutique**, v. 8, n. 4, p. 231-237, 2012. ISSN 1769-7255.
- BILLMAN, G. E. Aerobic exercise conditioning: a nonpharmacological antiarrhythmic intervention. **Journal of applied physiology**, v. 92, n. 2, p. 446-454, 2002. ISSN 8750-7587.
- BONADUCE, D. et al. Intensive training and cardiac autonomic control in high level athletes. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 30, n. 5, p. 691-696, 1998. ISSN 0195-9131.
- BORTOLOTTI, L. A. et al. **Hipertensão arterial: bases fisiopatológicas e prática clínica**. 1ª. São Paulo - SP: Atheneu, 2013.
- BREWSTER, U. C.; PERAZELLA, M. A. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. **The American journal of medicine**, v. 116, n. 4, p. 263-272, 2004. ISSN 0002-9343.
- BROTMAN, D. J. et al. Heart rate variability predicts ESRD and CKD-related hospitalization. **Journal of the American Society of Nephrology**, p. ASN. 2009111112, 2010. ISSN 1046-6673.
- BURGESS, E. Cardiac Vagal Denervation in Hemodialysis Patients'. **Nephron**, v. 30, n. 3, p. 228-230, 1982.

CAHALIN, L. P. et al. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. **CHEST Journal**, v. 110, n. 2, p. 325-332, 1996. ISSN 0012-3692.

CAMBRI, L. T. et al. Variabilidade da frequência cardíaca e controle metabólico. **Arq Sanny Pesq Saúde**, v. 1, n. 1, p. 72-82, 2008.

CASHION, A. K. et al. Heart rate variability and mortality in patients with end stage renal disease. **Nephrology Nursing Journal**, v. 32, n. 2, p. 173, 2005.

CELIK, A. et al. Cardiac autonomic dysfunction in hemodialysis patients: The value of heart rate turbulence. **Hemodialysis International**, v. 15, n. 2, p. 193-199, 2011.

CHADE, A. R. Renal vascular structure and rarefaction. **Comprehensive Physiology**, 2013. ISSN 0470650710.

CHEEMA, B. S. B.; SMITH, B. C. F.; SINGH, M. A. F. A rationale for intradialytic exercise training as standard clinical practice in ESRD. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 45, n. 5, p. 912-916, 2005. ISSN 0272-6386.

COATS, A. et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. **Circulation**, v. 85, n. 6, p. 2119-2131, 1992. ISSN 0009-7322.

CORNELISSEN, V. et al. Effects of aerobic training intensity on resting, exercise and post-exercise blood pressure, heart rate and heart-rate variability. **Journal of human hypertension**, v. 24, n. 3, p. 175-182, 2010. ISSN 0950-9240.

COUTO, C. I. Exercise training improves cardiovascular fitness in people receiving haemodialysis for chronic renal disease. **Journal of physiotherapy**, v. 58, n. 2, p. 130, 2012. ISSN 1836-9553.

DAUGIRDAS, J. T.; BLAKE, P. G.; ING, T. S. **Handbook of dialysis**. Lippincott Williams & Wilkins, 2007. ISBN 0781752531.

DE AMORIM CORRÊA, R. et al. Diretrizes da SBPT. **J Bras Pneumol**, v. 35, n. 6, p. 574-601, 2009.

DE JAGER, D. J. et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. **Jama**, v. 302, n. 16, p. 1782-1789, 2009. ISSN 0098-7484.

DE MEERSMAN, R. E. Heart rate variability and aerobic fitness. **American heart journal**, v. 125, n. 3, p. 726-731, 1993. ISSN 0002-8703.

DE MOURA REBOREDO, M. et al. Exercise training during hemodialysis reduces blood pressure and increases physical functioning and quality of life. **Artificial organs**, v. 34, n. 7, p. 586-593, 2010. ISSN 1525-1594.

DELIGIANNIS, A. Cardiac adaptations following exercise training in hemodialysis patients. **Clinical nephrology**, v. 61, p. S39-45, 2004.

- DELIGIANNIS, A. et al. Cardiac effects of exercise rehabilitation in hemodialysis patients. **International journal of cardiology**, v. 70, n. 3, p. 253-266, 1999. ISSN 0167-5273.
- 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, 1999. ISSN 0002-9149.
- EKBLOM, B.; KILBOM, Å.; SOLTYSIAK, J. Physical training, bradycardia, and autonomic nervous system. **Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation**, v. 32, n. 3, p. 251-256, 1973. ISSN 0036-5513.
- EKNOYAN, G. et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney Int**, v. 3, p. 5-14, 2013.
- ELLESTAD, M. H. et al. Maximal treadmill stress testing for cardiovascular evaluation. **Circulation**, v. 39, n. 4, p. 517-522, 1969. ISSN 0009-7322.
- FAUCHIER, L. et al. Heart rate variability in severe right or left heart failure: the role of pulmonary hypertension and resistances. **European journal of heart failure**, v. 6, n. 2, p. 181-185, 2004.
- FOSS, M. L.; KETEVIAN, S. J.; TARANTO, G. **Fox: bases fisiológicas do exercício e do esporte**. Guanabara Koogan, 2000.
- FRONCHETTI, L. et al. Indicadores de regulação autonômica cardíaca em repouso e durante exercício progressivo: Aplicação do limiar de variabilidade da frequência cardíaca. **Revista Portuguesa de Ciências do Desporto**, v. 6, n. 1, p. 21-28, 2006. ISSN 1645-0523.
- GALETTA, F. et al. Lifelong physical training prevents the age-related impairment of heart rate variability and exercise capacity in elderly people. **Journal of sports medicine and physical fitness**, v. 45, n. 2, p. 217, 2005. ISSN 0022-4707.
- GERMAIN, M.; SULLIVAN, S. Exercise training improves HR responses and  $\dot{V}O_2$  peak in predialysis kidney patients. 2012.
- GILBERT, S.; WEINER, D. E. **National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases**. Elsevier Health Sciences, 2013. ISBN 0323186505.
- GOLDBERGER, J. J. et al. Effect of graded increases in parasympathetic tone on heart rate variability. **Journal of cardiovascular electrophysiology**, v. 7, n. 7, p. 594-602, 1996. ISSN 1540-8167.
- GOLDKORN, R. et al. Comparison of the usefulness of heart rate variability versus exercise stress testing for the detection of myocardial ischemia in patients without known coronary artery disease. **The American journal of cardiology**, v. 115, n. 11, p. 1518-1522, 2015.
- GREENWOOD, S. A. et al. Effect of exercise training on estimated GFR, vascular health, and cardiorespiratory fitness in patients with CKD: a pilot randomized controlled trial. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 65, n. 3, p. 425-434, 2015. ISSN 0272-6386.
- GROUP, K. D. I. G. O. T. W. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. **American journal of transplantation: official journal of the American Society of**

**Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons**, v. 9, p. S1, 2009. ISSN 1600-6143.

GUZZETTI, S. et al. Symbolic dynamics of heart rate variability a probe to investigate cardiac autonomic modulation. **Circulation**, v. 112, n. 4, p. 465-470, 2005. ISSN 0009-7322.

GUZZETTI, S. et al. Symbolic dynamics of heart rate variability: a probe to investigate cardiac autonomic modulation. **Circulation**, v. 112, n. 4, p. 465-70, Jul 26 2005. ISSN 1524-4539 (Electronic)  
0009-7322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16027252> >.

HAMER, R. A.; EL NAHAS, A. M. The burden of chronic kidney disease. **Bmj**, v. 332, n. 7541, p. 563-564, 2006. ISSN 0959-8138.

HAMPL, H. et al. Effects of optimized heart failure therapy and anemia correction with epoetin  $\beta$  on left ventricular mass in hemodialysis patients. **American journal of nephrology**, v. 25, n. 3, p. 211-220, 2005. ISSN 1421-9670.

HARTER, H. R.; GOLDBERG, A. P. Endurance exercise training: an effective therapeutic modality for hemodialysis patients. **Medical Clinics of North America**, v. 69, n. 1, p. 159-175, 1985. ISSN 0025-7125.

HATHAWAY, D. K. et al. IMPROVEMENT IN AUTONOMIC AND GASTRIC FUNCTION FOLLOWING PANCREAS-KIDNEY VERSUS KIDNEY-ALONE TRANSPLANTATION AND THE CORRELATION WITH QUALITY OF LIFE1, 2. **Transplantation**, v. 57, n. 6, p. 816-822, 1994. ISSN 0041-1337.

HAUTALA, A. J. et al. Cardiovascular autonomic function correlates with the response to aerobic training in healthy sedentary subjects. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 285, n. 4, p. H1747-H1752, 2003. ISSN 0363-6135.

HEADLEY, S. et al. Exercise training improves HR responses and  $\dot{V}O_2$ peak in predialysis kidney patients. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 44, n. 12, p. 2392-2399, 2012.

HEADLEY, S. et al. Short-term aerobic exercise and vascular function in CKD stage 3: a randomized controlled trial. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 64, n. 2, p. 222-229, 2014.

HENRIQUE, D. M. N. et al. Aerobic exercise improves physical capacity in patients under chronic hemodialysis. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 94, n. 6, p. 823-828, 2010. ISSN 0066-782X.

HERZOG, C. A.; MANGRUM, J. M.; PASSMAN, R. NON-CORONARY HEART DISEASE IN DIALYSIS PATIENTS: Sudden Cardiac Death and Dialysis Patients. *Seminars in dialysis*, 2008, Wiley Online Library. p.300-307.

HOWDEN, E. J. et al. Exercise training in CKD: efficacy, adherence, and safety. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 65, n. 4, p. 583-591, 2015. ISSN 0272-6386.

HULL, S. et al. Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia. **Circulation**, v. 89, n. 2, p. 548-552, 1994. ISSN 0009-7322.

- JENSEN-URSTAD, K. et al. Pronounced resting bradycardia in male elite runners is associated with high heart rate variability. **Scandinavian journal of medicine & science in sports**, v. 7, n. 5, p. 274-278, 1997. ISSN 1600-0838.
- JHA, V. et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. **The Lancet**, v. 382, n. 9888, p. 260-272, 2013. ISSN 0140-6736.
- JOHANSSON, M. et al. Reduced baroreflex effectiveness index in hypertensive patients with chronic renal failure. **American journal of hypertension**, v. 18, n. 7, p. 995-1000, 2005. ISSN 0895-7061.
- JUNG, T.-D.; PARK, S.-H. Intradialytic exercise programs for hemodialysis patients. **Chonnam medical journal**, v. 47, n. 2, p. 61-65, 2011. ISSN 2233-7385.
- KAIKKONEN, P.; NUMMELA, A.; RUSKO, H. Heart rate variability dynamics during early recovery after different endurance exercises. **European journal of applied physiology**, v. 102, n. 1, p. 79-86, 2007. ISSN 1439-6319.
- KENDALL, M. J. et al.  $\beta$ -Blockers and sudden cardiac death. **Annals of internal medicine**, v. 123, n. 5, p. 358-367, 1995. ISSN 0003-4819.
- KENNEY, W. L. Parasympathetic control of resting heart rate: relationship to aerobic power. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 17, n. 4, p. 451-455, 1985. ISSN 0195-9131.
- KOUIDI, E. et al. Depression, heart rate variability, and exercise training in dialysis patients. **European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation**, v. 17, n. 2, p. 160-167, 2010. ISSN 2047-4873.
- 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.
- LA ROVERE, M. et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. **The Lancet**, v. 351, p. 478-484, 1998.
- LA ROVERE, M. T. et al. Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. **Circulation**, v. 106, n. 8, p. 945-949, 2002. ISSN 0009-7322.
- LA ROVERE, M. T.; CHRISTENSEN, J. H. The autonomic nervous system and cardiovascular disease: role of n-3 PUFAs. **Vascular pharmacology**, v. 71, p. 1-10, 2015.
- LABORATORIES, A. C. O. P. S. F. C. P. F. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 166, n. 1, p. 111, 2002. ISSN 1073-449X.
- LARSEN, A. I. et al. Effect of exercise training in patients with heart failure: a pilot study on autonomic balance assessed by heart rate variability. **European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation**, v. 11, n. 2, p. 162-167, 2004. ISSN 2047-4873.

LEBLANC, J. et al. Metabolic and cardiovascular responses to norepinephrine in trained and nontrained human subjects. **Journal of Applied Physiology**, v. 42, n. 2, p. 166-173, 1977. ISSN 8750-7587.

LEICHT, A. S.; ALLEN, G. D.; HOEY, A. J. Influence of age and moderate-intensity exercise training on heart rate variability in young and mature adults. **Canadian Journal of Applied Physiology**, v. 28, n. 3, p. 446-461, 2003a. ISSN 1066-7814.

\_\_\_\_\_. Influence of intensive cycling training on heart rate variability during rest and exercise. **Canadian journal of applied physiology**, v. 28, n. 6, p. 898-909, 2003b. ISSN 1066-7814.

LIU, J.-L. et al. Chronic Exercise Reduces Sympathetic Nerve Activity in Rabbits With Pacing-Induced Heart Failure A Role for Angiotensin II. **Circulation**, v. 102, n. 15, p. 1854-1862, 2000. ISSN 0009-7322.

LOIMAALA, A. et al. Controlled 5-mo aerobic training improves heart rate but not heart rate variability or baroreflex sensitivity. **Journal of Applied Physiology**, v. 89, n. 5, p. 1825-1829, 2000. ISSN 8750-7587.

LOWN, B.; VERRIER, R. L. Neural activity and ventricular fibrillation. **New England Journal of Medicine**, v. 294, n. 21, p. 1165-1170, 1976. ISSN 0028-4793.

LUGON, J. R. et al. Revisiting autonomic dysfunction in end-stage renal disease patients. *Hemodialysis international*. International Symposium on Home Hemodialysis, 2003. p.198-203.

MANCIA, G. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). **Blood pressure**, v. 22, n. 4, p. 193-278, 2013. ISSN 0803-7051.

MARÃES, V. R. F. S. et al. Identification of anaerobic threshold using heart rate response during dynamic exercise. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 38, n. 5, p. 731-735, 2005. ISSN 0100-879X.

MARTINMÄKI, K. et al. Effect of low-dose endurance training on heart rate variability at rest and during an incremental maximal exercise test. **European journal of applied physiology**, v. 104, n. 3, p. 541-548, 2008. ISSN 1439-6319.

MARTINS-PINGE, M. Cardiovascular and autonomic modulation by the central nervous system after aerobic exercise training. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 44, n. 9, p. 848-854, 2011. ISSN 0100-879X.

MCALLEN, R.; SPYER, K. The location of cardiac vagal preganglionic motoneurons in the medulla of the cat. **The Journal of Physiology**, v. 258, n. 1, p. 187, 1976.

MELANSON, E. L.; FREEDSON, P. S. The effect of endurance training on resting heart rate variability in sedentary adult males. **European journal of applied physiology**, v. 85, n. 5, p. 442-449, 2001.

MICHAEL, S. et al. Submaximal exercise intensity modulates acute post-exercise heart rate variability. **European journal of applied physiology**, v. 116, n. 4, p. 697-706, 2016. ISSN 1439-6319.

MILES, D. S. et al. Central hemodynamics during progressive upper-and lower-body exercise and recovery. **Journal of Applied Physiology**, v. 57, n. 2, p. 366-370, 1984. ISSN 8750-7587.

MILLER, B. W. et al. Exercise during hemodialysis decreases the use of antihypertensive medications. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 39, n. 4, p. 828-833, 2002.

MOMENI, A.; NEMATOLAH, A.; NASR, M. Effect of intradialytic exercise on echocardiographic findings in hemodialysis patients. **Iranian journal of kidney diseases**, v. 8, n. 3, p. 207, 2014. ISSN 1735-8582.

MONTANO, N. et al. Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 33, n. 2, p. 71-80, 2009. ISSN 0149-7634.

MORAES DIAS, C. J. et al. Autonomic modulation analysis in active and sedentary kidney transplanted recipients. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 42, n. 12, p. 1239-1244, 2015. ISSN 1440-1681.

MOSTARDA, C. et al. Autonomic impairment after myocardial infarction: role in cardiac remodelling and mortality. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 37, n. 4, p. 447-52, Apr 2010.

MOSTARDA, C. et al. Benefits of exercise training in diabetic rats persist after three weeks of detraining. **Autonomic neuroscience : basic & clinical**, v. 145, n. 1-2, p. 11-6, Jan 28 2009.

MOUROT, L. et al. Short-and long-term effects of a single bout of exercise on heart rate variability: comparison between constant and interval training exercises. **European journal of applied physiology**, v. 92, n. 4-5, p. 508-517, 2004. ISSN 1439-6319.

MOUSA, T. M. et al. Exercise training enhances baroreflex sensitivity by an angiotensin II-dependent mechanism in chronic heart failure. **Journal of Applied Physiology**, v. 104, n. 3, p. 616-624, 2008. ISSN 8750-7587.

MULA-ABED, W.-A. S. Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR): a serum creatinine-based test for the detection of chronic kidney disease and its impact on clinical practice. **Oman medical journal**, v. 27, n. 4, p. 339, 2012.

MUSTATA, S. et al. Impact of an exercise program on arterial stiffness and insulin resistance in hemodialysis patients. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 15, n. 10, p. 2713-2718, 2004. ISSN 1046-6673.

NAGUEH, S. F. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 29, n. 4, p. 277-314, 2016. ISSN 0894-7317.

NAJAS, C. S. et al. Segurança e eficácia do treinamento físico na Insuficiência Renal Crônica. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, 2009. ISSN 1517-8692.

NEGRÃO, C. E.; MIDDLEKAUFF, H. R. Exercise training in heart failure: reduction in angiotensin II, sympathetic nerve activity, and baroreflex control. **Journal of Applied Physiology**, v. 104, n. 3, p. 577-578, 2008.

OIDA, E.; MORITANI, T.; YAMORI, Y. Tone-entropy analysis on cardiac recovery after dynamic exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 82, n. 6, p. 1794-1801, 1997. ISSN 8750-7587.

OUZOUNI, S. et al. Effects of intradialytic exercise training on health-related quality of life indices in haemodialysis patients. **Clinical rehabilitation**, v. 23, n. 1, p. 53-63, 2009. ISSN 0269-2155.

OYA, M. et al. Effects of exercise training on the recovery of the autonomic nervous system and exercise capacity after acute myocardial infarction. **Japanese circulation journal**, v. 63, n. 11, p. 843-848, 1999. ISSN 0047-1828.

PAGANI, M. et al. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. **Hypertension**, v. 12, n. 6, p. 600-610, 1988. ISSN 0194-911X.

PAGKALOS, M. et al. Heart rate variability modifications following exercise training in type 2 diabetic patients with definite cardiac autonomic neuropathy. **British journal of sports medicine**, v. 42, n. 1, p. 47-54, 2008. ISSN 1473-0480.

PAINTER, P. et al. Effects of exercise training plus normalization of hematocrit on exercise capacity and health-related quality of life. **American journal of kidney diseases**, v. 39, n. 2, p. 257-265, 2002.

PARSONS, T. L.; KING-VANVLACK, C. E. Exercise and end-stage kidney disease: functional exercise capacity and cardiovascular outcomes. **Advances in chronic kidney disease**, v. 16, n. 6, p. 459-481, 2009. ISSN 1548-5595.

PERINI, R.; VEICSTEINAS, A. Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. **European journal of applied physiology**, v. 90, n. 3-4, p. 317-325, 2003. ISSN 1439-6319.

PLOTNICK, G. D.; BECKER, L. C.; FISHER, M. L. Changes in left ventricular function during recovery from upright bicycle exercise in normal persons and patients with coronary artery disease. **The American journal of cardiology**, v. 58, n. 3, p. 247-251, 1986. ISSN 0002-9149.

PORTA, A. et al. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 293, n. 1, p. H702-H708, 2007. ISSN 0363-6135.

PORTA, A. et al. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 293, n. 1, p. H702-8, Jul 2007. ISSN 0363-6135 (Print)  
0363-6135 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17308016> >.

RAAB, W. MYOCARDIAL ELECTROLYTE DERANGEMENT: CRUCIAL FEATURE OF PLURICAUSAL, SO-CALLED CORONARY, HEART DISEASE. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 147, n. 17, p. 629-686, 1969. ISSN 1749-6632.

RACZAK, G. et al. Cardiovagal response to acute mild exercise in young healthy subjects. **Circulation Journal**, v. 69, n. 8, p. 976-980, 2005. ISSN 1346-9843.

REBOREDO, M. D. M. et al. Correlação entre a distância obtida no teste de caminhada de seis minutos e o pico de consumo de oxigênio em pacientes portadores de doença renal crônica em hemodiálise. **J. bras. nefrol**, v. 29, n. 2, p. 85-89, 2007.

REBOREDO, M. D. M. et al. Exercício físico em pacientes dialisados. **Rev. bras. med. esporte**, p. 427-430, 2007.

REBOREDO, M. D. 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**, v. 32, n. 4, p. 372-379, 2010. ISSN 0101-2800.

REIS, A. F. D. et al. Disfunção parassimpática, variabilidade da frequência cardíaca e estimulação colinérgica após infarto agudo do miocárdico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 70, n. 3, p. 193-199, 1998. ISSN 0066-782X.

RITZ, E. Hypertension: the kidney is the culprit even in the absence of kidney disease. **Kidney international**, v. 71, n. 5, p. 371-372, 2007. ISSN 0085-2538.

ROBINSON, T. G.; CARR, S. J. Cardiovascular autonomic dysfunction in uremia. **Kidney international**, v. 62, n. 6, p. 1921-1932, 2002.

ROLIM, N. P. L.; BRUM, P. C. Efeito do treinamento físico aeróbio na hipertensão arterial. **Hipertensão**, v. 8, n. 1, p. 35-37, 2005.

ROMÃO JUNIOR, J. E. Doença renal crônica: definição epidemiologia e classificação. **J. bras. nefrol**, v. 26, n. 3, supl. 1, p. 1-3, 2004. ISSN 0101-2800.

SABBAG, L. M. D. S. et al. Estudo ergométrico comparativo entre indivíduos portadores de fibromialgia primária e indivíduos normais sedentários. **Acta fisiátrica**, v. 4, n. 3, p. 125-128, 1997.

SALGADO FILHO, N.; BRITO, D. J. D. A. Doença renal crônica: a grande epidemia deste milênio. **J Bras Nefrol**, v. 28, n. supl 2, p. 1-5, 2006.

SALGADO FILHO, N.; SALGADO, C. L.; PECOITS FILHO, R. F. Modalidades de terapia renal substitutiva: hemodiálise e diálise peritoneal. 2015.

SANDERCOCK, G.; BROMLEY, P. D.; BRODIE, D. A. Effects of exercise on heart rate variability: inferences from meta-analysis. **Med Sci Sports Exerc**, v. 37, n. 3, p. 433-439, 2005.

SCIENCES, C. O. L. A. A. **Life Science for Natural and Physical Science Mechanisms of life**. ASASHIMA, M. The University of Tokyo 2011.

SEALS, D. R.; CHASE, P. B. Influence of physical training on heart rate variability and baroreflex circulatory control. **Journal of Applied Physiology**, v. 66, n. 4, p. 1886-1895, 1989. ISSN 8750-7587.

SESSO, R. C. et al. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2014. **J. bras. nefrol**, v. 38, n. 1, p. 54-61, 2016. ISSN 0101-2800.

SEZER, S. et al. Factors associated with peak oxygen uptake in hemodialysis patients awaiting renal transplantation. *Transplantation proceedings*, 2007, Elsevier. p.879-882.

- SHI, X. et al. Autonomic nervous system control of the heart: endurance exercise training. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 27, n. 10, p. 1406-1413, 1995. ISSN 0195-9131.
- SHIN, K. et al. The power spectral analysis of heart rate variability in athletes during dynamic exercise—Part II. **Clinical cardiology**, v. 18, n. 11, p. 664-668, 1995. ISSN 1932-8737.
- SIETSEMA, K. E. et al. Exercise capacity as a predictor of survival among ambulatory patients with end-stage renal disease. **Kidney international**, v. 65, n. 2, p. 719-724, 2004. ISSN 0085-2538.
- SIRAGY, H. M.; CAREY, R. M. Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. **American journal of nephrology**, v. 31, n. 6, p. 541-550, 2010. ISSN 1421-9670.
- SMART, N.; STEELE, M. Exercise training in haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. **Nephrology**, v. 16, n. 7, p. 626-632, 2011. ISSN 1440-1797.
- STEIN, P. K. et al. Effect of exercise training on heart rate variability in healthy older adults. **American heart journal**, v. 138, n. 3, p. 567-576, 1999.
- STEVENS, P. E.; LEVIN, A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. **Annals of internal medicine**, v. 158, n. 11, p. 825-830, 2013. ISSN 0003-4819.
- TADIC, M. et al. Left atrial phasic function and heart rate variability in asymptomatic diabetic patients. **Acta Diabetologica**, p. 1-8, 2017. ISSN 0940-5429.
- TAMURA, K. et al. Determinants of heart rate variability in chronic hemodialysis patients. **American journal of kidney diseases**, v. 31, n. 4, p. 602-606, 1998. ISSN 0272-6386.
- UHLIG, K.; LEVEY, A. S.; SARNAK, M. J. Traditional cardiac risk factors in individuals with chronic kidney disease. *Seminars in dialysis*, 2002. p.118-127.
- VERHEYDEN, B. et al. Low-dose exercise training does not influence cardiac autonomic control in healthy sedentary men aged 55–75 years. **Journal of sports sciences**, v. 24, n. 11, p. 1137-1147, 2006. ISSN 0264-0414.
- VERRIER, R. L.; LOWN, B. Behavioral stress and cardiac arrhythmias. **Annual Review of Physiology**, v. 46, n. 1, p. 155-176, 1984. ISSN 0066-4278.
- 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, 2017.
- WEINER, D. E. et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 15, n. 5, p. 1307-1315, 2004. ISSN 1046-6673.
- YANG, T.; XU, C. Physiology and Pathophysiology of the Intrarenal Renin-Angiotensin System: An Update. **Journal of the American Society of Nephrology**, p. ASN. 2016070734, 2017.

ZHANG, Q.-L.; ROTHENBACHER, D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. **BMC public health**, v. 8, n. 1, p. 1, 2008. ISSN 1471-2458.

ZOCCALI, C. et al. Prognostic value of echocardiographic indicators of left ventricular systolic function in asymptomatic dialysis patients. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 15, n. 4, p. 1029-1037, 2004. ISSN 1046-6673.

ZUCKER, I. H. et al. Exercise training and sympathetic regulation in experimental heart failure. **Exercise and sport sciences reviews**, v. 32, n. 3, p. 107-111, 2004. ISSN 0091-6331.

## Anexo IV – Autonomic modulation analysis in active and sedentary kidney transplanted recipients.

*Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* (2015) 42, 1239–1244

doi: 10.1111/1440-1681.12481

ORIGINAL ARTICLE

### Autonomic modulation analysis in active and sedentary kidney transplanted recipients

Carlos José Moraes Dias,\* Luana Monteiro Anaisse Azoubel,<sup>†</sup> Herikson Araújo Costa,\* Ednei Costa Maia,<sup>‡</sup> Bruno Rodrigues,<sup>§</sup> Antonio Carlos Silva-Filho,\* Carlos Alberto Alves Dias-Filho,\* Maria Cláudia Irigoyen,<sup>¶</sup> Richard D Leite,\* Mário Sevilio de Oliveira Junior\* and Cristiano Teixeira Mostarda\*

\*Federal University of Maranhão, São Luís, Brazil, <sup>†</sup>University Hospital President Dutra, São Luís, Brazil, <sup>‡</sup>Medical School of Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil, <sup>§</sup>School of Physical Education, University of Campinas – UNICAMP, Campinas, Brazil and <sup>¶</sup>Heart Institute – INCOR, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

#### SUMMARY

Modulation of the autonomic nervous system on heart rate can be compromised in chronic kidney disease and may result in changes in the frequency and duration of the cardiac cycle. The aim of this study was to evaluate autonomic modulation in active and sedentary renal transplant recipients. Twenty renal-transplanted individuals were analyzed at the Centro de Prevenção de Doenças Renais (Kidney Disease Education Centre), in the academic hospital of Universidade Federal do Maranhão, and were divided into the active group (AG) and the sedentary group (SG). The AG comprised of six men and four women (age  $43.10 \pm 13.02$ ) and was in regular concurrent training intervention for 8 weeks, while the SG was composed of three men and seven women (age  $36.8 \pm 9.26$ ). Analysis of heart rate (HR) variability in time and frequency domain demonstrated that HR mean values in the SG and AG were  $787.32 \pm 79.60$  and  $870 \pm 106.66$  ms, respectively. Differences were observed in the time domain and frequency domain. The total index of low frequency and high frequency showed no differences between the SG and AG. Biochemical variables presented significantly lower levels after 8 weeks of training. Higher heart rate variability in the time domain and greater vagal modulation was observed in the AG. The AG had greater vagal modulation when compared to the SG, with removal of the sympathetic and increased parasympathetic in the behaviour was confirmed by sympatho-vagal balance. The AG also presented significant improvements in the frequency domain.

**Key words:** autonomic system, kidney transplanted recipients, physical exercise.

#### INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) is a renal injury with progressive and irreversible loss of kidney function with vascular, glomerular, tubular, interstitial kidney and lower urinary tract disorders. At its most advanced stage, it is known as chronic renal failure and requires a renal replacement therapy, such as renal transplantation.<sup>1</sup>

Impairments triggered by CKD can affect several body systems, with further worsening of prognosis. Negative changes in nervous (encephalopathy, autonomic dysfunction, psychiatric disorders), cardiovascular (hypertension, cardiomyopathy, heart failure, ischemic heart disease),<sup>2</sup> musculoskeletal (myopathies, muscle hypotrophy, arthropathies amyloid crystals, osteomalacia),<sup>3</sup> endocrine/metabolic (hyperglycaemia, dyslipidemia, insulin resistance)<sup>2,4</sup> have all been observed.

In patients with CKD, cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality, representing the major indication for renal transplant in both adults and children.<sup>2</sup> Moreover, even after kidney transplantation, these patients may present cardiovascular changes such as decreased blood pressure control and autonomic dysfunction.<sup>5,6</sup>

Cardiac autonomic nervous system (ANS) dysfunction is commonly present in uremic patients, which is an independent factor indicating a poor prognosis and sudden cardiac death in this population.<sup>2,7</sup> On the other hand, recent studies have reported that a balance between sympathetic and parasympathetic cardiac tone and an improved left ventricular ejection fraction are associated with improvement in the ANS balance and renal system.<sup>8–10</sup>

Physical exercise has been used to prevent and treat CKD and its cardiovascular complications. ANS modulation may be positively affected by physical exercise, depending on intensity, duration, training frequency and type.<sup>8,9</sup>

Studies have shown that physical exercise may reduce post infarction mortality in patients.<sup>11,12</sup> In addition, exercise training may promote cardiovascular improvements in hemodialysis patients.<sup>13</sup>

While a number of investigations have shown the benefits of exercise on autonomic function in many diseases, few studies have focused on patients with CKD, and even fewer of them have dealt with post-kidney transplant patients. It was hypothesized

Correspondence: CJ Moraes Dias, Rua Projetada, Residencial Marcele II, bloco 8, apt 02, Turu, São Luís, Maranhão, Brasil. Email: carlosdias.ef@gmail.com

Received 26 May 2015; revision 30 July 2015; accepted 11 August 2015.

© 2015 Wiley Publishing Asia Pty Ltd

that post-kidney transplant patients who undergo exercise training or who exercise regularly would show a higher autonomic modulation than the patients who do not.

Thus, the aim of this study was to evaluate the autonomic modulation and cardiovascular behaviour among physical active and sedentary kidney transplanted patients.

## RESULTS

Twenty renal-transplanted individuals were analyzed at the Centro de Prevenção de Doenças Renais (Kidney Disease Education Centre), in the academic hospital of Universidade Federal do Maranhão, and were divided into the active group (AG) and the sedentary group (SG). The AG group was composed of six men and four women while the SG group involved three men and seven women. As the SG average age was  $36.80 \pm 9.26$  and the AG  $43.10 \pm 13.02$ , they were statistically homogeneous ( $P = 0.23$ ).

Regarding the main causes of CKD, the groups were characterized as follows. SG: three caused by hypertension, one by diabetes, one by infection, one by lupus, two by trauma and two undefined; AG: five caused by hypertension, one by diabetes, one by focal segmental glomerulonephritis and three undefined.

Table 1 shows the anthropometric characteristics of the SG and AG, with homogeneity among the variables, weight, height, body fat percentage, and lean mass percentage. Clinical characteristics of the groups are also detailed (Table 1), showing that the groups were similar in the following variables: time of CKD, haemodialysis time (HD), renal transplant (RT) time, systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP).

The groups also presented the following clinical variables: the SG had seven hypertensive and three diabetic patients while the AG had nine hypertensive and two diabetic patients.

Table 2 presents time and frequency domain measures of heart rate variability (HRV) and mean heart rate (HR) values for the SG and AG.

Significant differences between the SG and AG were found in time domain (standard deviation of RR intervals (SDNN) and square root of the mean squared differences between adjacent normal RR intervals, expressed in ms (RMSSD)) and frequency

**Table 1** Anthropometric and clinical characterization of sedentary and active groups

Variables	Sedentary Group (n = 10)	Active Group (n = 10)	ES
Weight (kg)	64.48 ± 11.47	69.80 ± 13.63	0.42
Height (cm)	158.50 ± 8.24	164.67 ± 8.23	0.74
Fat (%)	31.09 ± 9.22	29.99 ± 8.52	0.12
Muscle mass (%)	68.91 ± 9.22	69.01 ± 7.57	0.98
Time of CKD (months)	134.67 ± 98.73	121.50 ± 46.33	0.17
Haemodialysis time (months)	22 ± 20.23	32.40 ± 31.25	0.39
Transplant time (months)	57.00 ± 57.86	69 ± 44.29	0.23
SBP (mmHg)	114.22 ± 10.99	118.5 ± 9.23	0.42
DBP (mmHg)	69.89 ± 8.52	75 ± 6.51	0.67

CKD, chronic kidney disease; DBP, diastolic blood pressure; ES, effect size; SBP, systolic blood pressure.

\* $P < 0.05$ .

**Table 2** Heart rate variability in time and frequency domains in sedentary and active groups

Variables	Sedentary group (n = 10)	Active group (n = 10)	ES
HR (ms)	787.32 ± 79.60	870 ± 106.66	0.88
Time Domain			
SDNN (ms)	22.20 ± 6.09	32.91 ± 12.96*	1.08
RMSSD (ms)	15.34 ± 7.85	27.83 ± 12.12*	1.27
Frequency Domain			
Var – RR (ms <sup>2</sup> )	525 ± 30	1.098.38 ± 1.186.60	0.68
LF (ms <sup>2</sup> )	193.40 ± 115.76	317.44 ± 480.84	0.35
HF (ms <sup>2</sup> )	103.30 ± 94.89	246.70 ± 288.82	0.66
LF (%)	70.34 ± 10.36	53.18 ± 12.91*	1.46
HF (%)	29.66 ± 10.35	46.82 ± 12.91*	1.46
LF/HF	2.67 ± 1.25	1.14 ± 0.53*	1.56

ES, effect size; HF, high frequency; HR, heart rate; LF, low frequency; RMSSD, square root mean square of adjacent NN intervals; SDNN, standard deviation of the intervals NN.

\* $P < 0.05$ .

domain (low frequency (LF, %), high frequency (HF, %) and LF/HF; Table 3). However, no significant differences between SG and AG were observed for Var-RR (ms<sup>2</sup>), LF (ms<sup>2</sup>) and HF (ms<sup>2</sup>) (Table 2).

Table 3 depicts biochemical variables, with significant differences in uric acid concentrations (mg/dL), total calcium (mg/dL), creatinine (mg/dL), fasting blood glucose (mg/dL) and triglycerides (mg/dL). High density lipoprotein (HDL) cholesterol (mg/dL) and phosphorus concentrations revealed no significant differences between AG and SG.

Figure 1 compares the sedentary and active groups in the time domain (SDNN and RMSSD) and the frequency domain in standard indexes (LF (%), HF (%)) and the sympatho-vagal balance (LF/HF).

## DISCUSSION

This study compared the autonomic modulation in active and sedentary renal transplant recipients, and the major finding was the increase in vagal modulation, as demonstrated in SDNN and RMSSD rates observed in AG, with decreased sympathetic (LF) index and increased parasympathetic (HF) index, also resulting in changes on LF/HF balance.

The data seem to confirm our hypothesis, showing that renal transplanted patients who undergo exercise training or who regularly exercise have better autonomic modulation than those who do not.

Similarly, Kouidi *et al.*<sup>14</sup> investigated the effects of exercise training on heart rate variability and arterial baroreflex sensitivity in renal recipients, and observed alterations in sympatho-vagal control after 6 months of exercise intervention, with significant changes in autonomic modulation, particularly in the SDNN and LF/HF, indexes. The indexes analyzed in the present study presented similar results.

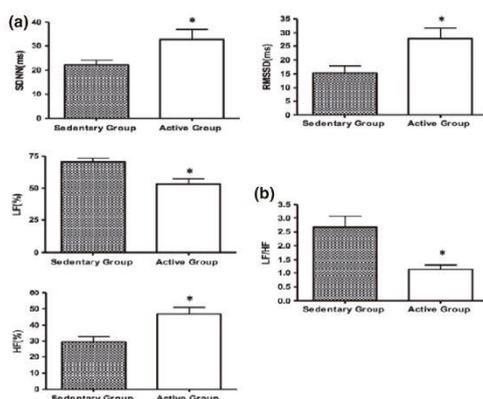
However, Kouidi *et al.* have identified changes only after 24 weeks of training using a four times per week routine, while we identified positive changes after 8 weeks using a three times per week routine. These findings show that a shorter period and a

**Table 3** Biochemistry analysis of sedentary and active groups

Variables	Sedentary group (n = 10)	Active group (n = 10)	CRV	ES
Uric Acid (mg/dL)	7.50 (3.90–8.70)	5.75 (3.60–7)*	Males 2.5–7.0; Females 1.5–6.0	1.1
Calcium (mg/dL)	9.80 (8.60–10.30)	9.00 (9.60–11)*	8.6–10.2	0.96
Creatinine (mg/dL)	1.36 (1.13–1.72)	1.09 (0.85–1.40)*	0.4–1.40	1.56
HDL cholesterol (mg/dL)	48.00 (32–60)	44.00 (29–69)	Recommended > 60; Low < 40	0.25
Glycaemia (mg/dL)	101.50 (93–118)	96.50 (79–100)*	60–99	1.01
Triglycerides (mg/dL)	160.50 (143–390)	131.50 (52–207)*	Recommended < 150; Upper level 150–199; High 200–499	1.16
Phosphorus (mg/dL)	3.00 (2.50–3.70)	3.10 (2.10–4)	2.5–4.5	0.18

CRV, clinical reference values; ES, effect size; HDL, high density lipoprotein.

\* $P < 0.05$ .



**Fig. 1** Comparison of sedentary and active groups in time domain (standard deviation of RR intervals (SDNN) and square root of the mean squared differences between adjacent normal RR intervals, expressed in ms (RMSSD)) and frequency domain in standard indexes (low frequency (LF%), high frequency (HF%) and the sympatho-vagal balance (LF/HF)).

lower training frequency may also achieve positive adaptations in autonomic modulation resulting from the physical exercise. The results of the present study indicated a major change in vagal modulation, represented by RMSSD index, leading to lower sympatho-vagal balance.

In fact, the benefits of regular exercise on autonomic regulation have been supported by a growing number of studies, showing similar improvements in HRV indexes in time and frequency domain after physical training in healthy elderly, cardiac, hypertensive, diabetic patients on HD and RT.<sup>13,15–17</sup>

The vagal modulation observed in the AG group may be due to increased sensitivity of muscarinic acetylcholine receptors, responsible for the activation of cholinergic pathway.<sup>18</sup>

Positive adjustment of the baroreflex mechanism was found in the physical exercise intervention group in a study conducted by Kouidi *et al.*,<sup>14</sup> suggesting that these changes may lead to better cardiovascular prognosis of renal transplant.

This study did not analyze baroreflex function, but the findings of Kouidi *et al.*<sup>14</sup> revealed a positive correlation between SDNN

index and  $\text{VO}_2^2$ , and between baroreflex and  $\text{VO}_2^2$ . Thus, it is believed that the AG increased baroreflex function.

Autonomic adaptations were also found in other studies.<sup>11,19</sup> These changes probably occurred in response to the intervention protocol, which had both aerobic and anaerobic characteristics.

Studies such as the one carried out by Headley *et al.*<sup>9</sup> have demonstrated cardiorespiratory improvements following exercise protocols. Our study used aerobic exercises with intensities of 50% to 60% of peak  $\text{VO}_2$  in CKD patients in stage three. At the end of the intervention period, an increase of 8.2% of  $\text{VO}_2$  peak was found, together with a significant reduction of endothelin 1, responsible for vasoconstriction, and a significant increase in the nitric oxide/endothelin 1 ratio. These changes may lead to lower peripheral vascular resistance.<sup>20</sup>

Additionally, Smart *et al.*,<sup>21</sup> in their meta-analysis, found that exercise training is safe and provides huge improvements in  $\text{VO}_2$  peak, HRV and muscle strength.

The present study also demonstrated a significant decrease in serum uric acid, creatinine, fasting glucose and triglycerides and an increase in total calcium in the AG. Furthermore, quite unlike the alterations detected in the SG,<sup>22</sup> no remaining traces of metabolic syndrome (MS) were observed in the AG.

Therefore, the findings presented here demonstrated positive changes in the AG in the autonomic and metabolic system behaviour. It should be mentioned, however, that the training intensity control in our study was measured by the Borg scale, which might have been affected by the participant perception of exercise tolerance.

Moreover, positive changes in clinical markers such as creatinine, uric acid and total calcium were detected, suggesting that exercise intervention may contribute to the maintenance or preservation of skeletal muscle mass and the contraction process.

A study by Jiang *et al.*,<sup>23</sup> which evaluated the relationship between metabolic risk factors and bone remodelling after 12 weeks of treatment with statins, physical exercise, and a combination of both, indicated that a treatment with short-term statin together with physical exercise reduced cholesterol and had a small effect on bone remodelling in participants with more than four characteristics of metabolic syndrome.

Straznicki *et al.*,<sup>24</sup> investigating the effects of lifestyle interventions (diet vs diet plus exercise) in people with MS, on renal and metabolic parameters, adrenergic, hemodynamic markers and

kidney damage found that after 12 weeks of intervention there was an average increase of 15% in  $\text{VO}_2$  peak, increased of baroreflex and GFR, decreased serum creatinine and uric acid. Likewise, this study found decreased creatinine and uric acid in the AG, allowing the suggestion of a conservative effect on skeletal muscle.

The findings of this study are subject to some limitations: the small sample size, due to difficulty contacting patients; failure to perform cardiopulmonary exercise test to evaluate the maximum oxygen uptake and prescribe aerobic workout; absence of abdominal circumference measurements, which is a criterion of MS. However, the percentage of fat was obtained, which helped to classify the sample patient as overweight.

Other limitations include the lack of baroreflex evaluation (baroreceptors may affect the autonomic control) and the fact that the 24-h creatinine clearance was not performed to determine the glomerular filtration rate (GFR).

In conclusion, positive responses were found in participants who performed the physical exercise program when compared to sedentary participants, where the first had higher HRV in the time domain and greater vagal modulation, as demonstrated by the SDNN and RMSSD indexes, respectively.

When HRV was analyzed in the frequency domain, it was found that the AG group had a higher vagal modulation than the SG, with decreased sympathetic (LF index) and increased parasympathetic (HF index). This behaviour was confirmed by sympatho-vagal balance (LF/HF ratio), where the SG showed higher values characterizing greater autonomic balance in the intervention group by exercise. Furthermore, the AG also showed significant improvements in serum uric acid, total calcium, creatinine, fasting glucose and triglycerides.

## MATERIALS AND METHODS

### Study design and participants

This is an analytical and cross-sectional study, held at Centro de Prevenção de Doenças Renais at the Hospital Universitário Presidente Dutra and Laboratório de Fisiologia e Prescrição de Exercícios do Maranhão of Universidade Federal do Maranhão.

All patients older than 18 years of age, who underwent renal transplantation (RT) at least 6 months before the start of the study and attended the exercise program regularly (> 85% attendance) were included in the active group (AG). The sedentary group (SG) was composed of regular clinical care patients, with no exercise routine.

For inclusion in the groups, stable blood pressure and diabetes mellitus variables were required for eligibility. The SG patients answered an IPAQ questionnaire to confirm sedentary behaviour.

Patients who smoked or those with myopathies, heart disease, cardiac arrhythmias, pacemaker, atrial fibrillation, or any other symptom or illnesses which could jeopardize the analysis of heart rate variability (HRV) were excluded from the study. All inclusion criteria followed Brazilian guidelines for hypertension,<sup>25</sup> diabetes<sup>26</sup> and smoke control.<sup>27</sup>

Participants were included in a physical evaluation routine, consisting of anamnesis, laboratory tests, IPAQ Questionnaire, anthropometric evaluation and electrocardiogram.

### Anamnesis

All participants signed an informed consent form. Anamnesis was then conducted, collecting personal data along with information on medications taken, diet, past and/or current professional activities, medical history, pathology, duration of dialysis and transplant time.

### Laboratory tests

Biochemical markers were collected at the university hospital laboratory, where the procedure was performed by a technician or nurse on duty and stored in a 10 mL test tube and taken to automate analysis, in ADVIA 2120i Hematology System (Siemens Healthcare Diagnostics, Forchheim, Germany).

Serum concentrations of uric acid (mg/dL), phosphorus (mg/dL), creatinine (mg/dL), fasting blood glucose (mg/dL), HDL cholesterol (mg/dL) and triglycerides (mg/dL) were analyzed.

### Anthropometric analysis

Weight and height was measured using a digital scale with stadiometer (Balmak, São Paulo, Brazil). Participants were instructed to remain in an orthostatic position. A tetrapolar bioimpedance was used for the percentage of fat and muscle mass (BF 906, Maltron, Rayleigh, UK). Participants were instructed to abstain from: eating and drinking within 4 h of the test; physical exercise on the test day; urinating before the test (30 min before); consuming alcohol within 48 h of the test.

### Heart rate variability

The electrocardiogram signal was collected at a 600 Hz sample rate for 10 min. To assess HRV, the temporal series of RR intervals were registered by the MP150 system (Biopac, Goleta, CA, USA) and analyzed by means of spectral analysis using Fast Fourier Transformation.

Temporal series from the tachogram related to each selected segment were quantitatively evaluated considering the values for the HR, total and normalized (nu) powers of low frequency (LF, 0.04 to 0.15 Hz) and high frequency (HF, 0.15–0.40 Hz) components of HRV. Sympatho-vagal index (LF/HF) was calculated based on the normalized LF and HF.

In text format, tests were analyzed using Kubios HRV 2.0 (Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, Kuopio, Finland) software which processed the ECG signal to obtain the variables related to HRV in time and frequency domain. In the time domain, standard deviation of RR intervals (SDNN) and square root of the mean squared differences between adjacent normal RR intervals (RMSSD), expressed in ms, variables were chosen.

The Fast Fourier Transformation was used to analyze the frequency domain raw stat, in portions of 5 min with interpolation 4 Hz, overlap by 50%. The bands of interest were low frequency or LF (0.04–0.15 Hz and this component refers predominantly to sympathetic modulation) and high frequency or HF (0.15–0.4 Hz, refers to parasympathetic modulation).

Normalized LF and HF components of R–R variability were considered, respectively, as markers of cardiac sympathetic and parasympathetic modulation, and the ratio between them (LF/HF)

was considered as an index of the autonomic modulation of the heart. The results were expressed in absolute values (HFms<sup>2</sup> and LF ms<sup>2</sup>) and percentage (HFnu and LFnu).

#### Physical exercise program

Participants were part of a three-times-per-week exercise program, supervised by physical education professionals.

Active participants performed concurrent training, where aerobic exercise was divided into three stages: warm-up, conditioning and cool-down. Strength training was composed of eight exercises.

Aerobic exercise was performed in a horizontal cycle ergometer (Athletic, active 50 BH), where exercise intensity was controlled by the participant's rate of perceived exertion, through Borg scale (moderate levels in 24:13, slightly tiring).

Concurrent training sessions started on a cycle ergometer, with 5 min of warm-up, 20 min in the conditioning stage and 5 min for the cool-down stage.

The conditioning session included local muscular endurance (LME) exercises, with three sets of fifteen repetitions with isotonic contractions, with 2-s duration for each type of contraction (concentric and eccentric) using the alternating segment method.

The sequence of movements were: 1, unilateral knee flexion in standing position; 2, shoulder abduction in standing position; 3, leg abduction in the lateral position; 4, scapular retraction in sitting position; 5, elbow flexion in standing position; 6, unilateral knee extension in sitting position; 7, leg adduction in the lateral position; 8, elbow extension in the supine position.

The Borg scale was used to determine exercise intensity, with the range proposed of 12–13 (slightly tiring). The anklets and dumbbells calibrated in 0.5 kg were used to add resistance during movement and with intervals of 60 s between sets.

#### Statistical analysis

Data were analyzed in BioEstat 5.0 software (Instituto Mamirauá, Tefé, Brazil). The Shapiro-Wilk test was used to assess data normality, presented as mean and standard deviation, except for biochemical markers presented as median and IQ. For potential statistical differences in characteristics between the groups, Student's *T* test was used for normally distributed variables. The effect size was conducted to determine the consistency of results, and was calculated and interpreted as suggested by Cohen,<sup>28</sup> considering 0.2–0.3 a small effect, 0.5–0.8 a medium effect and higher than 0.8 as a large effect. A significance level of  $P < 0.05$  was adopted.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank CAPES for the research support, the Laboratório de Fisiologia e Prescrição de Exercícios do Maranhão – LAFIPEMA for technical support and Hospital Universitario Presidente Dutra for providing the facilities and subjects.

#### REFERENCES

- Hwang YJ, Shariff SZ, Gandhi S *et al.* Validity of the International Classification of Diseases, Tenth Revision code for acute kidney injury in elderly patients at presentation to the emergency department and at hospital admission. *BMJ Open* 2012; **2**: e001821. doi:10.1136/bmjopen-2012-001821.
- Chesteron LJ, McIntyre CW. The assessment of baroreflex sensitivity in patients with chronic kidney disease: implications for vasomotor instability. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2005; **14**: 586–91.
- Wang XH, Mitch WE. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2014; **10**: 504–16.
- Janmohamed MN, Kalluvya SE, Mueller A *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in diabetic adult out-patients in Tanzania. *BMC Nephrol* 2013; **14**: 183. <http://www.biomedcentral.com/1471-2369/14/183>
- Gerhardt U, Riedasch M, Steinmetz M, Hohage H. Kidney transplantation improves baroreceptor sensitivity. *Int. J. Cardiol.* 1999; **70**: 233–9.
- Boratynska M, Zon AM, Obremska M *et al.* Effect of reduced sympathetic hyperactivity on cardiovascular risk factors in kidney transplantation patients. *Transplant. Proc.* 2013; **45**: 1571–4.
- Stoumpos S, Jardine AG, Mark PB. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *Transpl. Int.* 2015; **28**: 10–21.
- Ponikowski PP, Chua TP, Francis DP, Capucci A, Coats AJ, Piepoli MF. Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. *Circulation* 2001; **104**: 2324–30.
- Headley S, Germain M, Wood R *et al.* Short-term aerobic exercise and vascular function in CKD stage 3: a randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2014; **64**: 222–9.
- Howden EJ, Weston K, Leano R *et al.* Cardiorespiratory fitness and cardiovascular burden in chronic kidney disease. *J. Sci. Med. Sport* 2014; **18**: 492–7.
- Larsen AI, Gjesdal K, Hall C, Aukrust P, Aarsland T, Dickstein K. Effect of exercise training in patients with heart failure: a pilot study on autonomic balance assessed by heart rate variability. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2004; **11**: 162–7.
- La Rovere MT, Bersano C, Gnemmi M, Specchia G, Schwartz PJ. Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2002; **106**: 945–9.
- Deligiannis A, Kouidi E, Tourkantonis A. Effects of physical training on heart rate variability in patients on hemodialysis. *Am. J. Cardiol.* 1999; **84**: 197–202.
- Kouidi EJ. Central and peripheral adaptations to physical training in patients with end-stage renal disease. *Sports Med.* 2001; **31**: 651–65.
- Tygesen H, Wettervik C, Wennerblom B. Intensive home-based exercise training in cardiac rehabilitation increases exercise capacity and heart rate variability. *Int. J. Cardiol.* 2001; **79**: 175–82.
- Mameletzi D, Kouidi E, Koutlianos N, Deligiannis A. Effects of long-term exercise training on cardiac baroreflex sensitivity in patients with coronary artery disease: a randomized controlled trial. *Clin. Rehabil.* 2011; **25**: 217–27.
- Painter P, Krasnoff JB, Kuskowski M, Frassetto L, Johansen KL. Effects of modality change and transplant on peak oxygen uptake in patients with kidney failure. *Am. J. Kidney Dis.* 2011; **57**: 113–22.
- Kramer JM, Beatty JA, Plowey ED, Waldrop TG. Exercise and hypertension: a model for central neural plasticity. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2002; **29**: 122–6.
- Costes F, Roche F, Pichot V, Vergnon JM, Garet M, Barthelemy JC. Influence of exercise training on cardiac baroreflex sensitivity in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; **23**: 396–401.
- Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA, Bacon SL. Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *Can. J. Cardiol.* 2010; **26**: 303–12.
- Smart N, Steele M. Exercise training in haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology* 2011; **16**: 626–32.
- Reynolds K, He J. Epidemiology of the metabolic syndrome. *Am. J. Med. Sci.* 2005; **330**: 273–9.
- Jiang J, Boyle LJ, Mikus CR *et al.* The effects of improved metabolic risk factors on bone turnover markers after 12 weeks of simvastatin treatment with or without exercise. *Metabolism* 2014; **63**: 1398–408.

24. Straznicky NE, Grima MT, Lambert EA *et al.* Exercise augments weight loss induced improvement in renal function in obese metabolic syndrome individuals. *J. Hypertens.* 2011; **29**: 553–64.
25. Brazilian Hypertension Comittee Annual Meeting. Sociedade Brasileira de Cardiologia/Sociedade Brasileira de Hipertensão/Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão-o. *Arq. Bras. Cardiol.* 2010; **95** (1 Suppl. 1): 1–51 da reunião Plenária P. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão.
26. Sociedade Brasileira de Cardiologia/Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. *Arq. Bras. Cardiol.* 2005; **84**: 3–28.
27. Reichert J, de Araújo AJ, Gonçalves CMC *et al.* Diretrizes da SBPT. *J. Bras. Pneumol.* 2008; **34**: 845–80.
28. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Lawrence Erlbaum Associates, New York, 1977.

## Anexo V – Effect of exercise training in heart rate variability, anxiety, depression, and sleep quality in kidney recipients: A preliminar study



Article

### Effect of exercise training in heart rate variability, anxiety, depression, and sleep quality in kidney recipients: A preliminar study

Journal of Health Psychology  
1–10  
© The Author(s) 2016  
Reprints and permissions:  
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/1359105316676329  
hpq.sagepub.com  
 SAGE

**Rodrigo Barroso<sup>1,2</sup>, Antonio C Silva-Filho<sup>1,2</sup>,  
Carlos José Dias<sup>1,2</sup>, Nivaldo Soares Jr<sup>1,2</sup>,  
Alessandra Mostarda<sup>2,3</sup>, Luana Anaisse Azoubel<sup>1,2</sup>,  
Leandro Melo<sup>1,2</sup>, Alessandra de MC Garcia<sup>1</sup>,  
Bruno Rodrigues<sup>4</sup> and Cristiano Teixeira Mostarda<sup>1,2</sup>**

#### Abstract

The aim of this study was to compare the sleep quality, depression, anxiety, and autonomic function of a group of kidney-transplanted recipients who joined a combined exercise program (KTR<sub>e</sub>) or remained sedentary (KTR<sub>s</sub>). A total of 20 kidney-transplanted recipients, split into two groups (10 KTR<sub>e</sub> and 10 KTR<sub>s</sub>), joined the study. Heart rate variability, cardiorespiratory capacity, depression, and sleep questionnaires were evaluated. KTR<sub>e</sub> presented lower Pittsburgh Sleep Quality Index and greater entropy, and increased parasympathetic and decreased sympathetic modulation than KTR<sub>s</sub>. Anxiety level was minimal and depression was absent in both groups. KTR<sub>e</sub> group presented better sleep quality and better autonomic modulation than KTR<sub>s</sub>.

#### Keywords

anxiety, autonomic balance, exercise, kidney transplantation, sleep

#### Introduction

Chronic kidney disease is a renal injury with progressive and irreversible loss of kidney function with vascular, glomerular, tubular, interstitial kidney, and lower urinary tract disorders. In its most advanced stage, this disease is called chronic renal failure, and kidney replacement therapy is needed in order to increase the survival rate (Hwang et al., 2012).

In 2010, the projection of people with chronic kidney disease in the United States rose from 340,000 to 651,000, which affected severely the costs of treatment (Levey et al., 2003). The main outcomes of chronic kidney disease are

cardiovascular diseases, kidney failure, and, consequently, the transplantation (Levey et al., 2003).

<sup>1</sup>Federal University of Maranhão, Brazil

<sup>2</sup>Laboratory of Cardiovascular Adaptations to Exercise (LACORE), Brazil

<sup>3</sup>UNOPAR, Brazil

<sup>4</sup>University of Campinas, Brazil

#### Corresponding author:

Cristiano Teixeira Mostarda, Federal University of Maranhão, Av. dos Portugueses, 1966–Bacanga, São Luís 65080-805, Brazil.

Email: cristiano.mostarda@gmail.com

Kidney transplantation is a well-established treatment for the end-stage renal disease (Howden et al., 2014). However, kidney-transplanted recipients (KTR) have been shown to present poor sleep quality (SQ) as well as psychological disorders like anxiety and depression (Barata et al., 2016; Pooranfar et al., 2014). These factors are known to affect the quality of life and also to cause autonomic distress, decreasing heart rate variability (HRV), and increasing cardiovascular disturbance (Dimitriev et al., 2016; Glos et al., 2014; Piotrowicz et al., 2015).

It has been also shown recently that a balance between sympathetic and parasympathetic cardiac tones and the improvement in left ventricular ejection fraction are associated with beneficial effects on the renal function (Headley et al., 2014; Howden et al., 2014; Ponikowski et al., 2001).

Exercise has been shown to be a very effective way to promote better SQ in renal transplant patients, probably due to hormonal (Krauchi et al., 2000; Luboshizsky and Lavie, 1998) and metabolic (Driver and Taylor, 2000) factors, and it was also found to improve anxiety and depression states (Costa-Requena et al., 2015; Kouidi et al., 2010; Taso et al., 2014). Exercise training could also promote improvements in autonomic function by increasing HRV (Francica et al., 2015; Moraes Dias et al., 2015).

In spite of the knowledge about the presence of sleep disturbances and autonomic dysfunction in KTR<sub>s</sub>, a little is known about the association of this surgical treatment with SQ and autonomic control. Likewise, information about the effects of exercise training on autonomic control, sleep quality, anxiety level (AL), and the occurrence of depression in KTR is sparse. Therefore, our purpose was to compare the variables such as SQ, autonomic function, level of anxiety, and depression of a group of trained KTR (KTR<sub>t</sub>) to those of a group of sedentary (KTR<sub>s</sub>).

We hypothesize that KTR<sub>t</sub> shows both improved SQ and autonomic function comparing to their sedentary peers (KTR<sub>s</sub>). Additionally, it is unknown whether depression and anxiety are present in these patients. With this in sight,

this study aimed to analyze the effect of an exercise program on KTR's quality of sleep, depression and anxiety, and also autonomic function.

## Methods

### Study design and participants

This is an analytical and quasi-experimental study, held at Centro de Prevenção de Doenças Renais (CPDR) in the Federal University of Maranhão's Presidente Dutra Hospital. The groups were composed of participants already enrolled or not in a physical activity program, at the CPDR, thus, we separately analyzed all variables in the participants that voluntarily joined the study.

All participants signed an informed consent form prior being allowed to participate in the study. A total of 10 subjects (8 males and 2 females) joined the exercise-trained group (KTR<sub>t</sub>) and 10 sedentary subjects (8 males and 2 females) joined the sedentary group (KTR<sub>s</sub>), aged 18 years or older, who had undergone renal transplantation at least 6 months prior to the beginning of the study. The sedentary group was composed of regular clinical care patients, who did not exercise.

The criteria for participation in the study were as follows: 18 years or older, who had undergone renal transplantation at least 6 months prior to the beginning of the study; stable diabetes mellitus; stable blood pressure; the KTR<sub>t</sub> participants had to be in an exercise training program (85% attendance to the training sessions was required) for at least 3 months prior to the beginning of the study; and the KTR<sub>s</sub> participants evaluated as sedentary according to the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) results.

The exclusion criteria for the study was, smokers, pacemaker users, or who had any of the following diseases: myopathy, coronary heart disease, cardiac arrhythmias, atrial fibrillation, or any other symptom of illnesses which could affect the heart rate variability (HRV) measurement.

All participants were submitted to a physical examination which included anamnesis (personal data along with information on medications taken, diet, past and/or current professional activities, medical history, pathology, duration of dialysis, and date of kidney transplantation), to a resting electrocardiogram (12-lead ECG), to blood tests (Table 3), and to an anthropometric evaluation (weight and height were measured using a digital scale with a stadiometer [Balmak, São Paulo, Brazil]), body composition was evaluated using a tetrapolar bioimpedance device (BF 906; Maltron, Rayleigh, UK).

### *Heart Rate Variability (HRV)*

The ECG signal was collected at a 600 Hz sample rate for 10 minutes. To assess HRV, the temporal series of RR intervals (cardiac cycles) were registered by the MP150 system (Biopac, Goleta, CA, USA).

In text format, tests were analyzed using Kubios HRV 2.0 (Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, Kuopio, Finland) software, which processed the ECG signal to obtain the variables related to HRV in time and frequency domains. In the time domain, the RR intervals and the standard deviation of RR intervals (SDNN) were chosen.

A symbolic analysis was carried out according to the approach previously described and validated by Porta et al. (2007). The symbolic analysis and the Shannon entropy were calculated to provide a quantification of the complexity (chaos) of the pattern distribution.

The sequences are spread on six levels and all possible patterns are divided into four groups, consisting of patterns with (1) no variations (0V, three symbols equal, associated with sympathetic modulation), (2) one variation (1V, two equal symbols and one different symbol associated with sympathetic and parasympathetic modulation), (3) two like variations (2LV and associated with parasympathetic modulation), and (4) two unlike variations (2UV and associated with parasympathetic modulation) (Guzzetti et al., 2005).

Participants were instructed to abstain from eating and drinking during 4 hours preceding the experiments and to refrain from physical exercise on the test day and also from drinking alcohol for the previous 48 hours.

### *Cardiorespiratory assessment*

The cardiopulmonary test was applied by a medical specialist and accompanied by an exercise professional. We used the Balke and Ware (Balke and Ware, 1959) cycle ergometer (Vision, Deluxe Fitness R2250<sup>®</sup>) protocol, with 2-minute stages, increasing 25 W every stage. The protocol started without any load. The measurement of blood pressure, heart rate, and Borg scale was always measured at the end of each stage (Medicine (American College of Sports Medicine), 2013). The measurement of metabolic activity was made through a gas analyzer (VO2000; MedGraphics<sup>®</sup>, Saint Paul, MN, USA) (Crouter et al., 2006) connected and calibrated before the beginning of each test.

### *Exercise training program*

The KTR<sub>t</sub> subjects were recruited from a group of patients enrolled on a physical educator supervised training program. The training program comprised concurrent aerobic exercise (cycling for 30–50 minutes of warm-up and 20 minutes in the conditioning stage on a horizontal cycle ergometer), followed by strength exercises (three sets of 15 repetitions lasting for 2 seconds each of the concentric and eccentric phases, with 60-second intervals between sets) unilateral knee flexion in the standing position; shoulder abduction in the standing position; leg abduction in the lateral position; scapular retraction in the sitting position; elbow flexion in the standing position; unilateral knee extension in the sitting position; leg adduction in the lateral position; elbow extension in the supine position, and finally, 5-minute cycling to cool down, performed three times a week. The cycling exercise was performed at a self-regulated intensity corresponding to the score 12–13 (slightly tiring) in the Borg Scale (Borg, 1982).

**Table 1.** Anthropometric characterization of sedentary and trained groups.

	KTR <sub>s</sub> (n = 10)	KTR <sub>t</sub> (n = 10)	p	ES
Age (years)	37 ± 9	43 ± 13	0.24	0.25
Weight (kg)	64 ± 11	69 ± 14	0.42	0.19
Height (cm)	159 ± 8	165 ± 8	0.74	0.35
Fat (%)	31 ± 9	29 ± 7	0.01	0.12
Muscle mass (%)	69 ± 9	71 ± 7	0.01	0.12
Power output (W)	100 ± 12	150 ± 14	<0.0001	0.88

ES: effect size.

Mann–Whitney test  $p < 0.05$ .

### SQ, anxiety, and depression assessment

The quality of sleep and the presence of sleep disturbances were evaluated using the Pittsburgh Sleep Quality Index (SQ) as originally described by de Buysse (Buysse et al., 1989). To evaluate the quality of sleep of the subjects, the SQ was used. It is a questionnaire that evaluates the SQ and sleep disorders. The SQ used seven components: (1) quality subjective sleep, (2) sleep latency, (3) duration of sleep, (4) habitual sleep efficiency, (5) sleep disorders, (6) use of medication to sleep, and (7) daytime sleepiness and disorders during the day. The score of each component was added to give an overall score ranging from 0 to 21 points. Each component was individually determined. The higher the value obtained, the worse the quality of sleep (global score is between 6 and 21). For good quality sleep, the sum of the scores is only 5.

The Beck Anxiety Inventory (BAI) and the Beck Depression Inventory (BDI) were used to evaluate anxiety and depression levels as originally described by Beck (Beck et al., 1996).

### Statistical analysis

Data were analyzed using the Stata/SE 11.1 (StataCorp, College Station, TX, USA). The Shapiro–Wilk test was used to verify the normality of data. The unpaired Mann–Whitney test was used to compare the means of the two groups (KTR<sub>t</sub> and KTR<sub>s</sub>). Two-way analysis of

variance (ANOVA) was used to evaluate the difference between groups regarding respiratory indexes. Correlation between autonomic parameters and SQ was tested using the Spearman correlation test. All data are described as mean and standard deviation.

### Results

Table 1 shows characteristics of both groups (KTR<sub>t</sub> and KTR<sub>s</sub>). The trained group showed a lower percentage of fat than sedentary group. In Table 2, clinical characteristics of the groups (trained and sedentary) are detailed, showing that they are similar in the following variables: time of chronic kidney disease, hemodialysis time, renal transplant time, and systolic and diastolic blood pressure.

The groups also presented the following clinical variables: the sedentary (seven hypertensives and three diabetics) and the trained (nine hypertensive and two diabetics); there was no smoking in both groups (Table 2).

Regarding exercise-related variables, significant differences were found between groups, with an increase in peak VO<sub>2</sub> and power output in the KTR<sub>t</sub> group, as can be seen in Table 1 as well.

The autonomic modulation evaluated by symbolic analysis, Shannon entropy, was expressed in Table 5 and show greater entropy and parasympathetic modulation (2LV and 2UV) in the active group when compared to the sedentary group. Additionally, lower values in sympathetic modulation (0V) were observed in

**Table 2.** Clinical characterization of sedentary and trained groups.

	KTR <sub>s</sub> (n = 10)	KTR <sub>t</sub> (n = 10)	p	ES
Time of chronic kidney disease (months)	131 ± 96	127 ± 54	0.17	0.02
Hemodialysis time (months)	33 ± 15	31 ± 28	0.39	0.04
Transplant time (months)	69 ± 54	69 ± 42	0.23	0.00
Systolic blood pressure (mmHg)	115 ± 12	120 ± 9	0.42	0.22
Diastolic blood pressure (mmHg)	72 ± 8	74 ± 6	0.67	0.14
	KTR <sub>s</sub> (n = 10)	KTR <sub>t</sub> (n = 10)	χ <sup>2</sup> p-value	
Hypertension	8	9		
Diabetes	3	2	0.61	
Smokers	0	0		

ES: effect size.

Mann–Whitney test  $p < 0.05$ .**Table 3.** Biochemical markers in both sedentary and trained subjects.

Variables	KTR <sub>s</sub> (n = 10)	KTR <sub>t</sub> (n = 10)	p	ES
Uric acid (mg/dL)	7.16 ± 1.48	5.68 ± 1.12	0.02	0.49
Calcium (mg/dL)	9.57 ± 0.40	10.06 ± 1.00	0.16	0.30
Creatinine (mg/dL)	1.32 ± 0.22	1.01 ± 0.15	0.001	0.63
HDL cholesterol (mg/dL)	46.00 ± 9.88	45.7 ± 10.1	0.94	0.01
LDL cholesterol (mg/dL)	85 ± 10.00	91 ± 8.48	0.16	0.30
Total cholesterol (mg/dL)	155 ± 11.8	173 ± 32.5	0.12	0.34
Glycemia (mg/dL)	103.00 ± 8.23	94.2 ± 5.9	0.01	0.52
Triglycerides (mg/dL)	203.50 ± 84.6	128.50 ± 41.9	0.02	0.48
Phosphorus (mg/dL)	3.12 ± 0.40	3.17 ± 0.48	0.80	0.05
Parathyroid hormone (pg/mL)	47.24 ± 22.00	33.03 ± 15.05	0.11	0.35
C-reactive protein (mg/L)	1.58 ± 0.60	2.45 ± 2.35	0.27	0.24
Potassium (mg/dL)	4.15 ± 0.33	4.17 ± 0.44	0.91	0.02
Vitamin D (ng/mL)	39 ± 13.92	33.85 ± 14.93	0.44	0.20

ES: effect size; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein.

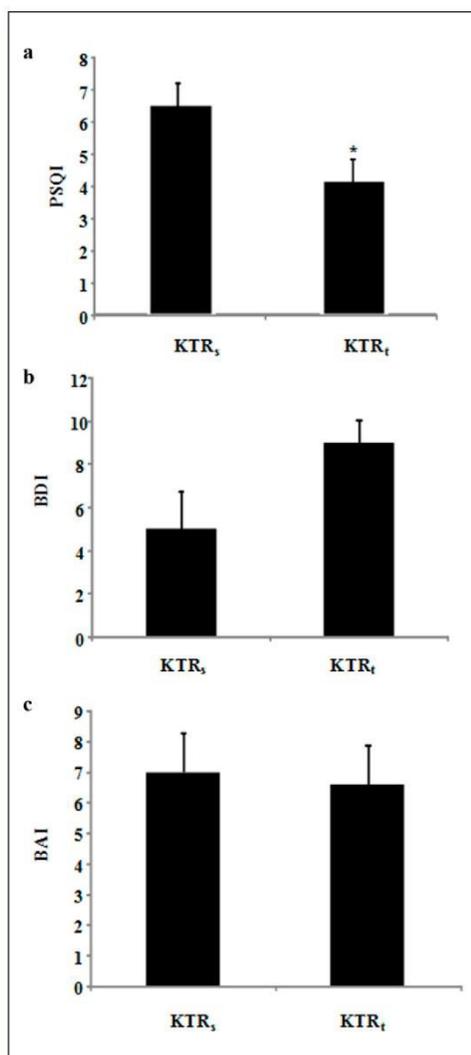
Mann–Whitney test  $p < 0.05$ .

trained group when compared to control group. Similarly, the 1V were not different between them.

With reference to the frequency domain of HRV, the data show decreases in low-frequency component (LF%) and in sympathovagal balance (LF/HF) in the KTR<sub>t</sub> group (Table 5). In spite of that, our data demonstrate a statically significant increase in the high-frequency component (HF%) in the KTR<sub>t</sub> group. No significant differences were found between KTR<sub>s</sub> and KTR<sub>t</sub> groups with respect to LF and HF (ms<sup>2</sup>).

The SQ scores were lower in KTR<sub>t</sub> than in KTR<sub>s</sub> (4.14 ± 0.6 vs 6.6 ± 0.8). Depression (KTR<sub>s</sub> = 4.85 ± 3.1 vs KTR<sub>t</sub> = 9.08 ± 5) and anxiety states (KTR<sub>s</sub> = 7.28 ± 3.6 vs KTR<sub>t</sub> = 6.6 ± 4.1) were not observed in both groups (Figure 1).

The association between SQ and autonomic variations showed a positive correlation between SQ and 0V% ( $r = 0.69$ ), additionally, SQ showed a negative correlation with Shannon entropy ( $r = -0.53$ ) and 2LV ( $r = -0.63$ ). However, SQ is not associated with 2UV index ( $r = 0.47$ ). We did not



**Figure 1.** Sleep quality by (a) Pittsburgh's Sleep Quality Index (SQ), (b) Beck Depression Inventory (BDI), and (c) Beck Anxiety Inventory (BAI) in sedentary and trained groups.

find correlations between frequency domain indexes and SQ.

All biochemical parameters are listed in Table 3. A significant statistical difference was only found in the indexes of uric acid, creatinine, glycemia, and triglycerides (Table 3;  $p < 0.05$ ), although all values (including the

values with no statistical difference) are within the normal range.

In Table 4, all respiratory indexes are listed at the anaerobic threshold and at the peak moment of the cardiorespiratory test. All indexes are higher in the trained group (Table 5;  $p < 0.05$ ).

## Discussion

The aim of this study was to analyze the effect of an exercise program on autonomic balance, quality of sleep, depression, and anxiety states. The major finding of this study is that trained subjects exhibited increased vagal and reduced sympathetic modulation (Table 3) and better SQ (Figure 1). Although SQ can directly affect the autonomic modulation, we did not find a significant relationship between these two indexes. Additionally, both groups presented low scores in depression and anxiety indexes (Figure 1).

These data confirm partially our hypothesis that KTR<sub>t</sub> has enhanced autonomic function and SQ when compared to KTR<sub>s</sub>. However, there weren't enough data to test the association between depression, anxiety, and autonomic function.

Our data suggest that exercise training improves both autonomic control and SQ of KTR, as evidenced by an increase in HF ( $\text{ms}^2$  and nu), 2UV and 2LV, and a decrease in LF ( $\text{ms}^2$  and nu), 1V, respectively.

It has been shown previously that decreases in SQ promote autonomic balance changes in several situations (Dettoni et al., 2012). Additionally, it is also known that patients with chronic kidney disease present worse SQ, higher prevalence of depression, higher levels of anxiety, and decreased autonomic modulation (Amin et al., 2015; Bohra and Novak, 2015; Pei et al., 2015; Pooranfar et al., 2014). However, there is no consensus about the behavior of these variables after transplantation, probably because the time from transplantation changes, thus affect many physiological responses.

No agreement exists regarding the presence of depression and anxiety states in KTR<sub>s</sub>. In a cross-sectional study which included 200

**Table 4.** Respiratory indexes during the cardiorespiratory test between groups.

Variables	KTR <sub>s</sub> (n = 10)		KTR <sub>t</sub> (n = 10)	
	Aerobic threshold	Exercise peak	Aerobic threshold	Exercise peak
VO <sub>2</sub> (mL/kg/min)	10.85 ± 2.25	17 ± 4	12 ± 2.2*	21.4 ± 3.5*
VCO <sub>2</sub> (mL/kg/min)	9.95 ± 1.55	18.35 ± 0.65	11.15 ± 1.95*	26.15 ± 5.25*
VE/VO <sub>2</sub>	28.25 ± 1.05	27.35 ± 3.45	21.2 ± 1.3	26.45 ± 0.55*
VE/VCO <sub>2</sub>	30.05 ± 1.05	29.45 ± 0.45	22.8 ± 1.7*	24 ± 1.7*
Heart rate (bpm)	102 ± 3	131.5 ± 12.5	93.5 ± 2.5*	159.5 ± 4.5*

VO<sub>2</sub>: oxygen consumption; VCO<sub>2</sub>: carbon dioxide production; VE/VO<sub>2</sub>: oxygen consumption at one inspiration cycle; VE/VCO<sub>2</sub>: carbon dioxide production at one inspiration cycle.

\*ANOVA  $p < 0.05$  versus KTR<sub>s</sub>.

**Table 5.** Results of heart rate variability in time and symbolic analysis.

	KTR <sub>s</sub> (n = 10)	KTR <sub>t</sub> (n = 10)	<i>p</i>	ES
Time domain				
RR (ms)	750 ± 40	794 ± 36	0.42	0.50
SDNN (ms)	22 ± 3.5	30 ± 6	0.33	0.63
Frequency domain				
LF (ms <sup>2</sup> )	170 ± 30	307 ± 143	0.37	0.55
HF (ms <sup>2</sup> )	77 ± 16	237 ± 86	0.10	0.79
LF%	72 ± 9	54 ± 4	0.001	0.79
HF%	28 ± 9	46 ± 4	0.001	0.79
LF/HF	2.8 ± 0.4	1.16 ± 1	0.0001	0.73
Symbolic analysis				
Shannon entropy	3.02 ± 0.08	3.40 ± 0.09	0.01	0.91
0V (%)	35 ± 5	21 ± 3	0.03	0.86
1V (%)	43 ± 5	47 ± 3	0.59	0.43
2LV (%)	4.6 ± 0.8	7.8 ± 0.6	0.007	0.91
2UV (%)	17 ± 2.5	24 ± 1.5	0.03	0.86

ES: effect size; RR: interval RR; SDNN: standard deviation of interval RR; LF: low-frequency component; HF: high-frequency component; 0V: three symbols equal, associated with sympathetic modulation; 1V: two symbols equal and one different associated with sympathetic and parasympathetic modulation; 2LV: two like variations and associated with parasympathetic modulation; 2UV: two unlike variations and associated with parasympathetic modulation. Mann–Whitney test  $p < 0.05$ .

kidney transplantation recipients, depression was present in 150 participants (75%) and anxiety in 50 percent (Piotrowicz et al., 2015). In another study, depression was present in 25% of the KTR (Anvar-Abnavi and Bazargani, 2010). No significant changes in SQ were found in kidney transplantation recipients within 1 year from surgery (Silva et al., 2012). In this last study, only 10 percent of the patients exhibited depression, and no cases of anxiety were reported.

It has been shown that some psychological characteristics such as attachment style and alexithymia may affect compliance, quality of life, and renal function in patients undergoing kidney transplant. A greater difficulty in emotional, social, and mental health functioning was found in recipients receiving kidney from mother living donor indicating that the donor characteristics (parent derived or multi-organ-derived) may affect psychological status and

quality of life (Calia et al., 2015a, 2015b, 2015c).

Even though only a little portion of patients demonstrate depression and anxiety states after transplantation, some authors argue that both depression and anxiety can be reduced in the post-transplant period (Kadioglu et al., 2012).

### *The effect of exercise training in autonomic modulation, SQ, anxiety, and depression*

Physical exercise has been used as a non-pharmacological tool to prevent HRV reduction and quality of sleep deterioration in patients suffering from different diseases such as hypertension, and there is evidence that aerobic exercise improves autonomic function via increase in HRV, baroreflex sensitivity, decrease in sympathetic tone, and increase in vagal tone contributing to the reduction of heart diseases (Francica et al., 2015; La Rovere and Pinna, 2014).

In studies with KTR<sub>s</sub>, it was seen that exercise training could induce changes in the sympathovagal balance after 6 months of exercise intervention, with significant changes in autonomic modulation, particularly in linear analysis (SDNN and LF/HF indexes) (Kouidi, 2001), pattern also found in our study, stated by non-linear analysis.

Analysis of HRV through non-linear analysis has been used to study different sleep phases, being a very promising tool for physiological information during different stages of sleep (Tobaldini et al., 2013). In this study, we found an association between non-linear analysis and SQ, indicating that SQ can influence partially the autonomic modulation.

In addition to the autonomic benefits, exercise training promotes a better quality of life and reduces the rates of anxiety and depression (Calia et al., 2015a; Romano et al., 2010). As seen in our study, renal transplant recipients subjected to 10 weeks of exercise showed improved quality and quantity of sleep (Calia et al., 2015a; Pooranfar et al., 2014).

The exercise training can promote the improvement in SQ through several mechanisms, such as the increase in melatonin secretion and in body internal temperature, which may promote a hypnotic effect.

The interference of exercise type and intensity, genre, age, and duration in the production of melatonin is noteworthy (Atkinson and Davenne, 2007). Furthermore, exercise can cause favorable changes in diurnal rhythm and increases in adenosine levels. All these factors improve sleep regulation and lead to energy maintenance (Pooranfar et al., 2013).

The benefits of exercise training on autonomic modulation, SQ, and depression may also be caused by independent mechanisms.

The limitations of this study lay in the absence of direct evaluation of sleep duration, mainly due to the absence of polysomnography. Besides, our sample wasn't big enough to perform a randomization process. We also had a short period for sample investigations.

In conclusion, exercise training improves both autonomic control and SQ of kidney transplant recipients, but there seems to be no association between the changes seen in these two parameters.

### **Acknowledgements**

We would like to thank Federal University of Maranhão's Presidente Dutra Hospital and the Centro de Prevenção de Doenças Renais (CPDR) for its wonderful contribution to the kidney-transplanted patients. R.B. and A.C.S.-F. contributed equally to this work. Also, we would like to thank Fundação de Amparo à Pesquisa (FAPEMA) and Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Científico (CNPq) for support.

### **Declaration of conflicting interests**

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

### **Funding**

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

## References

- Amin R, Sharma N, Al-Mokali K, et al. (2015) Sleep-disordered breathing in children with chronic kidney disease (research support, non-U.S. gov't). *Pediatric Nephrology* 30(12): 2135–2143.
- Anvar-Abnavi M and Bazargani Z (2010) Prevalence of anxiety and depression in Iranian kidney transplant recipients. *Neurosciences* 15(4): 254–257.
- Atkinson G and Davenne D (2007) Relationships between sleep, physical activity and human health. *Physiology & Behavior* 90(2–3): 229–235.
- Balke B and Ware RW (1959) An experimental study of physical fitness of air force personnel. *United States Armed Forces Medical Journal* 10(6): 675–688.
- Barata A, Gonzalez BD, Sutton SK, et al. (2016) Coping strategies modify risk of depression associated with hematopoietic cell transplant symptomatology. *Journal of Health Psychology*. Epub ahead of print 22 April. DOI: 10.1177/1359105316642004.
- Beck AT, Steer RA and Brown GK (1996) *Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation, p. b9.
- Bohra HM and Novak M (2015) Depression in patients with chronic kidney disease. *CANNT Journal* 25(3): 34–38.
- Borg GA (1982) Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 14(5): 377–381.
- Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, et al. (1989) The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research* 28(2): 193–213.
- Calia R, Lai C, Aceto P, et al. (2015a) Attachment style predict compliance, quality of life and renal function in adult patients after kidney transplant: Preliminary results. *Renal Failure* 37(4): 678–680.
- Calia R, Lai C, Aceto P, et al. (2015b) Emotional management and quality of life in mother living versus multi-organ donor renal transplant recipients. *Journal of Health Psychology*. Epub ahead of print 1 October. DOI: 10.1177/1359105315604378.
- Calia R, Lai C, Aceto P, et al. (2015c) Emotional self-efficacy and alexithymia may affect compliance, renal function and quality of life in kidney transplant recipients: Results from a preliminary cross-sectional study. *Physiology & Behavior* 142: 152–154.
- Costa-Requena G, Cantarell MC, Moreso FJ, et al. (2015) Health-related behaviours after 1 year of renal transplantation. *Journal of Health Psychology*. Epub ahead of print 9 September. DOI: 10.1177/1359105315604889.
- Crouter SE, Antczak A, Hudak JR, et al. (2006) Accuracy and reliability of the ParvoMedics TrueOne 2400 and MedGraphics VO2000 metabolic systems. *European Journal of Applied Physiology* 98(2): 139–151.
- Dettoni JL, Consolim-Colombo FM, Drager LF, et al. (2012) Cardiovascular effects of partial sleep deprivation in healthy volunteers (randomized controlled trial). *Journal of Applied Physiology* 113(2): 232–236.
- Dimitriev DA, Saperova EV and Dimitriev AD (2016) State anxiety and nonlinear dynamics of heart rate variability in students. *PLoS ONE* 11(1): e0146131.
- Driver HS and Taylor SR (2000) Exercise and sleep. *Sleep Medicine Reviews* 4(4): 387–402.
- Francica JV, Bigongiari A, Mochizuki L, et al. (2015) Cardiac autonomic dysfunction in chronic stroke women is attenuated after submaximal exercise test, as evaluated by linear and nonlinear analysis (research support, non-U.S. gov't). *BMC Cardiovascular Disorders* 15: 105.
- Glos M, Fietze I, Blau A, et al. (2014) Cardiac autonomic modulation and sleepiness: Physiological consequences of sleep deprivation due to 40 h of prolonged wakefulness. *Physiology & Behavior* 125: 45–53.
- Guzzetti S, Borroni E, Garbelli PE, et al. (2005) Symbolic dynamics of heart rate variability: A probe to investigate cardiac autonomic modulation. *Circulation* 112(4): 465–470.
- Headley S, Germain M, Wood R, et al. (2014) Short-term aerobic exercise and vascular function in CKD stage 3: A randomized controlled trial. *American Journal of Kidney Diseases* 64(2): 222–229.
- Howden EJ, Weston K, Leano R, et al. (2014) Cardiorespiratory fitness and cardiovascular burden in chronic kidney disease. *Journal of Science and Medicine in Sport* 18(4): 492–497.
- Hwang YJ, Shariff SZ, Gandhi S, et al. (2012) Validity of the international classification of diseases, tenth revision code for acute kidney injury in elderly patients at presentation to the

- emergency department and at hospital admission. *BMJ Open* 2(6): e001821.
- Kadioglu Z, Kacar S, Eroglu A, et al. (2012) Dyadic adjustment and psychological concordance of kidney transplant recipients and donors after spousal transplantation. *Transplantation Proceedings* 44(6): 1608–1613.
- Kouidi EJ (2001) Central and peripheral adaptations to physical training in patients with end-stage renal disease. *Sports Medicine* 31(9): 651–665.
- Kouidi E, Karagiannis V, Grekas D, et al. (2010) Depression, heart rate variability, and exercise training in dialysis patients (randomized controlled trial). *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 17(2): 160–167.
- Krauchi K, Cajochen C, Werth E, et al. (2000) Functional link between distal vasodilation and sleep-onset latency? (research support, non-U.S. gov't). *American Journal of Physiology—Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 278(3): R741–R748.
- La Rovere MT and Pinna GD (2014) Beneficial effects of physical activity on baroreflex control in the elderly. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 19(4): 303–310.
- Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. (2003) National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Annals of Internal Medicine* 139(2): 137–147.
- Luboshizky R and Lavie P (1998) Sleep-inducing effects of exogenous melatonin administration. *Sleep Medicine Reviews* 2(3): 191–202.
- Medicine (American College of Sports Medicine) (2013) *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Moraes Dias CJ, Anaisse Azoubel LM, Araujo Costa H, et al. (2015) Autonomic modulation analysis in active and sedentary kidney transplanted recipients. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 42(12): 1239–1244.
- Pei J, Tang W, Li LX, et al. (2015) Heart rate variability predicts mortality in peritoneal dialysis patients. *Renal Failure* 37(7): 1132–1137.
- Piotrowicz E, Piotrowski W and Piotrowicz R (2015) Positive effects of the reversion of depression on the sympathovagal balance after telerehabilitation in heart failure patients. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 21: 358–368.
- Ponikowski PP, Chua TP, Francis DP, et al. (2001) Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. *Circulation* 104(19): 2324–2330.
- Pooranfar S, Shakoor E, Shafahi M, et al. (2013) The effect of exercise training on quality and quantity of sleep and lipid profile in renal transplant patients: A randomized clinical trial. *International Journal of Organ Transplantation Medicine* 5(4): 157–165.
- Pooranfar S, Shakoor E, Shafahi M, et al. (2014) The effect of exercise training on quality and quantity of sleep and lipid profile in renal transplant patients: A randomized clinical trial. *International Journal of Organ Transplantation Medicine* 5(4): 157–165.
- Porta A, Tobaldini E, Guzzetti S, et al. (2007) Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. *American Journal of Physiology—Heart and Circulatory Physiology* 293(1): H702–H708.
- Romano G, Simonella R, Falletti E, et al. (2010) Physical training effects in renal transplant recipients. *Clinical Transplantation* 24(4): 510–514.
- Silva DS, Andrade Edos S, Elias RM, et al. (2012) The perception of sleep quality in kidney transplant patients during the first year of transplantation. *Clinics* 67(12): 1365–1371.
- Taso CJ, Lin HS, Lin WL, et al. (2014) The effect of yoga exercise on improving depression, anxiety, and fatigue in women with breast cancer: A randomized controlled trial. *Journal of Nursing Research* 22(3): 155–164.
- Tobaldini E, Nobili L, Strada S, et al. (2013) Heart rate variability in normal and pathological sleep. *Frontiers in Physiology* 16: 294.