

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO EM SAÚDE

Sara Gomes de Souza

Efeito do exercício aeróbio na modulação autonômica cardíaca de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise: revisão sistemática e metanálise

Juiz de Fora
2023

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Gomes de Souza, Sara.

Efeito do treinamento físico aeróbio na modulação autonômica cardíaca de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise : revisão sistemática e metanálise / Sara Gomes de Souza. -- 2023. 56 p. : il.

Orientador: Mateus Camaroti Laterza

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2023.

1. Treinamento físico aeróbio. 2. Hemodiálise. 3. Modulação autonômica cardíaca. I. Camaroti Laterza, Mateus, orient. II. Título.

Sara Gomes de Souza

Efeito do exercício aeróbio na modulação autonômica cardíaca de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise: revisão sistemática e metanálise

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde. Área de concentração: Saúde Brasileira.

Orientador: Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza

Juiz de Fora
2023

Sara Gomes de Souza

Efeito do exercício aeróbio na modulação autonômica cardíaca de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise: revisão sistemática e metanálise

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde. Área de concentração: Saúde Brasileira.

Aprovada em 22 de setembro de 2023

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza -
Orientador Universidade Federal de Juiz de
Fora

Profa. Dra. Diane Michela Nery Henrique
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Pedro Augusto de Carvalho Mira
Centro Universitário Estácio Juiz de Fora

Juiz de Fora, 04/09/2023.



Documento assinado eletronicamente por **Mateus Camaroti Laterza, Chefe de Departamento**, em 22/09/2023, às 19:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Pedro Augusto de Carvalho Mira, Usuário Externo**, em 23/09/2023, às 09:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Diane Michela Nery Henrique, Professor(a)**, em 25/09/2023, às 14:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-UJf (www2.ujf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1450404** e o código CRC **63AA5A28**.

Dedico este trabalho ao meu pai e à minha mãe, sem eles eu nada seria, e aos pacientes da hemodiálise, que me ensinam a viver todos os dias.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que com seu infinito amor me sustentou até aqui.

A minha mãe, meu amor maior, e aos meus irmãos: Samuel, Joyce e Ryan, minha razão de viver.

Ao meu pai (*In memoriam*), meu maior exemplo e inspiração.

A todos os meus amigos, que dão sentido à frase "quem tem um amigo tem tudo", aqui representados pelos principais: Fernanda, Thati, Marcelly, Michelle, Helena, Gabriel e João. Amo vocês.

Ao meu orientador, o Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza, a personificação da palavra "professor". Toda a minha admiração e respeito, muito obrigada por tudo.

Ao Incfex, em especial à Tamiris, que trilhou comigo todo esse caminho, e me estendeu a mão nos piores dias, me proibindo de desistir.

Igor e Gustavo, sem vocês eu jamais teria conseguido.

A todos que me inspiraram ou contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional. Makerley, Antônio Paulo, Daniel Martinez. Todos os meus professores e colegas de trabalho.

Muito obrigada!

“Sei que meu trabalho é uma gota no oceano, mas sem ele o oceano seria menor”.

(Madre Teresa de Calcutá)

RESUMO

Pessoas com doença renal crônica em hemodiálise possuem maior probabilidade de morte, justificada em parte, pela disfunção autonômica cardíaca. Por outro lado, o treinamento físico aeróbio melhora o prognóstico desses pacientes. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do treinamento aeróbio na modulação autonômica cardíaca de pessoas com doença renal crônica em hemodiálise. Foram utilizadas as bases de dados PubMed, MEDLINE, Embase, Web of Science e Cochrane Library. Os estudos selecionados foram aqueles que mensuraram parâmetros de variabilidade da frequência cardíaca antes e após o treinamento físico aeróbio em pessoas com doença renal crônica em hemodiálise. Quatro estudos preencheram os critérios de elegibilidade e três estudos entraram na metanálise, totalizando 185 pacientes, em hemodiálise a mais de 6 anos, sendo 3 sessões por semana com duração de 4 horas cada. Em 3 estudos o treinamento aeróbio foi realizado durante as primeiras duas horas da sessão de hemodiálise, e um estudo realizou o treinamento no período interdialítico. A metanálise mostrou melhora na variabilidade da frequência cardíaca, com aumento da modulação vagal após o treinamento aeróbio em comparação ao grupo sedentário (-0.41 [0.24, 0.59]; $I^2=0.00\%$; $p<0,001$). Concluímos que o treinamento físico aeróbio melhorou a modulação autonômica de pessoas com doença renal crônica que fazem hemodiálise.

Palavras-chave: Hemodiálise. Renal crônico. Sistema nervoso autonômico. Treinamento aeróbio. Variabilidade da frequência cardíaca.

ABSTRACT

People with chronic kidney disease on hemodialysis face higher probability of death, explained in part by cardiac autonomic dysfunction. On the other hand, aerobic training improves the prognosis of these patients. Therefore, the aim of this study was to investigate the effect of the aerobic training on cardiac autonomic modulation in people with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. The databases used were PubMed, MEDLINE, Embase, Web of Science and Cochrane Library. Studies that measured heart rate variability parameters before and after aerobic training in people with chronic kidney disease undergoing hemodialysis were selected. Four studies met the eligibility criteria, and three studies entered the meta-analysis, totaling 185 patients on hemodialysis for more than 6 years, with 3 sessions per week lasting 4 hours each. The aerobic training was performed during the first two hours of the hemodialysis session in 3 studies, and one study performed training during the interdialytic period. The meta-analysis showed improvement in heart rate variability, with increased vagal modulation after aerobic training compared to the sedentary group (-0.41 [0.24, 0.59]; $I^2=0.00\%$; $p<0,001$). We observed that the aerobic training improved the autonomic modulation of people with chronic kidney disease undergoing hemodialysis.

Keywords: Aerobic training. Autonomic nervous system. Chronic kidney. HemodialysisHeart rate variability.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma PRISMA dos estudos selecionados.....	32
Figura 2 - Metanálise da razão LF/HF dos pacientes em hemodiálise que realizaram treinamento físico comparado com os pacientes em hemodiálise sedentários (controle).....	44
Figura 3 - Metanálise capacidade aeróbica dos pacientes em hemodiálise que realizaram treinamento físico comparado com os pacientes em hemodiálise sedentários (controle).....	45
Figura 4 - GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation)	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Escores dos estudos alocados com base nos critérios TESTEX	45
---	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Termos pesquisados nas bases de dados.....	27
Quadro 2 - Características gerais	34
Quadro 3 - Características do treinamento físico	38
Quadro 4 - Metodologia de avaliação da variabilidade da frequência cardíaca.....	41
Quadro 5 - Efeito do treinamento aeróbico na modulação autonômica cardíaca e capacidade aeróbica	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DRC	Doença Renal Crônica
FC	Frequência Cardíaca
HD	Hemodiálise
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Review</i>
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	CONTROLE AUTONÔMICO CARDÍACO EM PESSOAS COM DRC	19
1.2	EXERCÍCIO AERÓBIO, HEMODIÁLISE E CONTROLE AUTONÔMICO CARDÍACO	22
2	OBJETIVO	25
3	HIPÓTESE	26
4	MÉTODO	27
4.1	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	27
4.2	ESTRATÉGIA DE BUSCA	27
4.3	COLETA E ANÁLISE DE DADOS	29
4.3.1	Seleção dos estudos	29
4.3.2	Avaliação do risco de viés dos estudos	30
4.3.3	Certeza da evidência – GRADE	30
4.3.4	Síntese de dados e análise estatística	31
5	RESULTADOS	32
5.1	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	32
5.2	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS	33
5.3	CARACTERÍSTICAS DA INTERVENÇÃO	36
5.4	MENSURAÇÃO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA	40
5.5	EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO NA MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA	42
5.6	METANÁLISE CONTROLE AUTONÔMICO CARDÍACO E TREINAMENTO AERÓBICO	44
5.7	METANÁLISE CAPACIDADE AERÓBIA PÓS-INTERVENÇÃO COM TREINAMENTO AERÓBIO	44
5.8	AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS	45
5.8.1	Análise de certeza da evidência	46
6	DISCUSSÃO	48
7	CONCLUSÃO	51
	REFERÊNCIAS	52

1 INTRODUÇÃO

Os rins são órgãos complexos e vitais para a homeostase do corpo humano. A sobrevivência do organismo depende, em grande parte, das funções e processos executados pelos rins (Wallace, 1998). Os rins realizam a excreção urinária das toxinas urêmicas, regulação do equilíbrio dos fluidos intra e extracelular, estado ácido-base, metabolismo do cálcio e fosfato e eritropoiese. A composição quantitativa e qualitativa da urina é adaptada para manter esses sistemas em equilíbrio (Gueutin, 2012). A atividade renal preservada é capaz de eliminar grandes volumes de líquido pela urina, carreando impurezas como resultado do processo de filtração. São eliminados em média 1,5 litros de líquido por dia em um indivíduo adulto saudável (Gueutin, 2012). Os rins filtram 20% do volume de sangue bombeado pelo coração a cada minuto, o equivalente a 180 litros de fluido por dia, sendo 1% eliminado sob a forma de urina, e o restante reabsorvido pelo organismo (Gueutin, 2012). O plasma é filtrado em torno de 120ml/min, e a urina é então modificada em segmentos sucessivos do néfron. Enquanto o néfron proximal reabsorve de forma maciça água e elementos essenciais como sódio, bicarbonato, aminoácidos e glicose; o néfron distal adapta a composição da urina às necessidades do corpo (Wallace, 1998; Gueutin, 2012).

Por outro lado, doença renal crônica é um termo geral utilizado para alterações que afetam tanto a estrutura quanto a função renal, fazendo com que, em seu estágio mais avançado, o corpo não seja mais capaz de manter o equilíbrio metabólico e hidroeletrolítico (Brasil, 2014). As Diretrizes Internacionais definem a doença renal crônica como patologia caracterizada pela diminuição da função renal, demonstrada pela taxa de filtração glomerular inferior a 60ml/min por 1,73m² de superfície corporal, ou marcadores específicos de lesão renal, ou ambos, por pelo menos três meses de duração (Webster, 2017). Alguns autores propõem modificação na classificação com base no risco ajustado para a mortalidade por todas as causas por taxa de filtração glomerular, e grupos etários com razão albumina/creatinina na urina inferior a 30mg de albumina/grama de creatinina; e 10mg de albumina/grama de creatinina (Cunha *et al.*, 2021; Glasscock, Denic, Rule, 2022).

O início da doença renal crônica pode ser silencioso, as pessoas podem apresentar sintomas como perda de apetite, prurido ou letargia (Webster, 2017). As complicações surgem com a anemia devido à produção ineficiente de eritropoetina, redução dos glóbulos vermelhos e deficiência de ferro e doença mineral óssea devida a falhas no metabolismo de vitamina D, cálcio e fosfato (Webster, 2017). As pessoas com doença renal crônica podem apresentar retenção de líquidos, oligúria, anúria, falta de ar, inchaço, hipertensão, fraqueza, náuseas,

vômitos, coma e confusão mental, gerando maior probabilidade de morte (Brasil, 2014; Webster, 2017).

As doenças renais são a décima terceira causa de morte no mundo (WHO, 2020), responsáveis por 2,4 milhões de mortes por ano, com taxa crescente de mortalidade. Considerada como um problema global de saúde pública, a doença renal afeta cerca de 850 milhões de pessoas, decorrente de várias causas (BVS, 2020). Especificamente para a doença renal crônica, a taxa global de mortalidade aumentou 41,5% entre 1990 e 2017, alcançando o número de 1,2 milhão de mortes em 2017 (BVS, 2020). A doença resultou em 35,8 milhões DALYs (número de anos perdidos devido à problemas de saúde) em 2017; 1,4 milhões de mortes relacionadas a doenças cardiovasculares, e 25,3 milhões DALYs de doenças cardiovasculares foram atribuídas ao nível de comprometimento da função renal (Bikbov, 2017). No Brasil, estima-se que haja mais de 10 milhões de pessoas com Doença Renal Crônica (BVS, 2020).

Muitos fatores estão associados à perda da função renal e sua respectiva progressão. Pessoas com diabetes tipo 1 ou 2, hipertensão arterial sistêmica, idade maior que sessenta anos, obesidade, histórico de doenças do aparelho circulatório, histórico familiar de doença renal crônica, que fazem uso do tabaco e que utilizam algum agente nefrotóxico são consideradas como grupo de risco para o desenvolvimento da doença renal crônica (Brasil, 2014). Um inquérito epidemiológico conduzido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística em parceria com o Ministério da Saúde coletou dados de 60.202 pessoas, encontrando chances maiores de desenvolver doença renal crônica na análise multivariada em pessoas acima de 65 anos (OR = 8,55; IC95% 6,01 - 12,16); que possuem plano de saúde (OR = 1,20; IC95% 1,04 - 1,38); com obesidade autorrelatada (OR = 1,26; IC95% 1,02 - 1,54); que declararam estado de saúde ruim ou muito ruim (OR = 7,07; IC95% 5,81 - 8,60); que fazem uso de tabaco (OR = 1,85; IC95% 1,55 - 2,20); com Hipertensão Arterial Sistêmica (OR = 2,81; IC95% 2,45 - 3,22); com Diabetes (OR = 2,78; IC95% 2,30 - 3,36) ou hipercolesterolemia (OR = 3,07; IC95% 2,65 - 3,56) (Aguilar *et al.*, 2020).

Após o diagnóstico de doença renal crônica, os pacientes são classificados em cinco estágios, conforme a progressão da doença. As pessoas classificadas em estágios de 1 a 4 são consideradas passíveis de tratamento conservador, uma vez que apresentam taxa de filtração glomerular maior ou igual a 15 ml/min/1,73m² (Brasil, 2014). O tratamento conservador consiste em um conjunto de intervenções com a finalidade de controlar as alterações metabólicas e sintomas decorrentes da doença renal crônica a partir do diagnóstico, retardando o máximo possível a progressão da doença e o início da diálise, tais como: dieta adequada para

diminuição da produção de resíduos metabólicos; reposição de ferro e uso de eritropoietina para controle da anemia; reposição de cálcio e vitamina D para corrigir alterações no metabolismo mineral ósseo; uso de diuréticos para manutenção da pressão arterial e controle de edema; correção da acidose metabólica com uso de bicarbonato e medicações para controle da hiperpotassemia (Castro, 2018).

Já as pessoas no estágio 5 são consideradas em estágio final, com taxa de filtração glomerular menor que 15 ml/min/1,73m². Nesse último estágio da doença renal crônica, a atividade renal não é mais suficiente para manter o controle do meio interno, gerando quadro intensamente sintomático e incompatível com a vida. A partir desse momento será necessário recorrer a uma das terapias de substituição renal (Romão Junior, 2004; Brasil, 2014).

Entre os métodos de terapia dialítica, a hemodiálise é a mais utilizada em todo o mundo (Matos, 2009). Segundo o Censo Brasileiro de Diálise havia 148.363 pacientes em diálise no Brasil no ano de 2021, estando 94,2% em hemodiálise (Nerbass, 2021).

A hemodiálise é um procedimento terapêutico que realiza a circulação extracorpórea do sangue para o tratamento da insuficiência renal aguda e crônica, capaz de eliminar toxinas e melhorar a azotemia, regular o volume de líquidos, eletrólitos e anormalidades ácido-básicas características da síndrome urêmica (Melo, 2000). O procedimento é efetuado a partir de acesso venoso que permite a retirada de fluxo elevado de sangue para a máquina, podendo chegar a cerca de 400ml/min, seja ele via cateter duplo lúmen ou pela fístula arteriovenosa. Por meio do uso de linhas fabricadas em pvc atóxico, apirogênico e isento de látex, com calibre adequado, o sangue percorre todo o circuito de maneira segura. O sangue é bombeado de forma mecânica e passa por uma membrana semipermeável, o “dialisador” ou “rim artificial”, que possui grande número de microtubos capilares construídos com material sintético semipermeável, dentro dos quais o sangue flui (Souza, 2013). Dentro dos tubos, porém externamente aos capilares, corre em sentido oposto ao do sangue um líquido cuja composição é cuidadosamente controlada, composta por íons dissolvidos em água tratada especialmente para esse fim. Após atravessar o dialisador, o sangue é devolvido para o corpo. O processo é impulsionado por difusão, depurando solutos relativamente pequenos, tais como eletrólitos e ureia (Santos, 2017). Em geral é realizado três vezes por semana, com doses que variam entre três e quatro horas (Melo, 2000; Souza, 2013; Santos, 2017).

A doença renal crônica constitui um dos principais determinantes de risco para eventos cardiovasculares, sendo considerada como doença renocardiovascular (Brasil, 2014). Em estudo realizado com 54 pacientes, foi utilizado o Escore de Risco de Framingham para analisar a classificação do risco cardiovascular de pessoas com doença renal crônica em hemodiálise,

encontrando predominantemente risco médio e alto (61,10%) (Lopes, 2020) Além dos fatores citados por aumento do risco e progressão de perda da função renal, há outros que também associam a doença renal crônica às doenças cardiovasculares, tais como a taxa de filtração glomerular diminuída, proteinúria, aumento da atividade do sistema renina-angiotensina, aumento da sobrecarga do volume extracelular, metabolismo diminuído de cálcio e fósforo, dislipidemia, anemia, desnutrição, inflamação, infecção, aumento dos fatores trombogênicos, aumento do estresse oxidativo, homocisteína elevada e toxinas urêmicas (Levey *et al.*, 1998). Uma revisão da literatura realizada por força tarefa convocada pela *National Kidney Foundation* (NKF), que reuniu 938 artigos, encontrou nas pessoas em tratamento dialítico prevalência de doença arterial coronariana em aproximadamente 40%, de hipertrofia ventricular esquerda em 75% e insuficiência cardíaca de 40% (Levey *et al.*, 1998). A mortalidade por doença cardiovascular de pessoas em diálise foi estimada em aproximadamente 9% ao ano (Levey *et al.*, 1998).

As doenças cardiovasculares, como doença arterial coronariana, hipertensão arterial, hipertrofia ventricular esquerda e insuficiência cardíaca, são as principais causas de morte em pessoas com doença renal crônica em estágio terminal. Mas, de acordo com as revisões de Meiera (2001) e Reed (2005), a ocorrência de arritmias representa a principal causa de morte súbita nessa população (Meiera, 2001; Reed, 2005).

Uma das possíveis causas das arritmias é o desbalanço autonômico. Assim, estudar o sistema autonômico nas pessoas com Doença Renal Crônica é de extrema importância (Reboredo, 2010).

1.1 CONTROLE AUTONÔMICO CARDÍACO EM PESSOAS COM DRC

O sistema nervoso autônomo efetua a modulação da eletrofisiologia cardíaca (Shen, 2014). O controle autonômico cardíaco envolve a transmissão de impulsos neurais aferentes do coração para os neurônios intrínsecos do coração, gânglios intratorácicos extracardíacos, medula espinhal e tronco cerebral. Estes sinais são processados para regular a saída neural cardiomotora para o coração, pelos nervos simpáticos e parassimpáticos (Goldberger *et al.*, 2019).

O antagonismo dos sistemas simpático e parassimpático são fundamentais para a manutenção da homeostasia. Os controles tônicos e reflexos do sistema nervoso autônomo sobre o sistema cardiovascular ocorrem por meio da liberação de neurotransmissores como a noradrenalina e acetilcolina, capazes de alterar a força de contração das fibras do miocárdio e a

frequência cardíaca e modificando o débito cardíaco. A disfunção autonômica cardíaca acontece quando há desequilíbrio entre os sistemas, condição que pode afetar adversamente a saúde, de forma transitória ou até mesmo com doenças neurodegenerativas progressivas (Angelis, 2004).

A avaliação da atividade autonômica cardíaca pode ser realizada por vários métodos, que monitoram a função simpática e parassimpática. Entre eles está a medida de variabilidade da frequência cardíaca, que estima a modulação vagal tônica da frequência cardíaca pela determinação das variações batimento a batimento. A variabilidade da frequência cardíaca mede o equilíbrio entre mediadores simpáticos (epinefrina e norepinefrina) que aumentam a frequência cardíaca; e mediadores parassimpáticos da frequência cardíaca, influência da acetilcolina, levando à diminuição da frequência cardíaca (Angelis, 2004; Reed, 2005).

A variabilidade da frequência cardíaca é a variação de tempo entre sequências de batimentos cardíacos consecutivos. O período resultante entre dois complexos QRS é denominado intervalo R-R, a medida de variabilidade desses intervalos é chamada variabilidade da frequência cardíaca (VFC). VFC alta indica adaptação normal, mecanismos autonômicos eficientes, enquanto a VFC baixa indica adaptação anormal e insuficiente do sistema nervoso autonômico cardíaco, podendo indicar de forma sensível e antecipada comprometimentos na saúde do indivíduo (Rodrigues *et al.*, 2021).

A avaliação da VFC pode ser feita por métodos lineares, entre eles estão os índices SDNN (desvio padrão dos intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo), SDANN (desvio padrão das médias dos intervalos RR normais, a cada 5 minutos, em um intervalo de tempo) e SDNNi (média do desvio padrão dos intervalos RR normais a cada 5 minutos), que expressam a variabilidade global da FC, e o componente de baixa frequência (LF), que traduz predominantemente a modulação simpática. Já os índices rMMSD (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo), pNN50 (porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms) e componente de alta frequência (HF) traduzem a modulação parassimpática. Assim, a relação LF/HF representa o balanço simpatovagal sobre o coração (Reed, 2005; Rodrigues *et al.*, 2021).

Pessoas com doença renal crônica em hemodiálise atingem maior prevalência de mortalidade por eventos cardiovasculares, por conta de diversos fatores, sendo um deles o desequilíbrio da atividade autonômica, com redução da atividade vagal (parassimpático) (Serravalle *et al.*, 2021). As doenças cardiovasculares e a hipertensão arterial além de serem altamente prevalentes nos pacientes com DRC, afetam a variabilidade da frequência cardíaca.

O sistema nervoso autonômico é influenciado por informações vindas dos barorreceptores, do sistema respiratório, sistema termorregulador e pelos rins, por realizar a regulação hemodinâmica sistêmica pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona, prostaglandinas e cininas renais (Vanderlei *et al.*, 2019). Neste contexto, pacientes com DRC apresentam desequilíbrio na atividade simpátovagal cardíaca (Vanderlei *et al.*, 2019).

Sabe-se que o desequilíbrio simpático/parassimpático está fortemente associado a baixa taxa de filtração glomerular, e as terapias renais substitutivas como a hemodiálise não conseguem normalizar a função autonômica. A uremia crônica também afeta o controle autonômico do sistema cardiovascular, principalmente como resultado de neuropatia urêmica periférica (Di Lullo *et al.*, 2016; Chou *et al.*, 2019; Lai *et al.*, 2020). As toxinas urêmicas e o comprometimento funcional e estrutural das artérias estão relacionados com o prejuízo do sistema parassimpático, levando a diminuição na variabilidade da frequência cardíaca (Rodrigues *et al.*, 2021).

Em um estudo experimental e prospectivo realizado com 23 pessoas, sendo 14 pessoas com doença renal crônica em hemodiálise no grupo DRC e 9 pessoas saudáveis sedentárias no grupo controle, foram observados maiores valores da média da frequência cardíaca do grupo DRC quando comparado ao grupo controle ($83,49 \pm 13,09$ bpm vs. $67,88 \pm 9,43$ bpm, $p=0,006$), e piores ajustes autonômicos da VFC global, demonstrados por menores valores na média dos intervalos RR ($735,82 \pm 121,54$ ms vs. $898,94 \pm 123,58$ ms, $p=0,006$), SDNN ($17,06 \pm 9,81$ ms vs. $28,42 \pm 7,62$ ms, $p=0,005$) e BFab ($129,7 \pm 184,3$ ms vs. $262,31 \pm 168,15$ ms, $p=0,001$) (Rodrigues *et al.*, 2021).

O valor prognóstico das medidas de VFC nos domínios do tempo e da frequência foi avaliado em estudo prognóstico com 120 pacientes em hemodiálise, com tempo médio de acompanhamento de 26 meses e demonstrou que reduções em TI (medida geométrica no domínio do tempo da VFC) e ULF (medida no domínio da frequência da VFC) são preditores significativos de morte cardíaca, e que seu valor preditivo é independente tanto dos riscos cardiovasculares já estabelecidos, quanto de outros riscos conhecidos de morte em pacientes de hemodiálise crônica (Hidekatsu *et al.*, 2003).

Um estudo transversal com 41 pacientes em hemodiálise e 41 controles sem doença renal manifesta, realizou ecocardiografia, holter de 24 horas, teste ergométrico em esteira e análise de sangue, com objetivo de avaliar a capacidade de diferentes parâmetros do teste de esteira, e detectar disfunção autonômica nas pessoas com doença renal crônica em hemodiálise. Os escores de disfunção autonômica foram compostos pelos parâmetros: índice cronotrópico, recuperação da frequência cardíaca no primeiro minuto e SDNN de exercício (um ponto para

cada teste alterado). A probabilidade de disfunção autonômica encontrada nas pessoas em hemodiálise com relação aos controles foi de 29,7 no teste ergométrico e 13,0 no Holter de 24 horas. Em escore utilizado para avaliar a disfunção autonômica, 83% dos pacientes em hemodiálise atingiram pontuação maior ou igual a 2 em contraste com 20% dos controles. A hemodiálise foi associada de forma independente com índice cronotrópico alterado ou pontuação de disfunção autonômica maior ou igual a 2 em todos os modelos testados (OR = 50,1, P = 0,003; e OR = 270,9, P = 0,002) (Carreira et al., 2015).

Uma metanálise reunindo 7 estudos de coorte buscou identificar se a diminuição da variabilidade da frequência cardíaca pode ser considerada como preditor independente de mortalidade em pessoas com doença renal crônica em hemodiálise. A diminuição da VFC foi relacionada a maior mortalidade por todas as causas (HR: 1,63, IC 95%: 1,11–2,39, $p = 0,014$) e cardiovascular (HR: 1,07, IC 95%: 1,00–1,15, $p = 0,045$). A diminuição do SDANN ($p < 0,001$) e da relação LF/HF ($p = 0,001$) foram consideradas preditores de morte por todas as causas. Diminuição das relações SDNN, SDANN e LF/HF foram identificadas como preditores de morte cardiovascular ($p = 0,004$, $p = 0,001$ e $p = 0,002$) (Yang *et al.*, 2020).

Especificamente na modulação autonômica cardíaca, uma revisão mostrou que o treinamento físico, usado como tratamento não farmacológico, desempenha papel importante na melhora do equilíbrio simpatovagal, alterando positivamente o prognóstico de doenças cardiovasculares. Partindo do princípio de que os tratamentos farmacológicos para doença cardiovascular precisam diminuir a hiperatividade do sistema nervoso simpático e aumentar a atividade do sistema nervoso parassimpático, o treinamento físico é recomendação crescente nas diretrizes de doença cardiovascular, como um dos pilares do tratamento, devido ao seu alto potencial terapêutico em melhorar o equilíbrio autonômico cardíaco. De maneira geral, os programas de reabilitação cardíaca incluem treinamento aeróbio de intensidade moderada (Besnier *et al.*, 2017).

1.2 EXERCÍCIO AERÓBIO, HEMODIÁLISE E CONTROLE AUTONÔMICO CARDÍACO

A *National Kidney Foundation* recomenda que a prática regular de exercício físico faça parte do gerenciamento estratégico de pessoas com Doença Renal Crônica, por melhorar os sistemas musculoesquelético e cardiorrespiratório, bem como a qualidade de vida (NKF, 2021). Em uma pesquisa qualitativa descritiva envolvendo 34 pessoas com doença renal crônica em hemodiálise que praticaram exercício físico intradialítico, foi aplicada uma entrevista para analisar a percepção relatada com relação aos benefícios físicos do exercício. A intervenção foi

realizada por dez meses nas duas primeiras horas e consistiu em alongamento, treinamento aeróbico, treinamento contra resistência e relaxamento muscular; com duração de 20 a 45 minutos; e intensidade moderada (6 a 8 na escala de Borg). Os participantes relataram melhora na aptidão física e funcionalidade, sensação de bem-estar, melhora no humor e na autoestima e diminuição de câibras (Vieira, 2023).

Huang *et al.* (2019) realizaram uma metanálise reunindo 20 estudos, com total de 677 pessoas com doença renal crônica em hemodiálise, que realizaram treinamento físico aeróbico ou combinado nos períodos intra ou extradiálitico. Os autores concluíram que o treinamento aeróbico ou combinado realizado por 8 semanas a 12 meses, 3 vezes por semana, será benéfico para as condições físicas do paciente, melhorando a capacidade aeróbia, capacidade de caminhar e qualidade de vida relacionada à saúde (Huang *et al.*, 2019). No estudo de intervenção prospectivo de Torres *et al.* (2020) a rotina de exercícios foi realizada durante a primeira hora da HD, com duração aproximada de 45 a 50 minutos, 3 vezes por semana. Foi observada melhora significativa após 3 meses de treinamento para pessoas com doença renal crônica em hemodiálise, na capacidade funcional, composição corporal e parâmetros lipídicos com diminuição do colesterol, níveis mais baixos de triglicérides séricos, diminuição nos requisitos de ferro e eritropoetina (Torres *et al.*, 2020).

Pei *et al.* (2019) realizaram uma metanálise que reuniu 31 ensaios, totalizando 1305 pessoas com doença renal crônica que realizaram treinamento físico aeróbico. O programa de treinamento aeróbico mais utilizado foi com uso de intensidade moderada, frequência de três vezes por semana, e duração de 30 minutos, com três meses de acompanhamento. Foi observado aumento na função cardiorrespiratória e duração do exercício, e melhora nos níveis de HDL-C e qualidade de vida (Pei *et al.*, 2019).

No estudo de Reboredo *et al.* (2010) foram avaliados 14 pacientes no início e após 12 semanas de alongamento (fase controle) e ao final de 12 semanas de exercício aeróbico realizado durante as sessões de hemodiálise (fase intervenção). Na fase controle os pacientes realizaram teste de caminhada de 6 minutos, teste de monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas, responderam ao questionário SF-36 e coletaram amostras de sangue. Foram então submetidos a placebo ou protocolo que consistiu em 10 minutos de alongamento dos membros inferiores por sessão de HD, sendo orientados a não realizarem outro tipo regular de exercício. Na fase de intervenção foi realizado treinamento físico aeróbico 3 vezes por semana, nas duas primeiras horas de HD, que consistiu em fase de aquecimento (10 minutos de alongamento de membros inferiores e 5 minutos de exercício aeróbico em cicloergômetro com baixa carga e rotação); fase de condicionamento (30 minutos de exercício aeróbico com intensidade entre 11

e 13 da escala de Borg); e fase resfriamento (1 a 3 minutos com baixa carga e rotação, e 10 minutos de alongamento de membros inferiores). O treinamento aeróbio aumentou o desempenho físico, funcionamento social e saúde mental, além de reduzir os níveis pressóricos e melhorar o controle da anemia e a qualidade de vida (Reboredo *et al.*, 2010).

Um estudo multicêntrico com mais de 20000 pacientes em hemodiálise de diversos países concluiu que o risco de morte reduziu significativamente em pacientes que praticam exercícios uma vez por semana, diminuindo ainda mais ao aumentar a frequência deles (Tentori *et al.*, 2010). Foram realizados ajustes para análise de dados demográficos e comorbidades, mas a relação inversa entre exercício e mortalidade permaneceu significativa em todos os níveis de ajuste. O exercício ainda foi inversamente associado ao relato de limitações nas atividades físicas diárias, dor corporal intensa, falta de apetite e afeto negativo (Tentori *et al.*, 2010).

Para a população geral, estudos descrevem que a prática regular de exercício aeróbio promove melhora da modulação autonômica (Tseng *et al.*, 2020). Uma revisão de Fiuza-Luces *et al.*, (2018) concluiu que o treinamento físico pode ter efeitos antiaterogênicos na vasculatura, reduzir o risco de arritmias com a melhora do controle autonômico e fornecer proteção cardíaca contra lesão de isquemia-reperusão. Descreve também como o treinamento físico promove um ambiente anti-inflamatório (com a liberação de miocinas), estimula a regeneração miocárdica e diminui a perda de massa muscular relativa à idade (Fiuza-Luces *et al.*, 2018).

A prática regular de exercício aeróbico tem apresentado redução significativa da perda de capacidade funcional em pessoas com doença renal crônica em hemodiálise. A prática de exercício bem desenvolvida pode trazer grandes benefícios, tanto para indivíduos saudáveis, quanto no processo de prevenção e reabilitação de doenças, por fortalecer o sistema musculoesquelético e cardiorrespiratório, além de melhorar a qualidade de vida, inclusive em pessoas com doença renal crônica (Morais, 2019).

Desta forma, partindo do pressuposto que o treinamento físico melhora as condições clínicas dos pacientes com doença renal crônica em tratamento de hemodiálise, é possível pensar que essa intervenção melhora a modulação autonômica cardíaca desses pacientes. Não foi encontrada na literatura outra metanálise que respondesse tal lacuna do conhecimento.

2 OBJETIVO

Este trabalho tem por objetivo realizar um estudo de revisão sistemática e metanálise sobre o efeito do treinamento aeróbio na modulação autonômica cardíaca de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise.

3 HIPÓTESE

O treinamento aeróbio é capaz de melhorar a modulação autonômica cardíaca de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise.

4 MÉTODO

O estudo foi elaborado seguindo as recomendações do *The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement 2020* (PAGE MJ et al., 2021), sendo registrado no *International Prospective Register of Systematic Review (PROSPERO)* (CHIEN et al., 2012) com o número CRD42022341121. A partir dos trabalhos selecionados, foram realizadas metanálises, com certeza da evidência dos achados avaliada pela ferramenta GRADEpro.

4.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos estudos randomizados, publicados na língua inglesa, espanhola ou portuguesa. A amostra foi composta por homens e/ou mulheres, adultos, com doença renal crônica em hemodiálise e que realizaram treinamento físico aeróbio. Foram excluídos estudos apresentados como resumo, conferência, congresso, seminário e/ou carta ao editor.

4.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

As buscas foram realizadas de acordo com a estratégia PICOS, onde P= pessoas com doença renal crônica em hemodiálise; I= treinamento físico aeróbio; C= pessoas com doença renal crônica em hemodiálise que não realizaram o treinamento físico; O= variabilidade da frequência cardíaca; e S= estudos controlados e randomizados.

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, MEDLINE, Embase, *Web of Science* e *Cochrane Library*. As palavras chaves utilizadas na busca foram: “renal insufficiency, chronic”, “hemodialyses”, “exercise” e “heart rate variability”. Os termos de busca foram usados em texto Word, conforme *apresenta o Quadro 1*.

Quadro 1 - Termos pesquisados nas bases de dados

Base de Dados	Termos de pesquisa nos bancos de dados
MEDLINE/PubMed (via National Library of Medicine)	((((((((Renal Insufficiency, Chronic) OR (Chronic Renal Insufficiencies)) OR (Chronic Renal Insufficiency)) OR (Chronic Kidney Diseases)) OR (Renal Dialyses)) OR (Hemodialysis)) OR (Hemodialyses)) AND ((((((((((Exercises) OR (Physical Activity))

	<i>OR (Exercise, Aerobic)) OR (Aerobic Exercise)) OR (Aerobic Exercises)) OR (Exercises, Aerobic)) OR (Exercise Training)) OR (Exercise Trainings)) OR (Training, Exercise)) OR (Trainings, Exercise))) AND ((Heart rate variability) OR (autonomic nervous system))</i>
Web of Science - Coleção Principal (Clarivate Analytics)	<i>((ALL=(Renal Insufficiency, Chronic OR Chronic Renal Insufficiencies OR Chronic Renal Insufficiency OR Chronic Kidney Diseases OR Renal Dialyses OR Hemodialysis OR Hemodialyses)) AND ALL=(Exercises OR Physical Activity OR Exercise, Aerobic OR Aerobic Exercise OR Aerobic Exercises OR Exercises, Aerobic OR Exercise Training OR Exercise Trainings OR Training, Exercise OR Trainings, Exercise)) AND ALL=(Heart rate variability OR autonomic nervous system) Filtrado por: Tipo de documentos: artigos</i>
MEDLINE 1946 to Present with Weekly Update (Ovid)	<i>exp Renal Insufficiency, Chronic/ OR Chronic Renal Insufficiencies.mp. OR Chronic Renal Insufficiency.mp. OR Chronic Kidney Diseases.mp. OR exp Renal Dialysis/ OR Hemodialysis.mp. OR Hemodialyses.mp. AND Exercises.mp. or exp Exercise/ OR Physical Activity.mp. OR Exercise, Aerobic.mp. OR Aerobic Exercise.mp. OR Aerobic Exercises.mp. OR Exercises, Aerobic.mp. OR Exercise Training.mp. OR Exercise Trainings.mp. OR Training, Exercise.mp. AND Heart rate variability.mp. OR autonomic nervous system.mp. or exp Autonomic Nervous System/</i>
Biblioteca Virtual em Saúde: BVS (BIREME) - Portal Regional	<i>Chronic Renal Insufficiency OR Hemodialysis AND Exercises OR Physical Activity OR Aerobic Exercise OR Exercise Training AND heart rate variability OR autonomic nervous system</i>
EMBASE (Elsevier)	<i>('renal insufficiency, chronic' OR 'chronic renal insufficiencies' OR 'chronic renal insufficiency' OR 'chronic kidney diseases' OR 'renal dialyses' OR 'hemodialysis'/exp OR hemodialyses) AND ('exercise'/exp OR 'exercise' OR 'exercise capacity' OR 'exercise performance' OR 'fitness training' OR 'fitness workout' OR 'physical</i>

	<i>conditioning, human' OR 'physical exercise' OR 'physical exertion' OR 'physical work-out' OR 'physical workout' OR 'physical activity'/exp OR 'activity, physical' OR 'physical activity' OR 'aerobic exercise'/exp OR 'aerobic exercise' OR 'aerobics' OR 'aerobics exercise' OR 'exercise, aerobic' OR 'exercise training') AND ('heart rate variability'/exp OR 'heart rate variability' OR 'variability, heart rate' OR 'autonomic nervous system'/exp OR 'automatic nerve system' OR 'automatic nervous system' OR 'autonomic nerve system' OR 'autonomic nervous system' OR 'autonomic system' OR 'autonomous nerve system' OR 'autonomous nervous system' OR 'autonomous neurosystem' OR 'involuntary nervous system' OR 'neuro-autonomic system' OR 'neuroautonomic system' OR 'systema nervosum autonomicum')</i>
Cochrane Library	<i>Renal Insufficiency, Chronic OR Chronic Renal Insufficiencies OR Chronic Renal Insufficiency OR Chronic Kidney Diseases OR Renal Dialyses OR Hemodialysis OR Hemodialyses AND exercises OR Physical Activity OR Exercise Training OR Aerobic Exercises AND heart rate variability OR autonomic nervous system</i> <i>Filtrado por: Tipo de documentos: artigos</i>

Fonte: elaborado pela autora (2023).

4.3 COLETA E ANÁLISE DE DADOS

4.3.1 Seleção dos estudos

Após a realização das buscas, duas pesquisadoras (SS e TSF) conduziram a triagem dos estudos com estratégia útil no software gerenciador de referências Mendeley Desktop Software (V-1.17.10) e os artigos duplicados foram removidos. Em seguida, foi realizada triagem por títulos e resumos. Logo após, as mesmas pesquisadoras seguiram com a leitura de texto completo para possível inclusão na revisão, de acordo com os critérios de elegibilidade. A avaliação final foi realizada pelo terceiro pesquisador (MCL). Foi utilizado o software Rayyan para a análise pareada e cega dos pesquisadores.

4.3.2 Avaliação do risco de viés dos estudos

Para avaliação da qualidade dos estudos foi usada a escala *Tool for the Assessment of Study Quality and Reporting in Exercise* (TESTEX) (Smart *et al.*, 2015). Essa escala é específica para avaliação de estudos com exercício físico. Foi projetada para que especialistas em exercício avaliem a qualidade do relatório de estudos de treinamento físico (Smart *et al.*, 2015). O TESTEX é composto de 12 critérios, com pontuação máxima de 15 pontos, distribuídos em 5 pontos para a qualidade do estudo e 10 pontos para o relatório. O estudo de qualidade menor que 10 pontos foi considerado de baixa qualidade. E, o estudo com pontuação maior ou igual a 10 pontos foi considerado de qualidade metodológica. Essa etapa, também foi realizada pelas pesquisadoras (SS e TSF) de forma independente e qualquer discordância foi chamado o terceiro pesquisador (MCL).

A pontuação ocorre seguindo os seguintes parâmetros: 1= critério de elegibilidade específico; 2= tipo de randomização especificada; 3= alocação ocultada; 4= grupos similares no *baseline*; 5= os avaliadores foram cegados (pelo menos em um resultado principal); 6= resultados avaliados em 85% dos participantes (6a= 1 ponto se concluíram mais de 85%; 6b= 1 ponto se os eventos adversos foram relatados; 6c= 1 ponto se for relatado atendimento ao exercício); 7= análise estatística por intenção de tratamento; 8= comparação estatística entre os grupos foi relatada (8a= 1 ponto se comparações entre grupos foram relatadas para a variável de desfecho primário de interesse; 8b= 1 ponto se comparações estatísticas entre grupos foram relatadas para pelo menos uma medida secundária); 9= medidas pontuais e medidas de variabilidade para todas as medidas de resultado que foram relatadas; 10= monitoramento da atividade no grupo-controle; 11= a intensidade relativa ao exercício permaneceu constante; 12= o volume do exercício e o gasto de energia foram relatados.(Smart *et al.*, 2015).

4.3.3 Certeza da evidência – GRADE

A certeza da evidência foi avaliada pelo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (Balslem *et al.*, 2011). O GRADE sugere a classificação da certeza da evidência da revisão sistemática. Os seguintes tópicos foram avaliados: risco de viés dos estudos incluídos; inconsistência dos resultados (heterogeneidade não explicada); evidência indireta; imprecisão; e viés de publicação.

A certeza da evidência foi estabelecida de acordo com a gravidade de cada domínio. Quando o problema do domínio era grave, foi realizado o *downgrade*. Quando muito grave,

dois *downgrades*. Quando não era grave, não foi realizado o rebaixamento da certeza da evidência. Desse modo, cada desfecho recebeu as seguintes classificações: “muito baixa certeza da evidência”, “baixa certeza da evidência”, “moderada certeza da evidência” e “alta certeza da evidência” (Schünemann *et al.*, 2008).

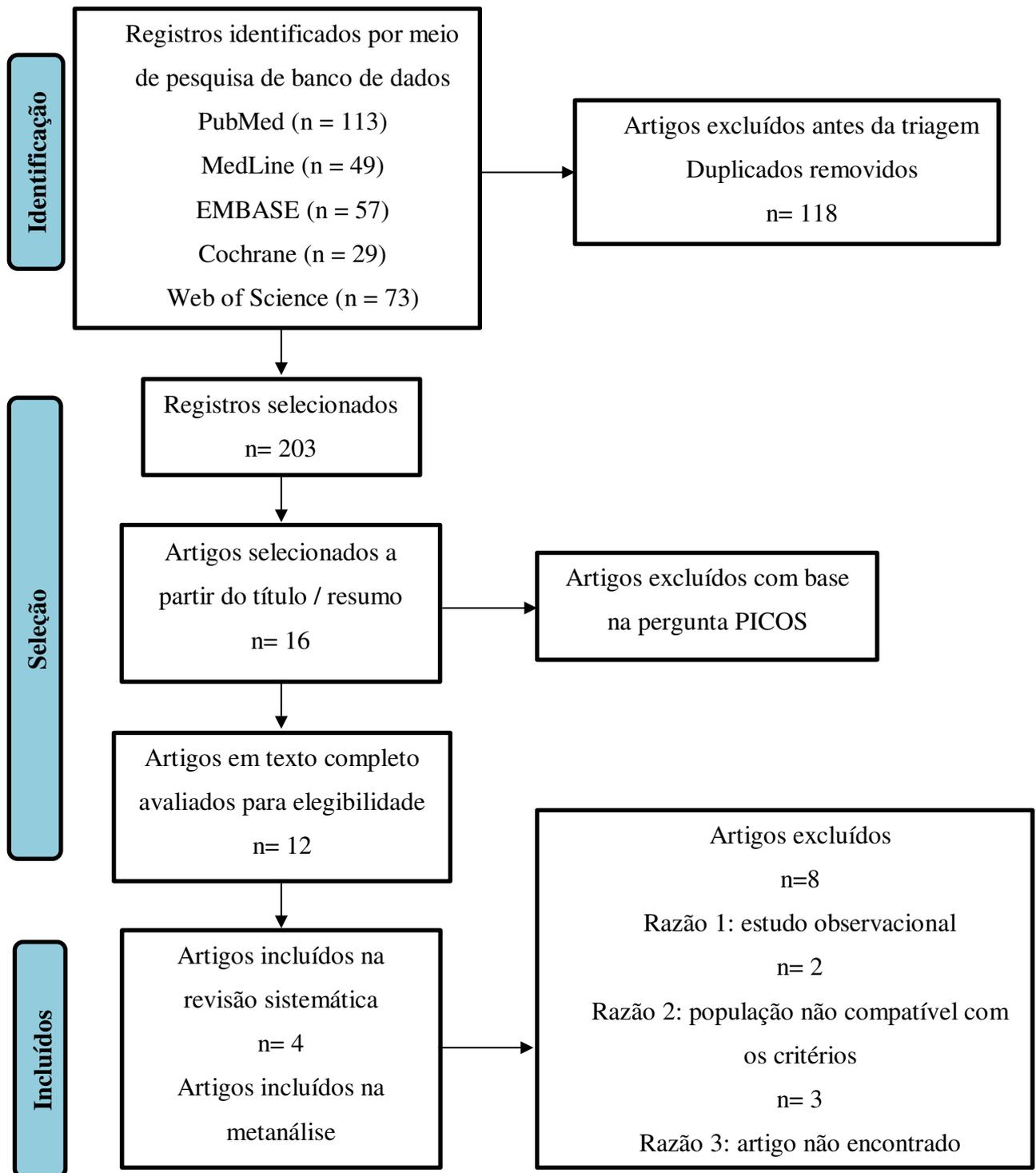
4.3.4 Síntese de dados e análise estatística

Para a análise estatística foram extraídos a média, desvio padrão e tamanho da amostra dos grupos de intervenção e de comparação. A meta-análise foi conduzida utilizando o modelo de efeitos aleatórios, pelo método de DerSimonian e Laird (1986). As medidas de efeitos foram expressas como diferença de médias (MD) e com intervalo de confiança de 95%. A heterogeneidade entre os estudos foi analisada pelo teste Q de Cochran e I^2 . Resultados de I^2 com até 25% foram considerados de baixa heterogeneidade, em torno de 50% moderada e acima de 75% alta heterogeneidade. A meta-análise foi realizada usando o software Stata 17.0 (STATA Corp., College Station, TX, EUA). Foi considerado efeito significativo o valor de p menor ou igual a 0,05.

5 RESULTADOS

5.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Figura 1 - Fluxograma PRISMA dos estudos selecionados



Fonte: Elaborado pela autora (2023).

A estratégia de busca identificou 321 artigos para análise inicial. Desses, 118 foram identificados como duplicados. Após a triagem dos títulos e resumos, foram selecionados 12 artigos para leitura do texto na íntegra e 8 não atenderam aos critérios de elegibilidade. Quatro estudos foram elegíveis e, conseqüentemente, entraram para a revisão sistemática e, destes, 3 estudos para a metanálise, por apresentarem dados homogêneos entre si, que poderiam ser comparados.

5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

O Quadro 2 apresenta as características amostrais dos estudos. Dos 4 estudos incluídos, 1 foi realizado no Brasil (Reboredo et al., 2010), os demais foram realizados na Grécia (Deligiannis, Kouidi, Tourkantonis, 1999; Kouidi, Grekas, Deligiannis, 2009; Kouidi, 2010). Todos os estudos foram com homens e mulheres com doença renal crônica (n=185), e tratamento de hemodiálise realizado em 3 sessões por semana com duração de 4 horas cada. Estudo de Deligiannis e colaboradores (1999), avaliaram pacientes em tratamento de hemodiálise, e controles não urêmicos. Após uma avaliação inicial dos pacientes em hemodiálise, foram formados três grupos: Grupo A, pessoas com doença renal crônica em hemodiálise que realizaram treinamento físico aeróbio; Grupo B, pacientes em hemodiálise que não realizaram o treinamento físico aeróbio e Grupo C, voluntários não urêmicos e que não realizaram o treinamento físico aeróbio. Estudos de Kouidi e colaboradores (2009 e 2010) e estudo de Reboredo e colaboradores (2010), dividiram a amostra em dois grupos; grupo composto por pessoas em tratamento de hemodiálise e que realizaram o treinamento físico aeróbio e grupo composto por pessoas em tratamento de hemodiálise que não realizaram o treinamento físico aeróbio.

Quadro 2 - Características gerais

Autor (Ano)	País	Grupos (n, sexo)	Idade (anos)	VO₂ pico (ml/kg/min)	Tempo de HD (anos)	Frequência da HD (semanas)	Duração da HD (horas)	Doenças Pré Existentes
Deligiannis (1999)	Grécia	Grupo A1: 30 (17, ♂/13, ♀) Grupo B1: 30 (15, ♂/15, ♀) Grupo C1: 30 (16, ♂/14, ♀)	Grupo A1: 48 ± 12 Grupo B1: 48 ± 11 Grupo C1: 49 ± 11	Grupo A1: 17 ± 6 Grupo B1: 16 ± 4 Grupo C1: 42 ± 9	Grupo A1: 6.3 ± 3.0 Grupo B1: 6.2 ± 3.6 Grupo C1: não se aplica	Grupo A1: 3 Grupo B1: 3 Grupo C1: não se aplica	Grupo A1: 4 Grupo B1: 4 Grupo C1: não se aplica	Hipertensão Arterial (Grupo A1: 20 pacientes Grupo B1: 19) Doença arterial coronariana (Grupo A1: 3 Grupo B1: 4) Neuropatia periférica “urêmica” (Grupo A1: 22 Grupo B1: 20)
Kouidi (2009)	Grécia	GTF: 30 (18, ♂/12, ♀) GC: 29 (16, ♂/13, ♀)	GTF: 54.6 ± 8.9 GC: 53.2 ± 6.1	GTF: 16.4 ± 5.4 GC: 16.7 ± 4.3	GTF: 6.3 ± 3.7 GC: 6.2 ± 3.9	GTF: 3 GC: 3	GTF: 4 GC: 4	Hipertensão arterial (GTF:22; GC:20) Doença arterial coronariana (GTF:3; GC:4) Falha crônica do coração (GTF:9; GC:8)

Kouidi (2010)	Grécia	Grupo A2: 24 (14, ♂/10, ♀) Grupo B2: 20 (12, ♂/8, ♀)	Grupo A2: 46.3 ± 11.2 Grupo B2: 45.8 ± 10.9	Grupo A2: 16.8 ± 5.25 Grupo B2: 15.66 ± 4.1	Grupo A2: 6.1 ± 4.6 Grupo B2: 6.3 ± 4.9	Grupo A2: 3 Grupo B2: 3	Grupo A2: 4 Grupo B2: 4	Hipertensão arterial
Reboredo (2010)	Brasil	GTF: 11 (4, ♂/7, ♀) GC: 11 (4, ♂/7, ♀)	GTF: 49.6 ± 10.6 GC: 43.5 ± 12.8	----	----	GTF: 3 GC: 3	GTF: 4 GC: 4	Glomerulonefrite crônica (GTF:5; GC:7) Hipertensão arterial (GTF:2; GC:1) Síndrome hemolítica urêmica (GTF:1; GC:0) Uropatia obstrutiva (GTF:0; GC:1) Lúpus eritematoso sistêmico (GTF:0; GC:2)

Grupo A1= Grupo Treinamento Físico; Grupo B1= Grupo Sedentário; Grupo C1= Grupo Controles não urêmicos; GTF= Grupo Treinamento Físico; GC= Grupo Controle; Grupo A2= Grupo Treinamento Físico; Grupo B2= Grupo Destreinado; HD= Hemodiálise.

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

5.3 CARACTERÍSTICAS DA INTERVENÇÃO

O Quadro 3 descreve o modelo de treinamento físico aeróbio aplicado nos estudos. No estudo de Deligiannis e colaboradores (1999), a realização das sessões de exercício físico foram nos dias sem hemodiálise, supervisionado por um médico, um fisiologista do exercício e um instrutor de educação física. O tempo de intervenção foi de 6 meses, sendo realizada de 3 a 4 sessões por semana, com duração de 90 minutos cada sessão. A intensidade do esforço foi de 60% a 70% da frequência cardíaca máxima atingida durante o teste inicial de consumo máximo de oxigênio (VO_2max). A sessão de exercício físico foi dividida em 4 partes. A primeira e a última foram de aquecimento e desaquecimento, respectivamente, com exercício aeróbio em bicicleta ou caminhada, com duração de 10 minutos. A parte principal durou 50 minutos e foram realizados exercícios aeróbios como, calistenia, step, natação ou jogos de bola e após essa parte, durante 20 minutos, exercícios de alongamentos e de resistência com baixo peso. Houve ajuste periódico para estimular o aumento gradual do desempenho físico dos pacientes. Estudo de Kouidi e colaboradores (2009), a sessão de exercício físico foi realizada durante as primeiras 2 horas do tratamento de hemodiálise, de forma supervisionada. O treinamento físico foi realizado 3 vezes na semana, durante 90 minutos, com intensidade entre 60% e 70% da frequência cardíaca máxima atingida durante o teste de esforço máximo realizado na fase inicial da pesquisa. A intervenção foi realizada durante 10 meses. A sessão de exercício começou com 10 minutos de aquecimento, depois 40 minutos de ciclismo ativo com aparelhos específicos que foram ajustados ao leito de cada paciente. Logo após, 30 minutos de exercícios de resistência e flexibilidade na posição sentada ou em decúbito dorsal e a sessão foi finalizada com 10 minutos de desaquecimento. No outro estudo dos mesmos autores, os pacientes também realizaram exercício físico durante as primeiras 2 horas do tratamento de hemodiálise, de forma supervisionada, 3 vezes na semana, entretanto, o tempo da sessão de exercício físico foi entre 60 e 90 minutos. A intensidade foi monitorada pela classificação do nível de esforço utilizando a escala de *Borg Rating of Perceived Exertion* (RPE) e a duração do treinamento físico foi de 12 meses. A sessão de exercício iniciou com aquecimento de 5 minutos, seguidos de 30 a 60 minutos de ciclismo ativo com aparelhos específicos que eram ajustados ao leito de cada paciente, seguido de exercícios de fortalecimento e 5 minutos finais de desaquecimento. Por último, no estudo de Reboredo e colaboradores (2010), os pacientes também realizaram a sessão de exercício físico nas 2 primeiras horas da hemodiálise, com duração de 60 minutos. Nesse protocolo foram realizadas 3 sessões por semana, ao longo de 3 meses. A sessão de exercício físico iniciou com 10 minutos de alongamento dos membros inferiores, fase de aquecimento,

seguidos de 5 minutos de atividade aeróbia com menor carga e com baixa rotação em cicloergômetro eletromagnético horizontal, a parte principal foi exercício aeróbio durante 35 minutos e 3 minutos finais de resfriamento. A intensidade do exercício foi determinada pela escala modificada de *Borg*, na qual os pacientes teriam que permanecer entre os números quatro e seis.

Quadro 3 - Características do treinamento físico

Estudos	Dias do Exercício	Tempo Interv. (meses)	Volume Semanal	Volume da Sessão (minutos)	Exercícios	Intensidade
Deligiannis (1999)	Nos dias sem HD	6 meses	3 a 4 vezes	90 min.	10': Aquecimento (bicicleta ou caminhada); 50': Exercícios aeróbicos (calistenia, step, natação ou jogos de bola); 20': Alongamento e resistência de baixo peso 10': Desaquecimento (ciclismo e/ou caminhada)	60% a 70% da frequência cardíaca máxima atingida durante o teste inicial de consumo máximo de oxigênio (VO2max).
Kouidi (2009)	Durante as primeiras 2h do tratamento de HD	10 meses	3 vezes	90 min.	10': Aquecimento; 40': Ciclismo ativo (aumentada gradualmente ao longo do tempo); 30': Exercícios de fortalecimento e flexibilidade (na posição sentada ou em decúbito dorsal); 10': Desaquecimento	60% a 70% da frequência cardíaca máxima atingida durante o teste de esforço máximo inicial.

Kouidi (2010)	Durante as primeiras 2h do tratamento de HD	12 meses	3 vezes	60 a 90 min.	5': Aquecimento; 30' a 60': Ciclismo ativo; 20': Exercícios de fortalecimento; 5': Desaquecimento	Monitorada pela classificação do nível de esforço utilizando a escala de <i>Borg Rating of Perceived Exertion</i> (RPE).
Reboredo (2010)	Durante as primeiras 2h do tratamento de HD	3 meses	3 vezes	60 min.	10': Aquecimento (alongamentos); 5': Atividade aeróbica com a menor carga e com baixa rotação; 35': Exercício aeróbico; 3': Resfriamento	Determinada pela escala modificada de <i>Borg</i> , na qual os pacientes teriam que permanecer entre quatro e seis.

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

5.4 MENSURAÇÃO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

Todos os estudos apresentavam medidas de VFC a longo prazo (24h) por meio de eletrocardiograma Holter. A análise foi realizada no período da rotina normal do paciente, em um dia sem hemodiálise. Quanto a avaliação da VFC, 3 estudos analisaram os intervalos R-R no domínio do tempo e domínio da frequência: SDNN (msec), pNN50, LF (msec²), HF (msec²), LF/HF, rMSSD (ms) e média dos intervalos RR; e um estudo avaliou o índice apenas no domínio do tempo: SDNN (ms) e média dos intervalos RR)(Quadro 4).

Quadro 4 - Metodologia de avaliação da variabilidade da frequência cardíaca

Estudos	Registros dos intervalos R-R	Duração do sinal	Domínios avaliados	Índices avaliados
Deligiannis, A. (1999)	Eletrocardiograma Holter 24h (Micro AM, Kontron Instruments, Watford, Reino Unido)	Longo prazo (durante sua rotina diária normal, em um dia sem hemodiálise)	Análise espectral domínio do tempo e domínio da frequência	SDNN (ms), média do intervalo RR (ms)
Kouidi, E. J. (2009)	Eletrocardiograma Holter 24h (modelo GBI-3S; Galix Biomedical Instrumentation Inc, Miami Beach, FL)	Longo prazo (durante sua rotina diária normal, em um dia sem hemodiálise)	Análise espectral domínio do tempo e domínio da frequência	SDNN (ms), média do intervalo RR (ms), LF/HF
Kouidi, E. (2010)	Eletrocardiograma Holter 24h (GBI-3S; Galix Biomedical Instrumentation Inc., Miami Beach, Florida, USA)	Longo prazo (durante sua rotina diária normal, em um dia sem hemodiálise)	Análise espectral domínio do tempo e domínio da frequência	SDNN (ms), rMSSD (ms), pNN50 (ms), LF/HF
Reboredo, M. (2010)	Eletrocardiograma Holter 24h (DMS 300-7, Compact Flash Card Holter Recorder, DMS, Nevada, EUA)	Longo prazo (durante sua rotina diária normal, em um dia sem hemodiálise)	Análise espectral domínio do tempo e domínio da frequência	SDNN (ms), rMSSD (ms), pNN50 (%), LF (ms ²), HF (ms ²), LF/HF

VFC= Variabilidade da Frequência Cardíaca; SDNN= média dos desvios-padrão dos iNN a cada cinco minutos; rMSSD = a raiz média quadrática das diferenças dos iNN sucessivos); pNN50= percentagem dos iNN sucessivos com diferença de duração superior a 50 ms; LF= banda de baixa frequência, compreendida entre 0,04 e 0,15 Hz; HF= banda de alta frequência, compreendida entre 0,15 e 0,40 Hz; LF/HF= razão entre a banda de baixa frequência e alta frequência.

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

5.5 EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO NA MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA

O Quadro 5Quadro 4 apresenta os efeitos do treinamento físico na modulação autonômica cardíaca. No estudo de Deligiannis (1999), comparando o momento pós-intervenção com o momento pré-intervenção foi encontrada melhora significativa na VFC e SDNN do grupo A1 (grupo treinamento físico), enquanto no grupo B1 (grupo controle) não houve mudança significativa. A média dos intervalos RR não foi alterada significativamente nos dois grupos. No estudo de Kouidi et al. (2009) SDNN e LF/HF apresentaram melhora no GTF (grupo treinamento físico) e piora no GC (grupo controle), ao comparar o momento pós-intervenção com o momento pré-intervenção, e a média dos intervalos RR se manteve nos dois grupos. Em outro estudo dos mesmos autores, SDNN e rMSSD apresentaram melhora no grupo A2 (grupo treinamento físico) e não houve efeito significativo no grupo B2 (grupo controle), Pnn50 e LF/HF apresentaram melhora no grupo A2 e piora no grupo B2, comparando os momentos pós e pré-intervenção. No estudo de Reboredo (2010) não foram encontradas diferenças entre os grupos em nenhuma das variáveis analisadas ao comparar os momentos pós-intervenção e pré-intervenção.

A efetividade do treinamento físico aeróbio foi comprovada pela melhora significativa do VO₂ pico nos grupos experimentais dos estudos Kouidi *et al.*, (2009); Kouidi *et al.*, (2010) e Deligiannis *et al.*, (2010).

Quadro 5 - Efeito do treinamento aeróbico na modulação autonômica cardíaca e capacidade aeróbica

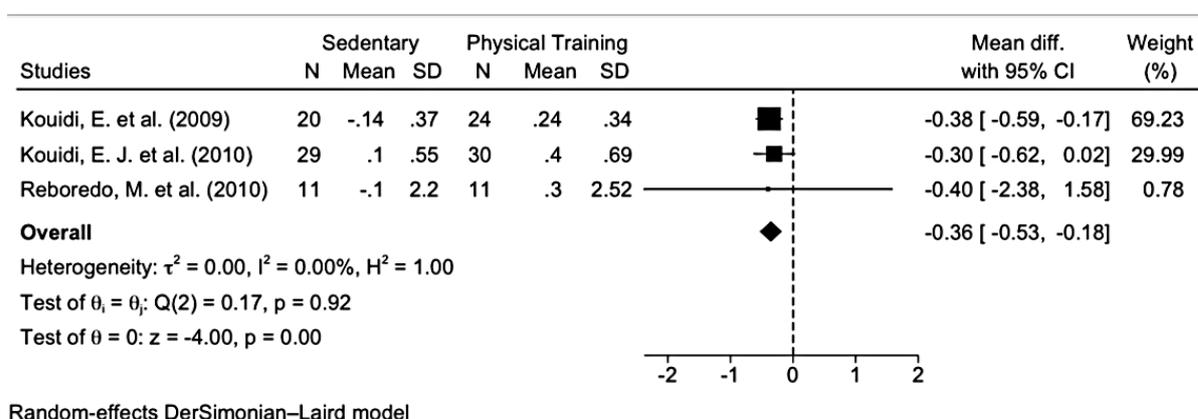
Estudos	VFC	Média Intervalos RR	SDNN	rMSSD	pNN50	LF	HF	LF/HF	VO2 pico (ml/kg per min)
Deligiannis (1999)	↑ Grupo A1 ↔ Grupo B1	↔ Grupo A1 ↔ Grupo B1	↑ Grupo A1 ↔ Grupo B1	----	----	----	----	----	↑ Grupo A1 ↔ Grupo B1
Kouidi (2009)	----	↔ GTF ↔ GC	↑ GTF ↓ GC	----	----	----	----	↑ GTF ↓ GC	↑ GTF ↔ GC
Kouidi (2009)	----	----	↑ Grupo A2 ↔ Grupo B2	↑ Grupo A2 ↔ Grupo B2	↑ Grupo A2 ↓ Grupo B2	----	----	↑ Grupo A2 ↓ Grupo B2	↑ Grupo A2 ↔ Grupo B2
Reboredo (2010)	----	----	↔ GTF ↔ GC	↔ GTF ↔ GC	↔ GTF ↔ GC	↔ GTF ↔ GC	↔ GTF ↔ GC	↔ GTF ↔ GC	----

Grupo A1= Grupo Treinamento Físico; Grupo B1= Grupo Sedentário; GTF= Grupo Treinamento Físico; GC= Grupo Controle; Grupo A2= Grupo Treinamento Físico; Grupo B2= Grupo Destreinado; VFC= Variabilidade da Frequência Cardíaca; SDNN= média dos desvios-padrão dos iNN a cada cinco minutos; rMSSD = a raiz média quadrática das diferenças dos iNN sucessivos); pNN50= porcentagem dos iNN sucessivos com diferença de duração superior a 50 ms; LF= banda de baixa frequência, compreendida entre 0,04 e 0,15 Hz; HF= banda de alta frequência, compreendida entre 0,15 e 0,40 Hz; LF/HF= razão entre a banda de baixa frequência e alta frequência; VO2 pico= volume de oxigênio pico.
Fonte: Elaborado pela autora (2023).

5.6 METANÁLISE CONTROLE AUTÔNOMICO CARDÍACO E TREINAMENTO AERÓBICO

Baseado nos 3 estudos selecionados, o treinamento físico aeróbio diminuiu significativamente a razão LF/HF [MD] -0,36, [95% IC = -0,53 até -0,18]. A análise da certeza foi classificada como baixa (Figura 4), porém com baixa heterogeneidade (Figura 2).

Figura 2 - Metanálise da razão LF/HF dos pacientes em hemodiálise que realizaram treinamento físico comparado com os pacientes em hemodiálise sedentários (controle)

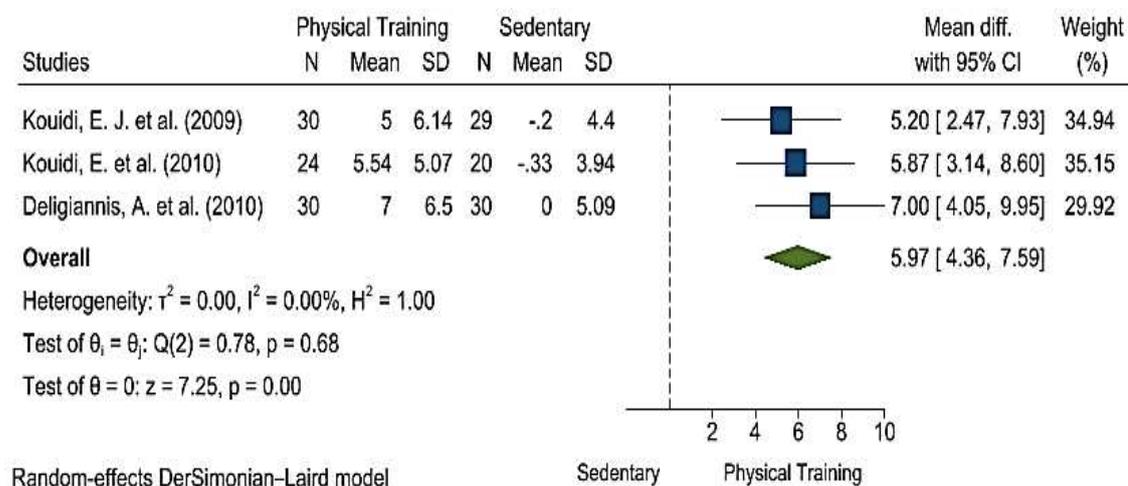


Fonte: Elaborado pela autora (2023).

5.7 METANÁLISE CAPACIDADE AERÓBIA PÓS-INTERVENÇÃO COM TREINAMENTO AERÓBIO

Baseado nos 3 estudos selecionados, o treinamento físico aeróbio aumentou significativamente o VO_{2pico} [MD] 5,97, 95% IC = 4,36 até 7,59]. A análise da certeza foi considerada baixa (Figura 4), porém com baixa heterogeneidade (Figura 3).

Figura 3 - Metanálise capacidade aeróbica dos pacientes em hemodiálise que realizaram treinamento físico comparado com os pacientes em hemodiálise sedentários (controle).



Fonte: Elaborado pela autora (2023).

5.8 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS

A Tabela 1 detalha os escores dos estudos alocados com base nos critérios TESTEX. A pontuação dos estudos incluídos variou entre 11 e 15 pontos.

Tabela 1 - Escores dos estudos alocados com base nos critérios TESTEX

Estudos	Escore (pontos)												Total
	1 ¹	2 ¹	3 ¹	4 ¹	5 ¹	6 ²	7 ¹	8 ³	9 ¹	10 ¹	11 ¹	12 ¹	
Deligiannis (1999)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	11
Kouidi (2009)	1	1	1	1	1	3	1	2	1	1	1	1	15
Kouidi (2010)	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	13
Reboredo (2010)	1	1	1	1	1	3	1	2	1	1	1	0	14

¹1 ponto; ²3 pontos; ³2 pontos.

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

5.8.1 Análise de certeza da evidência

A Figura 4 apresenta a certeza da evidência para os desfechos analisados.

Figura 4 - GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation)

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty
N ° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other Considerations	Physical Training	Sedentary	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
3	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ^a	Publications bias strongly suspected	65	60	-	MD 0.41 higher (0.24 higher to 0.59 higher)	⊕⊕○○ Low
3	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ^b	Publications bias strongly suspected	84	79	-	MD 5.6 higher (3.99 higher to 7.22 higher)	⊕⊕○○ Low

Fonte: elaborado pela autora (2023).

6 DISCUSSÃO

O principal resultado desta revisão sistemática com metanálise é que a função autonômica cardíaca das pessoas com doença renal crônica em hemodiálise foi melhorada com o treinamento físico aeróbio. O trabalho foi desenvolvido com critérios rígidos de elegibilidade, com a finalidade de aumentar o nível da evidência encontrada. Na maior parte dos estudos encontrados durante a elaboração deste trabalho, o treinamento de escolha para intervenção com doentes renais crônicos foi o aeróbio de intensidade baixa a moderada, já demonstrado como importante instrumento para o controle autonômico cardíaco em pessoas com acometimentos cardiovasculares e pessoas nos estágios iniciais da doença renal crônica (Besnier *et al.*, 2016).

Em acordo com nossos resultados, Rezende (2018) avaliou o efeito de uma sessão de exercício aeróbio na pressão arterial e variabilidade da frequência cardíaca de 12 pessoas com doença renal crônica em estágio 3, comparados com 12 controles. Foram realizadas duas sessões experimentais, que consistiram em: exercício aeróbio em cicloergômetro durante 45 minutos a 50% do VO_2 pico; e repouso sentado no cicloergômetro durante 45 minutos. Após a sessão aguda os resultados apresentaram maior magnitude da hipotensão pós exercício; aumento na variância total, redução na modulação de alta frequência e aumento na modulação simpática da pressão arterial sistólica (Rezende, 2018).

Porém, dentre os estudos incluídos na presente revisão, um não observou melhora significativa na VFC dos pacientes após treinamento físico aeróbio. O estudo em questão foi o que realizou menor tempo de intervenção entre eles (3 meses), e o menor volume de exercício físico por sessão (60 minutos), tais variáveis podem indicar fatores de influência nos resultados, uma vez que maior volume por sessão e maior tempo de acompanhamento resultaram em desfechos mais relevantes.

Uma metanálise reuniu 12 estudos totalizando 298 pessoas saudáveis, investigando as alterações nos intervalos RR devido ao treinamento físico. Demonstrou efeito significativo nos intervalos RR de repouso e na potência da frequência cardíaca, apoiando a teoria de que o exercício aeróbio é capaz de alterar o controle neuroregulador do coração (Sandercock; Bromley; Brodie, 2005). Porém, os efeitos diferiram significativamente ao analisar subgrupos de faixas etárias e tempo de intervenção, sugerindo que pode haver treinabilidade reduzida do coração e entrada neural relativa à idade, e que o tamanho de efeito pode ser maior em intervenções longas (maior que 12 semanas). Pontua ainda que fatores como

a geometria cardíaca podem ser responsáveis por maior ou menor adaptação (Sandercock;Bromley; Brodie, 2005).

O sistema nervoso autônomo promove a regulação do controle hemodinâmico durante o exercício, por meio de informações reflexas de receptores que respondem ao exercício em todo o corpo, tais como o barorreflexo arterial, quimiorreceptores centrais e periféricos, e metaborreflexo e mecanorreflexo musculares. O desarranjo observado desses reflexos leva à excitação exagerada do tônus simpático, em detrimento do parassimpático diminuído. Esta desregulação está associada ao aumento da morbidade e mortalidade (Boyes, Marciniuk, Haddad, Tomczak, 2022)

O treinamento físico aeróbio é capaz de promover aumento na modulação parassimpática podendo melhorar a capacidade cardiorrespiratória e metabólica (Carneiro, 2021). Portanto, é recomendado com a finalidade de melhora da modulação autonômica em indivíduos saudáveis e pessoas com doenças crônicas, incluindo pessoas com insuficiência cardíaca após revascularização miocárdica, onde o efeito pode estar associado à diminuição dos níveis séricos de catecolaminas, aumento do óxido nítrico e diminuição da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (Carneiro, 2021)

Apesar das evidências aqui descritas, ainda se identifica uma lacuna na literatura com relação às recomendações específicas sobre o tempo de intervenção, volume de treino e intensidade ideais para obter melhora do controle autonômico cardíaco em pessoas com doença renal crônica em todos os estágios.

Outro ponto interessante encontrado no nosso estudo, apesar de não ser o objetivo principal, foi a melhora da capacidade aeróbica avaliada pelo VO_2 pico desses pacientes após a intervenção com treinamento físico. Meta-análise de Huang e colaboradores (2019), observaram que outros estudos que avaliaram a mesma população, o VO_2 pico aumentou efetivamente quando os pacientes fizeram exercícios aeróbios ou Combinados, Independentemente Da Duração, Intensidade E Frequência Do Exercício Físico (HUANG *et al.*, 2019). É importante ressaltar que o VO_2 pico prediz a sobrevida em pessoas com doença renal crônica (Sietsema et al., 2004), e aumento de 1 MET na capacidade de exercício, está associado a reduções de 10 a 25% na mortalidade em populações clínicas (Myers et al., 2015; Booth et al., 2017). O VO_2 pico é um dos parâmetros mais estudados na função cardiorrespiratória, portanto, o exercício regular é uma estratégia não farmacológica para a melhora da função cardiorrespiratória, força muscular, aptidão física e qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com doença renal crônica e doença renal terminal (Johansen, 2005).

Uma meta-análise de Smart e Steele (2011) que analisaram 15 estudos, com um total de 565 pacientes em hemodiálise que realizaram treinamento físico, teve como objetivo quantificar a linha de base e observar mudanças no VO₂ pico, qualidade de vida e função cardíaca, e concluiu que além de o treinamento físico ser seguro para essa população, houve também melhoras no VO₂ pico e na VFC (Smart; Steele, 2011).

Existem limitações em nosso trabalho, como o número de artigos incluídos, e deficiências encontradas nos relatos metodológicos e resultados, tais como o não detalhamento na descrição de intercorrências e do tipo de randomização realizada. Porém, este é o único trabalho que reúne os estudos acerca de um tema específico e relevante, utilizando critérios firmes de elegibilidade e com baixa heterogeneidade. São necessários mais ensaios clínicos para nortear as aplicações clínicas aqui evidenciadas, detalhando abordagens metodológicas como frequência; intensidade; volume de exercícios; combinação de modalidades de exercícios; randomização e cegamento, corrigindo os erros apresentados nos estudos e dessa forma, prevenindo erros tipo 1 e 2 e vieses.

A relevância clínica do resultado deste estudo para a população estudada está no impacto da modulação autonômica na sobrevida. A doença renal crônica está associada a diversos fatores que levam à altas taxas de mortalidade, morbidade e baixa qualidade de vida. A hiperatividade simpática contribui para a síndrome cardiorrenal, podendo resultar em arritmias, responsável muitas vezes pela morte desses pacientes. Portanto, intervenções que possam modular a atividade autonômica cardíaca são de grande valor benéfico (Carneiro, 2021).

7 CONCLUSÃO

O treinamento físico aeróbio melhorou a modulação autonômica cardíaca de pacientes com doença renal crônica tratados com hemodiálise.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, Lilian Kelen de et al. Fatores associados à doença renal crônica: inquérito epidemiológico da Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista brasileira de epidemiologia**, v. 23, 2020.

AIRES MM. **Fisiologia**. 3rd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.

BALSHEM, Howard et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. **Journal of clinical epidemiology**, v. 64, n. 4, p. 401-406, 2011.

BESNIER, Florent et al. Exercise training-induced modification in autonomic nervous system: An update for cardiac patients. **Annals of physical and rehabilitation medicine**, v. 60, n. 1, p. 27-35, 2017.

BIKBOV, B. et al. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration: Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Lancet**, v. 395, n. 709-733, p. 32061315, 2020.

BOOTH FW, Roberts CK, Thyfault JP, Ruegsegger GN, Toedebusch RG. **Papel da inatividade em doenças crônicas: insight evolutivo e mecanismos fisiopatológicos**. *Fisiol Rev.* 2017;97(4):1351–402.

BOYES, Natasha G. et al. Autonomic cardiovascular reflex control of hemodynamics during exercise in heart failure with reduced ejection fraction and the effects of exercise training. **Reviews in Cardiovascular Medicine**, v. 23, n. 2, p. 72, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde/ Ministério da Saúde**. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. p.: 37

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

CARREIRA, Maria Angela MQ et al. Detection of autonomic dysfunction in hemodialysis patients using the exercise treadmill test: the role of the chronotropic index, heart rate recovery, and RR variability. **PLoS One**, v. 10, n. 6, p. e0128123, 2015.

CHIEN, Patrick FW; KHAN, Khalid S.; SIASSAKOS, Dimitrios. Registration of systematic reviews: PROSPERO. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 119, n. 8, p. 903-905, 2012.

CHOU, Yu-Hsiang et al. Heart rate variability as a predictor of rapid renal function deterioration in chronic kidney disease patients. **Nephrology**, v. 24, n. 8, p. 806-813, 2019.

CUNHA, Marianna Medeiros Barros da et al. Clearance de creatinina: um estudo comparativo de cinco equações para estimar a taxa de filtração glomerular em pacientes ambulatoriais em um serviço público de saúde. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 9, p. e18610917875-e18610917875, 2021.

DELIGIANNIS, Asterios; KOUIDI, Evangelia; TOURKANTONIS, Achilleas. 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.

DERSIMONIAN, Rebecca; LAIRD, Nan. Meta-analysis in clinical trials. **Controlled clinical trials**, v. 7, n. 3, p. 177-188, 1986.

DI LULLO, L. et al. Sudden cardiac death and chronic kidney disease: From pathophysiology to treatment strategies. **International journal of cardiology**, v. 217, p. 16-27, 2016.

DOS SANTOS, Bianca Pozza et al. Doença renal crônica: relação dos pacientes com a hemodiálise. **ABCS Health Sciences**, v. 42, n. 1, 2017.

FIUZA-LUCES C, Santos-Lozano A, et al Benefícios do exercício na doença cardiovascular: além da atenuação dos fatores de risco tradicionais. **Nat Rev Cardiol.**, v. 15, n 12, p. 731-743, 2018.

GLASSOCK, Richard; DENIC, Aleksandar; RULE, Andrew D. When kidneys get old: an essay on nephro-geriatrics. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 39, p. 59-64, 2017.

GUEUTIN, Victor; DERAY, Gilbert; ISNARD-BAGNIS, Corinne. Physiologie rénale. **Bulletin du cancer**, v. 99, n. 3, p. 237-249, 2012.

HIDEKATSU Fukuta e outros, Valor prognóstico da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com doença renal terminal em hemodiálise crônica, **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 18, 2 ed., p. 318 -325, 2003.

HUANG, Mei et al. Exercise training and outcomes in hemodialysis patients: systematic review and meta-analysis. **American journal of nephrology**, v. 50, n. 4, p. 240-254, 2019.

JOHANSEN, Kirsten L. Exercise and chronic kidney disease: current recommendations. **Sports medicine**, v. 35, p. 485-499, 2005.

KOUIDI, Evangelia et al. Depression, heart rate variability, and exercise training in dialysis patients. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 17, n. 2, p. 160-167, 2010.

KOUIDI, Evangelia J.; GREKAS, Dimitrios M.; DELIGIANNIS, Asterios 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.

LAI, S. et al. Autonomic dysfunction in kidney diseases. **European Review for Medical & Pharmacological Sciences**, v. 24, n. 16, 2020.

LEVEY, Andrew S. et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? **American Journal of Kidney Diseases**, v. 32, n. 5, p. 853-906, 1998.

LOPES, Paloma. Avaliação do risco cardiovascular e da severidade da doença renal em pacientes em hemodiálise. **Health Residencies Journal-HRJ**, v. 1, n. 4, p. 22-40, 2020.

MEIER, P.; VOGT, P.; BLANC, E. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in end-stage renal disease patients on chronic hemodialysis. **Nephron**, v. 87, n. 3, p. 199-214, 2001.

MELO, Paulo Roberto de Sousa; RIOS, Evaristo Carlos Silva Duarte; GUTIERREZ, Regina Maria Vinhais. **Equipamentos para hemodiálise**. BNDES Setorial, Rio de Janeiro, n. 12, p. [105] -134, set. 2000

MORAIS, Mauro José de Deus et al. Is aerobic exercise training during hemodialysis a reliable intervention for autonomic dysfunction in individuals with chronic kidney disease? A prospective longitudinal clinical trial. **Journal of Multidisciplinary Healthcare**, p. 711-718, 2019.

MYERS J, McAuley P et al. **Atividade física e aptidão cardiorrespiratória como principais marcadores de risco cardiovascular: sua importância independente e entrelaçada para o estado de saúde**. Programa Cardiovasc Dis. 2015;57(4):306–14.

NERBASS, Fabiana B. et al. Brazilian dialysis survey 2020. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 44, p. 349-357, 2022.

NKF - NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, American Society of Nephrology. **Removing race from estimates of kidney function.**, 2021.

NKF - NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. **K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients**. Am J Kidney Dis. 2021;45(4 Suppl 3): S1-153.

PEI, Gaiqin et al. Aerobic exercise in adults with chronic kidney disease (CKD): a meta-analysis. **International urology and nephrology**, v. 51, p. 1787-1795, 2019.

REBOREDO, Maycon de Moura et al. Effects of aerobic training during hemodialysis on heart rate variability and left ventricular function in end-stage renal disease patients. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 32, p. 372-379, 2010.

REBOREDO, Maycon de Moura 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.

REED, Matt J.; ROBERTSON, C. E.; ADDISON, P. S. Heart rate variability measurements and the prediction of ventricular arrhythmias. **Qjm**, v. 98, n. 2, p. 87-95, 2005.

Rezende, R. A. **Efeitos de uma sessão de exercício aeróbico nas variáveis hemodinâmicas, neurais e inflamatórias de pacientes com doença renal crônica e sua relação com o polimorfismo do gene da ECA**. Tese de doutorado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 2018.

RODRIGUES, Bruna da Silva et al. Efeitos do exercício físico na qualidade de vida e aptidão física de pacientes em hemodiálise: effects of physical exercise on the quality of life and physical fitness of patients in hemodialysis. **Revista Contexto & Saúde**, v. 21, n. 44, p. 279-289, 2021.

ROMÃO JUNIOR, João Egidio. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. **J. Bras. Nefrol.**, v. 26, n. 3 suppl. 1, p. 1-3, 2004.

SANDERCOCK, G. R.; BROMLEY, Paul D.; BRODIE, David A. Effects of exercise on heart rate variability: inferences from meta-analysis. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 37, n. 3, p. 433-439, 2005.

SCHÜNEMANN, Holger J. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. **Bmj**, v. 336, n. 7653, p. 1106-1110, 2008.

SERAVALLE, Gino et al. Autonomic cardiovascular alterations as therapeutic targets in chronic kidney disease. **Clinical Autonomic Research**, v. 31, p. 491-498, 2021.

SMART, Neil A. et al. Validation of a new tool for the assessment of study quality and reporting in exercise training studies: TESTEX. **JBI Evidence Implementation**, v. 13, n. 1, p. 9-18, 2015.

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

SOUSA, Maiana Regina Gomes de et al. Eventos adversos em hemodiálise: relatos de profissionais de enfermagem. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 47, p. 76-83, 2013.

TENTORI, Francesca et al. Physical exercise among participants in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): correlates and associated outcomes. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 25, n. 9, p. 3050-3062, 2010.

TORRES, Esther et al. Exercise training during hemodialysis sessions: Physical and biochemical benefits. **Therapeutic Apheresis and Dialysis**, v. 24, n. 6, p. 648-654, 2020.

TSENG TH, Chen HC, Wang LY, Chien MY. Efeitos do treinamento físico na qualidade do sono e na variabilidade da frequência cardíaca em adultos de meia-idade e idosos com má qualidade do sono: um estudo controlado randomizado. **Journal Clin Sleep Med**, v 16, n 9, p. 1483 – 1492, 2020.

VANDERLEI, Luiz Carlos Marques et al. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 24, p. 205-217, 2009.

VIEIRA, Cleide et al. Benefícios do treinamento físico intradialítico na percepção de pacientes em hemodiálise. **Saúde (Santa Maria)**, v. 49, n. 2, 2023.

WALLACE MA. Anatomy and physiology of the kidney. **AORN Journal**, v 68, n 5, p. 803-816, 1998

WEBSTER, Angela C. et al. Chronic kidney disease. **The lancet**, v. 389, n. 10075, p. 1238-1252, 2017.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The top 10 causes of death** - Factsheet.

WHO reports, n. December 2020, p. 1–9, 2020.

YANG, Letian et al. Heart rate variability and prognosis in hemodialysis patients: a meta-analysis. **Blood Purification**, v. 50, n. 3, p. 298-308, 2021.