

# Aptidão cardiorrespiratória e risco de mortalidade em pacientes em hemodiálise: uma coorte prospectiva

## Cardiorespiratory fitness and mortality risk in patients receiving hemodialysis: a prospective cohort

### Autores

Francini Porcher Andrade<sup>1</sup> 

Carolina Ferraro Borba<sup>2</sup> 

Heitor Siqueira Ribeiro<sup>3</sup> 

Paula Maria Eidt Rovedder<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Escola de Fisioterapia, Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>3</sup>Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, Brasília, DF, Brasil.

### RESUMO

**Introdução:** A insuficiência renal reduz a expectativa de vida em um terço comparada à população em geral. Complicações cardiovasculares e baixa aptidão cardiorrespiratória (ACR) são as principais causas. Avaliamos a associação entre ACR muito baixa e risco de mortalidade por todas as causas em pacientes em HD. **Métodos:** Este estudo de coorte prospectivo observacional acompanhou pacientes em HD de agosto/2015 a março/2022. Avaliou-se a aptidão cardiorrespiratória pelo teste de exercício cardiopulmonar, e o valor do pico do consumo de oxigênio ( $VO_{2\text{pico}}$ ) foi usado para determinar ACR muito baixa ( $<15 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ). Utilizamos regressão de Cox e análise univariada de Kaplan-Meier para avaliar associação da ACR muito baixa com o risco de mortalidade e taxa de sobrevivência. **Resultados:** Acompanhamos 48 pacientes por uma média de 33,0 [14,3 – 49,3] meses. Um total de 26 pacientes apresentaram ACR muito baixa. No período de acompanhamento, 11 pacientes (22,92%) foram a óbito por todas as causas. Destes, oito (30,8%) apresentavam ACR muito baixa. Mesmo assim, ACR muito baixa não foi associada a taxas brutas de mortalidade para pacientes estratificados por níveis de ACR ( $p = 0,189$ ), nem em modelos de risco proporcional de Cox não ajustados (HR 2,18; IC 95% 0,58–8,23) ou ajustados (HR 1,32; IC 95% 0,31–5,59). Como variável contínua,  $VO_{2\text{pico}}$  não foi associado ao risco de mortalidade (HR 1,01; IC 95% 0,84–1,21). A análise univariada de Kaplan-Meier mostrou que pacientes com ACR muito baixa não apresentaram taxas de sobrevivência significativamente piores do que aqueles com ACR leve-moderada

### ABSTRACT

**Background:** Kidney failure reduces life expectancy by one-third compared with the general population, and cardiovascular complications and poor cardiorespiratory fitness (CRF) are the main causes. We aimed to evaluate the association between severely low CRF and all-cause mortality risk in HD patients. **Methods:** This observational prospective cohort study followed-up patients receiving HD from August 2015 until March 2022. Cardiorespiratory fitness was evaluated through the cardiopulmonary exercise test, and the peak oxygen uptake ( $VO_{2\text{peak}}$ ) value was used to determine severely low CRF ( $<15 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ). Cox regression and univariate Kaplan-Meier analysis were used to evaluate the association of severely low CRF with mortality risk and survival rate. **Results:** Forty-eight patients were followed-up for a median of 33.0 [14.3 – 49.3] months. A total of 26 patients had severely low CRF. During the follow-up period, 11 patients (22.92%) died from all causes. From these, eight (30.8%) had severely low CRF. Even so, severely low CRF was not associated with crude death rates for patients stratified by CRF levels ( $p = 0.189$ ), neither in unadjusted (HR 2.18; CI 95% 0.58–8.23) nor in adjusted (HR 1.32; CI 95% 0.31–5.59) Cox proportional hazard models. As a continuous variable,  $VO_{2\text{peak}}$  was not associated with mortality risk (HR 1.01; CI 95% 0.84–1.21). Univariate Kaplan-Meier analysis showed that patients with severely low CRF did not have significantly worse survival rates than those with mild-moderate CRF ( $p = 0.186$ ). **Conclusion:** Our findings indicated that severely low CRF was not associated with all-cause mortality in patients on HD. Despite severely low CRF being prevalent, larger

Data de submissão: 11/08/2022.

Data de aprovação: 12/05/2023.

Data de publicação: 21/07/2023.

### Correspondência para:

Francini Porcher Andrade.

E-mail: fran\_porcher@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2022-0124pt>



( $p = 0,186$ ). **Conclusão:** Nossos achados indicaram que a ACR muito baixa não foi associada à mortalidade por todas as causas em pacientes em HD. Apesar de ACR muito baixa ser prevalente, são necessários estudos de coorte maiores para estabelecer conclusões sólidas sobre sua associação com mortalidade por todas as causas.

**Descritores:** Insuficiência Renal Crônica; Diálise Renal; Aptidão Cardiorrespiratória; Consumo de Oxigênio de Pico; Mortalidade.

cohort studies are needed to establish strong conclusions on its association with all-cause mortality.

**Keywords:** Renal Insufficiency, Chronic; Renal Dialysis; Cardiorespiratory Fitness; Peak Oxygen Uptake; Mortality.

## INTRODUÇÃO

A insuficiência renal reduz a expectativa de vida em um terço em comparação com a população em geral<sup>1</sup>. Diferentes fatores estão associados à morbidade e à mortalidade em pacientes com doença renal crônica (DRC), principalmente aqueles em hemodiálise (HD), como complicações cardiovasculares e baixa aptidão cardiorrespiratória (ACR)<sup>2-6</sup>. A ACR é afetada tanto pela DRC quanto pelo tratamento de HD e está fortemente relacionada a um amplo espectro de desfechos de saúde, incluindo a saúde cardiovascular ruim<sup>2</sup>.

A ACR sofre uma queda fisiológica com o envelhecimento. Conforme demonstrado por Imboden et al.<sup>7</sup>, observou-se um declínio de 1-MET por década no pico do consumo de oxigênio ( $VO_{2pico}$ ) em indivíduos saudáveis. Além do envelhecimento, os pacientes submetidos à HD podem apresentar uma baixa ACR devido ao comportamento sedentário e à limitação de exercícios que são comuns nessa população<sup>8</sup>. Martins et al.<sup>9</sup> realizaram uma revisão sistemática de estudos observacionais e encontraram uma redução significativa na mortalidade por todas as causas com o aumento dos níveis de atividade física em pacientes com DRC. Além disso, pesquisas anteriores propuseram que tanto um aumento no nível de atividade física<sup>10</sup> e na ACR<sup>11</sup> quanto uma redução na morbidade<sup>12</sup> nesses pacientes podem ser alcançados por meio de programas de exercícios.

A ACR é avaliada principalmente por meio de um teste de exercício cardiopulmonar (TECP), que é realizado em laboratório e considerado o padrão-ouro. O TECP fornece uma determinação objetiva da ACR por meio da medição direta do  $VO_{2pico}$ <sup>13</sup>.

Os pacientes em tratamento de HD geralmente apresentam  $VO_{2pico}$  mais baixo do que os indivíduos saudáveis<sup>14</sup>, o que parece ser um forte preditor de mortalidade<sup>5</sup>.

De acordo com Sietsema et al.<sup>5</sup>, uma taxa de mortalidade mais elevada é observada em pacientes em HD com valores de  $VO_{2pico} < 17,5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-15}$ . Mesmo assim, nenhum estudo recente explorou essa associação e há uma necessidade de entender esse fenômeno para desenvolver estratégias futuras de prevenção ou tratamento de complicações cardiovasculares associadas à baixa ACR, como mortalidade. Nesse sentido, medidas de capacidade de exercício que reflitam a saúde cardiovascular podem ser importantes para a avaliação de risco nesses pacientes. Portanto, este estudo teve como objetivo avaliar a associação entre ACR muito baixa e valores de  $VO_{2pico}$  com mortalidade por todas as causas em pacientes em tratamento de HD.

## MÉTODOS

### FONTE DE DADOS E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Esse foi um estudo de coorte prospectivo observacional que avaliou pacientes com DRC submetidos a tratamento convencional de HD. Os pacientes foram elegíveis para inclusão se tivessem idade  $>18$  anos, estivessem em HD por  $\geq 3$  meses e apresentassem estabilidade clínica (ou seja, ausência de hospitalização nos 30 dias anteriores). Os critérios de exclusão foram infarto agudo do miocárdio nos últimos 3 meses, processo inflamatório sob tratamento com medicamentos anti-inflamatórios ou antibióticos nos 30 dias anteriores, doença arterial coronariana descompensada, doença arterial

periférica sintomática, acesso arterial nos membros inferiores, comprometimento musculoesquelético e nível sérico de hemoglobina  $<10,0$  g/dL (100 g/L). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), sob o número CAAE 40167014.3.0000.5327. O consentimento informado por escrito foi obtido de acordo com a Declaração de Helsinque. Este estudo foi relatado de acordo com o checklist da ferramenta STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*).

#### PERÍODO DE ACOMPANHAMENTO

Em março de 2022, aproximadamente 79 meses após as avaliações iniciais, os pesquisadores consultaram o registro médico dos pacientes para verificar o status de sobrevivência e a data do óbito.

#### MEDIÇÕES

##### COLETA DE DADOS

Foram coletados dados demográficos, incluindo idade, sexo, tabagismo, peso, índice de massa corporal (IMC) e uso de medicamentos betabloqueadores. Além disso, os pacientes foram questionados sobre sua rotina de exercícios duas ou mais vezes por semana. Fatores relacionados à diálise, incluindo a causa da DRC e o tempo de HD, também foram coletados.

##### TESTE DE EXERCÍCIO CARDIOPULMONAR

O TECP foi realizado em um dia sem diálise usando um cicloergômetro para avaliar o  $VO_{2\text{pico}}$  relativo ( $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ), ventilação (VE), pulso de oxigênio ( $O_2$ ) duração do TECP (minutos), taxa de trabalho do TECP (Watts [W]), frequência respiratória (FR) e frequência cardíaca (FC) no  $VO_{2\text{pico}}$ . O teste foi aplicado com uma carga incremental de 5 ou 10 W por minuto<sup>13</sup>. O protocolo de carga incremental foi definido pelos autores de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society* (ATS) e do *American College of Chest Physicians* (ACCP)<sup>13</sup> e de acordo com a causa da DRC. Aqueles com suspeita de hipertensão como causa da DRC foram submetidos a um incremento de 5 W devido a possíveis eventos adversos agudos hemodinâmicos e cardiovasculares. Os indivíduos com outras causas de DRC tiveram um protocolo de aumento de 10 W. Além disso, todos os pacientes foram instruídos a manter seus medicamentos de rotina, como betabloqueadores e vasodilatadores.

O TECP foi realizado no sistema de carrinho metabólico Vmax® Encore (CareFusion, San Diego, Califórnia, EUA) usando um analisador de gases. Um eletrocardiograma CardioSoft de 10 derivações foi usado para avaliar a função elétrica do coração. Os indivíduos também foram monitorados durante todo o TECP por meio de oximetria de pulso para obter a saturação de oxigênio, e foi utilizado um esfigmomanômetro manual no braço não fistulado para obtenção da pressão arterial. A pressão arterial, a percepção de dispnéia e a fadiga dos membros inferiores (avaliada pela Escala CR10 de Borg) foram constantemente registradas<sup>13,15</sup>. Os pacientes foram incentivados verbalmente por fisioterapeutas antes e durante todo o TECP no sentido de obter um esforço fisiológico máximo (razão de troca respiratória [RER]  $>1,0$ )<sup>13</sup>. O TECP consistiu em quatro fases: a) repouso de três minutos para verificar a ausência de hiperventilação; b) ciclagem de aquecimento sem carga (0 W por dois minutos); c) fase de exercício com incrementos a cada minuto (5/10 W – taxa de ciclagem a 60-65 rotações por minuto) até que o sujeito sinalize para interromper o teste devido à exaustão volitiva associada a uma RER  $> 1,0$  ou o teste seja encerrado pelo profissional médico. Se o indivíduo não atingisse uma RER  $> 1,0$ , era incentivado a continuar o teste; d) uma fase de recuperação ativa, sem carga (0 W por um minuto). O TECP foi interrompido conforme sugerido pela ATS/ACCP sob a supervisão de um médico<sup>13</sup>.

##### NÍVEL DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA

Os pacientes que receberam HD foram separados em dois grupos de acordo com seus níveis de ACR, que foram determinados usando os valores de  $VO_{2\text{pico}}$  de acordo com a sugestão da ATS. Os pacientes com  $VO_{2\text{pico}} < 15$   $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  foram considerados com ACR muito baixa e foram definidos como o grupo de exposição. A ACR leve-moderada foi considerada para pacientes com  $VO_{2\text{pico}} \geq 15$   $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ <sup>16,17</sup>.

##### ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados contínuos são apresentados como mediana e intervalo interquartil ou média e desvio padrão, dependendo da normalidade dos dados. Os dados categóricos são mostrados como frequências e porcentagens. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para verificar dados contínuos quanto à normalidade. As comparações entre os grupos de

VO<sub>2pico</sub> foram realizadas usando o teste de Wilcoxon Mann-Whitney ou o teste t de Student independente para variáveis contínuas. Os dados categóricos foram comparados por meio dos testes qui-quadrado ou exato de Fisher.

O teste exato de Fisher foi usado para comparar as taxas brutas de mortalidade, e as análises univariadas de sobrevida foram realizadas usando o teste log-rank em curvas de sobrevida criadas com o método de Kaplan-Meier. Os dados de sobrevida não foram censurados no momento do transplante renal. Para investigar a associação entre ACR muito baixa e mortalidade por todas as causas, foram considerados os dados de tempo até o evento. Calculou-se o modelo de risco proporcional de Cox com um intervalo de confiança (IC) de 95%, e os dados de sobrevida também não foram censurados no momento do transplante renal. Os pacientes com ACR leve-moderada foram considerados o grupo de referência. Os potenciais fatores de confusão (idade, sexo, IMC e tempo de HD) foram adicionados ao modelo ajustado<sup>18</sup>. Devido ao tamanho reduzido da amostra, não foi realizada nenhuma análise de sensibilidade. Todas as análises

foram realizadas usando o *Statistical Package for the Social Sciences* (versão 26.0, SPSS Inc, Chicago, EUA) e o *GraphPad Prism* (versão 8, GraphPad Software, San Diego, EUA). Além disso, o cálculo do poder amostral para a razão de mortalidade foi realizado usando a versão on-line do *PSS Health*<sup>19</sup>. Considerou-se estatisticamente significativo um valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### CARACTERÍSTICAS BASAIS E DE ACOMPANHAMENTO

Sessenta e um pacientes em HD foram avaliados quanto aos critérios de elegibilidade. Oito pacientes se recusaram a participar, dois pacientes tinham acesso vascular nos membros inferiores, dois pacientes tinham doença arterial coronariana descompensada e um paciente perdeu o acompanhamento. Portanto, 48 pacientes em HD foram avaliados e acompanhados de agosto de 2015 a março de 2022 por uma mediana de 33,0 [intervalo interquartil: 14,3 – 49,3] meses. Além disso, os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com seus níveis de ACR, e as características basais são mostradas na Tabela 1. Todos os

**TABELA 1** CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES EM HEMODIÁLISE DE ACORDO COM O NÍVEL DE ACR

Característica	Todos os pacientes (n = 48)	ACR muito baixa (n = 26)	ACR leve-moderada (n = 22)	valor de p
<b>Demográficas e clínicas</b>				
Idade (anos)	53,7 ± 15,2	60,5 ± 11,4	45,7 ± 15,5	<b>&lt;0,001</b>
Idosos, n (%)	18 (37,5)	13 (50,0)	5 (22,7)	0,052
Feminino, n (%)	21 (43,8)	10 (38,5)	11 (50,0)	0,561
Tempo em hemodiálise (meses)	18,5 [6,8–74,5]	23,0 [8,8–79,3]	9,0 [5,3–70,0]	0,131
Tabagismo, n (%) <sup>a</sup>	26 (54,2)	19 (73,1)	7 (31,8)	<b>0,009</b>
Rotina de exercícios autorrelatada	28 (58,3)	12 (46,2)	16 (72,7)	0,063
<b>Causas da doença renal crônica, n (%)</b>				0,256
Glomerulonefrite	10 (20,8)	4 (15,4)	6 (28,6)	
Diabetes mellitus	7 (14,6)	6 (23,1)	1 (4,8)	
Hipertensão	11 (22,9)	7 (26,9)	4 (19,0)	
Lúpus	5 (10,4)	3 (11,5)	2 (9,5)	
Outras	7 (14,6)	1 (3,8)	6 (27,3)	
Desconhecida	7 (14,6)	5 (19,2)	2 (9,5)	
<b>Composição corporal</b>				
Peso (kg)	76,2 ± 15,6	79,9 ± 15,7	71,9 ± 14,6	0,075
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	27,3 ± 4,3	28,3 ± 4,4	26,1 ± 4,0	0,090

ACR: Aptidão Cardiopulmonar.

Os dados são expressos como número e frequência (%), média ± desvio padrão (dados paramétricos) ou mediana e [intervalo interquartil] (dados não paramétricos).

<sup>a</sup>n = 46 devido a valores ausentes.

pacientes faziam uso de medicação betabloqueadora. Apenas um paciente teve o TECP interrompido pelo médico devido a anormalidades eletrocardiográficas isquêmicas. Essa interrupção ocorreu após atingir uma RER > 1,0.

Os pacientes com ACR muito baixa eram mais velhos ( $60,5 \pm 11,4$  versus  $45,7 \pm 15,5$ ,  $p < 0,001$ ) e uma maior proporção deles era de fumantes ( $73,1\%$  versus  $31,8\%$ ,  $p = 0,009$ ). Além disso, de acordo com a rotina de exercícios autorrelatada, um total de  $58,3\%$  dos pacientes estava inscrito em um programa de exercícios intradialítico ou frequentou um centro esportivo durante o período de acompanhamento, duas ou mais vezes por semana. Embora tenha havido uma diferença expressiva entre os grupos ( $72,7\%$  versus  $46,2\%$ ), a comparação por rotina de exercícios autorrelatada não mostrou uma diferença significativa ( $p = 0,063$ ), conforme mostrado na Tabela 1.

A Tabela 2 mostra as diferenças nas variáveis de ACR entre os grupos. Os pacientes com ACR muito baixa apresentaram pior desempenho respiratório no TECP, avaliado por meio da VE ( $p < 0,001$ ) e da FR ( $p < 0,001$ ), pior tolerância ao exercício, avaliada pela

duração do TECP ( $p = 0,022$ ) e pela taxa de trabalho final ( $p < 0,001$ ), e pior desempenho cardíaco, avaliado pela FC no  $VO_{2\text{pico}}$  ( $p = 0,001$ ) e pelo valor predito de pulso de  $O_2$  ( $p = 0,012$ ). A escala CR10 Borg para fadiga de membros inferiores ( $p = 0,535$ ) e dispnéia ( $p = 0,451$ ) não foi diferente entre os grupos. Durante o período de acompanhamento, 21 pacientes ( $43,7\%$ ) permaneceram em HD, 16 pacientes ( $33,3\%$ ) foram transplantados e 11 pacientes ( $22,9\%$ ) foram a óbito por todas as causas.

#### ASSOCIAÇÃO ENTRE ACR E MORTALIDADE

Oito pacientes ( $30,8\%$ ) com ACR muito baixa foram a óbito durante o período de acompanhamento; o teste exato de Fisher mostrou ausência de significância estatística na comparação das taxas brutas de mortalidade para pacientes estratificados por níveis de ACR ( $p = 0,189$ ). Além disso, a análise univariada de Kaplan-Meier (Figura 1) mostrou que pacientes com ACR muito baixa não apresentaram uma taxa de sobrevida significativamente pior do que aqueles com ACR leve-moderada ( $p = 0,186$ ). O modelo de risco proporcional de Cox mostrou que a ACR muito

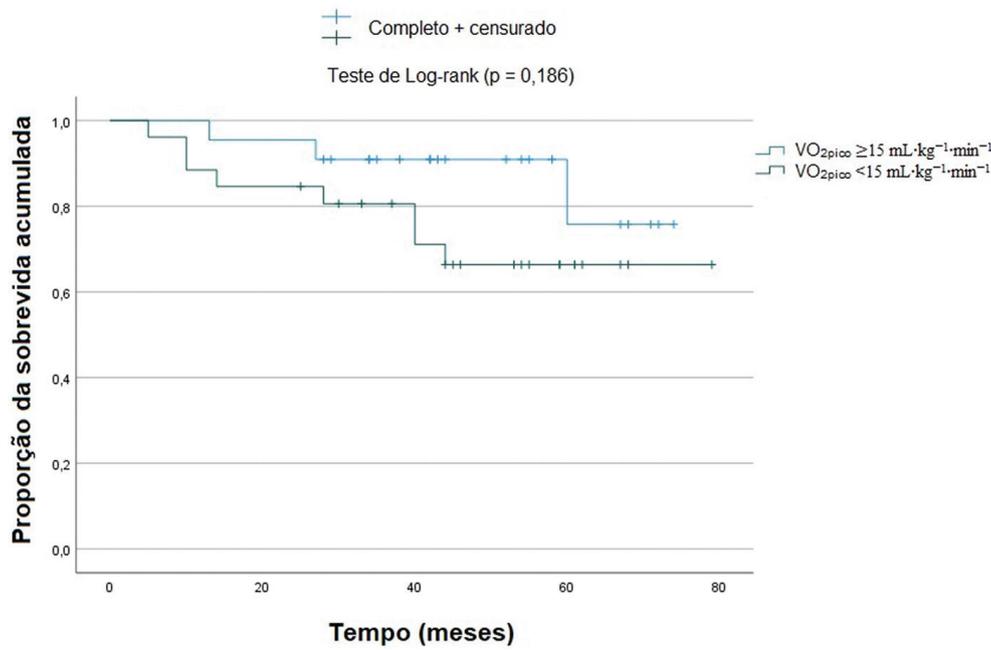
**TABELA 2** APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA DE ACORDO COM O NÍVEL ACR

	Todos os pacientes (n = 48)	ACR muito baixa (n = 26)	ACR leve-moderada (n = 22)	valor de p
$VO_{2\text{pico}}$ ( $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ )	14,1 [13,2–18,6]	13,4 [11,5–13,8]	18,9 [16,5–23,3]	<0,001
$VO_{2\text{pico}}$ previsto (%)	64,2 [54,9–81,9]	59,0 [52,0–64,6]	81,9 [64,2–90,9]	<0,001
VE (L)	$46,02 \pm 15,52$	$38,34 \pm 9,84$	$55,09 \pm 16,27$	<0,001
VE prevista (%)	$58,05 \pm 16,76$	$51,06 \pm 10,13$	$66,31 \pm 19,36$	0,001
Pulso de $O_2$	9,7 [7,3–11,8]	8,9 [6,9–11,6]	11,05 [8,8–11,8]	0,146
Pulso de $O_2$ previsto (%) <sup>a</sup>	$92,30 \pm 23,53$	$85,08 \pm 19,19$	$100,50 \pm 25,69$	0,012
Duração do TECP (min)	10 [8–14]	9 [7–13]	12 [10–15]	0,022
Taxa de trabalho final (watts)	$72,4 \pm 32,9$	$55,2 \pm 21,8$	$92,7 \pm 32,6$	<0,001
Taxa de trabalho prevista (%)	$52,37 \pm 17,92$	$42,35 \pm 11,63$	$64,21 \pm 16,94$	<0,001
RER	$1,11 \pm 0,8$	$1,08 \pm 0,06$	$1,15 \pm 0,1$	0,017
FR	31,5 [26,0–39,7]	26,5 [24–32,5]	34 [31,7–41]	<0,001
Frequência cardíaca no $VO_{2\text{pico}}$ (bpm)	$123,1 \pm 27,9$	$111,0 \pm 23,6$	$137,4 \pm 26,1$	0,001
Fadiga de membros inferiores de Borg (escore)	9[5,5–10]	8[5–10]	9[6–9]	0,535
Dispnéia de Borg (escore)	5 [2–8]	7 [1–9]	5 [2–7]	0,451

ACR: aptidão cardiorrespiratória;  $VO_{2\text{pico}}$ : pico do consumo de oxigênio; VE: ventilação; Pulso de  $O_2$ : pulso de oxigênio; TECP: teste de exercício cardiopulmonar; RER: razão de troca respiratória; FR: frequência respiratória.

Os dados são expressos como média  $\pm$  desvio padrão (dados paramétricos), ou mediana e [intervalo interquartil] (dados não paramétricos).

<sup>a</sup>n = 46 devido a valores ausentes.



**Figura 1.** Análise de sobrevivência da mortalidade por todas as causas de acordo com o nível de ACR.

baixa não foi associada à mortalidade por todas as causas nos modelos não ajustados (HR 2,18; IC 95% 0,58–8,23) e ajustados (HR 1,32; IC 95% 0,31–5,59). Foi obtido um poder amostral de 14,6% para testar se a razão de mortalidade em pacientes com ACR muito baixa é diferente de 30,8%. Esse resultado (calculado pelo método exato) foi obtido considerando-se um nível de significância de 5%, um tamanho amostral de 26 indivíduos e uma mortalidade esperada de 22%, conforme constatado por Sietsema et al.<sup>5</sup>. Como variável contínua, o  $VO_{2pico}$  não foi associado ao risco de mortalidade (HR 1,01; IC 95% 0,84–1,21).

## DISCUSSÃO

Nossa hipótese é que a ACR muito baixa está associada ao risco de mortalidade por todas as causas em pacientes em tratamento de HD. Embora quase 35% dos pacientes com ACR muito baixa tenham ido a óbito durante o período de acompanhamento, nossos resultados não confirmaram nossa hipótese, uma vez que não houve associação significativa entre a ACR muito baixa e o risco de mortalidade por todas as causas, mesmo após o ajuste para idade, IMC e tempo de HD.

A ACR tem sido descrita como um preditor de mortalidade em diferentes populações, principalmente para prever a mortalidade por eventos cardiovasculares<sup>20–22</sup>. Estudos que avaliam a

associação entre mortalidade e ACR usando valores de  $VO_{2pico}$  em pacientes com DRC são escassos na literatura. Até onde temos conhecimento, os estudos realizados por Sietsema et al.<sup>5</sup> e Kohl et al.<sup>23</sup> avaliaram o risco de mortalidade associado à ACR avaliado por meio do TECP em pacientes em HD. Sietsema et al. (2005)<sup>5</sup> avaliaram 175 pacientes durante 3,5 anos. Os autores encontraram uma associação significativa entre a ACR avaliada pelo  $VO_{2pico}$  e o risco de mortalidade. Um  $VO_{2pico} > 17,5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  foi um poderoso preditor de sobrevivência. Além disso, a idade foi um fator adicional que aumentou significativamente o valor preditivo<sup>5</sup>.

Sietsema et al.<sup>5</sup> aplicaram os valores medianos de  $VO_{2pico}$  como ponto de corte para realizar a análise de mortalidade. Acreditamos que a ACR de nossos indivíduos foi pior do que a deles porque nosso valor mediano de  $VO_{2pico}$  foi de  $14,1 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  e o deles foi de  $17,5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ . Com base nisso e devido à declaração da ATS, decidimos diagnosticar nossos pacientes de acordo com a gravidade da ACR<sup>16</sup>. De acordo com a declaração da ATS, os pacientes com um  $VO_{2pico} < 15 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  apresentam uma desvantagem física na realização de atividades que demandam esforço físico. Por outro lado, se o  $VO_{2pico}$  for  $\geq 15 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , o paciente pode realizar esforços físicos confortavelmente. Por esse motivo, Neder et al.<sup>24</sup> consideraram que o  $VO_{2pico}$

$< 15 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  é considerado uma ACR muito baixa e o  $\text{VO}_{2\text{pico}} \geq 15 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  é considerado uma ACR leve-moderada. Nossos resultados mostraram que aqueles com ACR muito baixa apresentaram pior desempenho respiratório e cardíaco, avaliados por meio de ventilação e pulso de  $\text{O}_2$  respectivamente, bem como menor tolerância ao exercício no TECP, determinada pela duração do TECP e pela taxa de trabalho final. Além disso, é importante destacar que, embora não tenha sido estatisticamente significativo, os pacientes com ACR muito baixa relataram uma frequência menor de rotina de exercícios, um desfecho que pode influenciar na taxa de mortalidade<sup>9</sup>.

É interessante notar que, diferentemente de Sietsema et al. (2005), nossos achados não indicaram uma associação significativa entre a ACR muito baixa e a mortalidade por todas as causas. De forma semelhante à nossa, Kohl et al.<sup>23</sup> não encontraram uma associação significativa entre os valores contínuos de  $\text{VO}_{2\text{pico}}$  e o risco de mortalidade<sup>23</sup>. Acreditamos que a falta de associação pode ser devida ao pequeno tamanho da amostra, que também foi discutido por Kohl et al. como hipótese principal. Estudos observacionais de coorte que avaliam a mortalidade por todas as causas podem precisar de amostras maiores para obter poder suficiente na análise estatística, o que pode reduzir a heterogeneidade nos achados. Portanto, ainda há necessidade de estudos com um tamanho de coorte maior sobre o risco de mortalidade e a ACR.

Em nossa análise, houve uma prevalência significativamente maior de idosos e hábitos de tabagismo no grupo da ACR muito baixo. Estudos anteriores mostram que a ACR pode ser influenciada pela idade<sup>7,25,26</sup>. De acordo com Imboden et al.<sup>7</sup>, a ACR diminui em cerca de  $3,5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  (1-MET) por década de idade em indivíduos saudáveis. Além disso, as evidências em indivíduos fumantes não foram suficientes para estabelecer uma relação ou causalidade entre tabagismo e ACR<sup>27</sup>. No entanto, sabe-se que o monóxido de carbono do tabaco se liga aos glóbulos vermelhos e reduz a difusão de oxigênio, o que, a longo prazo, pode afetar negativamente a ACR<sup>27</sup>.

Nosso estudo não encontrou resultados significativos em valores contínuos de  $\text{VO}_{2\text{pico}}$  e risco de mortalidade por todas as causas. No entanto, estudos anteriores demonstraram que níveis mais elevados de ACR estavam associados a menor risco

de mortalidade, principalmente em populações clínicas<sup>5,6,20,26</sup>. Portanto, melhorias na ACR em pacientes em HD podem ser um fator protetivo não apenas para risco de mortalidade, mas também para comorbidades, como doenças cardiovasculares<sup>20</sup>. Nosso grupo de pesquisa tem estudado os efeitos do exercício na ACR e mostrou que o exercício combinado (ou seja, aeróbico e de força) é benéfico na melhora da ACR em pacientes em HD<sup>28,29</sup>. Além disso, como também reconhecido por Pella et al.<sup>30</sup>, a importância de uma avaliação periódica do esforço físico máximo nessa população deve ser reconhecida como um amplo espectro de saúde, pois já é realizada rotineiramente em outras populações clínicas (por exemplo, pacientes cardíacos e pacientes pulmonares crônicos).

No entanto, nosso estudo apresenta algumas limitações com relação à seleção da amostra, pois os participantes foram selecionados para um ensaio clínico randomizado ( $n = 39$ ) e somente pacientes estáveis foram incluídos. O baixo poder de detecção da razão de ocorrência de mortalidade em pacientes com ACR muito baixa pode ter sido causado pelo tamanho reduzido de nossa amostra. Embora todos os pacientes tenham feito uso de medicamentos betabloqueadores e tenham recebido instruções para manter suas medicações de rotina (betabloqueadores e vasodilatadores), não coletamos informações sobre a dosagem, princípio ativo ou uso de vasodilatadores. Por fim, também não coletamos informações sobre a bioquímica sanguínea e comorbidades dos pacientes além daquelas relacionadas à causa da DRC.

## CONCLUSÃO

Podemos concluir que valores muito baixos de ACR e  $\text{VO}_{2\text{pico}}$  não foram associados à mortalidade por todas as causas em pacientes em tratamento de HD. Embora uma ACR muito baixa tenha prevalecido em nossa amostra, são necessários estudos de coorte maiores para estabelecer conclusões sólidas sobre sua associação com a mortalidade por todas as causas.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos, primeiramente, a todos os pacientes que participaram deste estudo, além dos pesquisadores que contribuíram para a coleta de dados e realização desta pesquisa: Patrícia de Souza Rezende, Heloíse Benvenuti, Gabrielle Costa Borba, Kacylen Costa da Silva, Tatiane Ferreira, Samantha Gonçalves de

Oliveira, Verônica Verleine Hörbe Antunes, Francisco Veríssimo Veronese, Selma Bolacel, Maria Conceição da Costa Proença e sua equipe de enfermagem. Além disso, agradecemos a ajuda de todos os funcionários da Divisão de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e do Instituto de Doenças Renais (IDR). Agradecemos também às organizações de financiamento Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE).

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

FPA, CFB, HSR e PMER contribuíram para a concepção e desenho do estudo. A preparação do material e a coleta de dados foram realizadas por FPA e CFB. A análise foi realizada por FPA e HSR. O primeiro rascunho do manuscrito foi escrito por FPA, e CFB, HSR e PMER comentou sobre versões anteriores do manuscrito. FPA, CFB, HSR e PMER leram e aprovaram o manuscrito final.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## REFERÊNCIAS

1. ERA-EDTA Registry. ERA-EDTA Registry Annual Report 2019. Amsterdam, the Netherlands: Department of Medical Informatics; 2021.
2. Lim K, McGregor G, Coggan AR, Lewis GD, Moe SM. Cardiovascular functional changes in chronic kidney disease: integrative physiology, pathophysiology and applications of cardiopulmonary exercise testing. *Front Physiol.* 2020;11:572355. doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2020.572355>. PubMed PMID: 33041870.
3. Torino C, Manfredini F, Bolignano D, Aucella F, Baggetta R, Barillà A, et al. Physical performance and clinical outcomes in dialysis patients: a secondary analysis of the excite trial EXCITE working group. *Kidney Blood Press Res.* 2014;39(2-3):205-11. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000355798>. PubMed PMID: 25118076.
4. Howden EJ, Weston K, Leano R, Sharman JE, Marwick TH, Isbel NM, et al. Cardiorespiratory fitness and cardiovascular burden in chronic kidney disease. *J Sci Med Sport.* 2015;18(4):492-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsams.2014.07.005>. PubMed PMID: 25127529.
5. Sietsema KE, Amato A, Adler SG, Brass EP. Exercise capacity as a predictor of survival among ambulatory patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2004;65(2):719-24. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00411.x>. PubMed PMID: 14717947.
6. Mandsager K, Harb S, Cremer P, Phelan D, Nissen SE, Jaber W. Association of cardiorespiratory fitness with long-term mortality among adults undergoing exercise treadmill testing. *JAMA Netw Open.* 2018;1(6):e183605. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.3605>. PubMed PMID: 30646252.
7. Imboden MT, Harber MP, Whaley MH, Finch WH, Bishop DL, Fleener BS, et al. The association between the change in directly measured cardiorespiratory fitness across time and mortality risk. *Prog Cardiovasc Dis.* 2019;62(2):157-62. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2018.12.003>. PubMed PMID: 30543812.
8. Barnea N, Drory Y, Iaina A, Lapidot C, Reisin E, Eliahou H, et al. Exercise tolerance in patients on chronic hemodialysis. *Isr J Med Sci.* 1980;16(1):17-21. PubMed PMID: 7358510.
9. Martins P, Marques EA, Leal DV, Ferreira A, Wilund KR, Viana JL. Association between physical activity and mortality in end-stage kidney disease: a systematic review of observational studies. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):227. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-021-02407-w>. PubMed PMID: 34144689.
10. Cho JH, Lee JY, Lee S, Park H, Choi SW, Kim JC. Effect of intradialytic exercise on daily physical activity and sleep quality in maintenance hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2018;50(4):745-54. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-018-1796-y>. PubMed PMID: 29362960.
11. Zang W, Fang M, He H, Mu L, Zheng X, Shu H, et al. Comparative efficacy of exercise modalities for cardiopulmonary function in hemodialysis patients: a systematic review and network meta-analysis. *Front Public Health.* 2022;10:1040704. doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2022.1040704>. PubMed PMID: 36530731.
12. Mallamaci F, D'Arrigo G, Tripepi G, Lamberti N, Torino C, Manfredini F, et al. Long-term effect of physical exercise on the risk for hospitalization and death in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(8):1176-82. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.03160322>. PubMed PMID: 35878932.
13. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(2):211-77. doi: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.167.2.211>. PubMed PMID: 12524257.
14. Sakkas GK, Sargeant AJ, Mercer TH, Ball D, Koufaki P, Karatzaferi C, et al. Changes in muscle morphology in dialysis patients after 6 months of aerobic exercise training. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(9):1854-61. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfg237>. PubMed PMID: 12937235.
15. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-81. doi: <http://dx.doi.org/10.1249/00005768-198205000-00012>. PubMed PMID: 7154893.
16. Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disorders. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133(6):1205-9. PubMed PMID: 3509148.
17. Neder JA, Nery LE, Bagatin E, Lucas SR, Anção MS, Sue DY. Differences between remaining ability and loss of capacity in maximum aerobic impairment. *Braz J Med Biol Res.* 1998;31(5):639-46. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X1998000500006>. PubMed PMID: 9698768.
18. Kutner NG, Zhang R, Huang Y, Painter P. Gait Speed and mortality, hospitalization, and functional status change among hemodialysis patients: a US renal data system special study. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(2):297-304. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.01.024>. PubMed PMID: 25824124.
19. Borges RB, Mancuso ACB, Camey SA, Leotti VB, Hirakata VN, Azambuja GS, et al. Power and Sample Size for Health Researchers: uma ferramenta para cálculo de tamanho amostral e poder do teste voltado a pesquisadores da área da saúde. *Clin Biomed Res.* 2020;40(4):247-53. doi: <http://dx.doi.org/10.22491/2357-9730.109542>.
20. Ezzatvar Y, Izquierdo M, Núñez J, Calatayud J, Ramírez-Vélez R, García-Hermoso A. Cardiorespiratory fitness measured with cardiopulmonary exercise testing and mortality in patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Sport Health Sci.* 2021;10(6):609-19. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jshs.2021.06.004>. PubMed PMID: 34198003.
21. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men

- and women. *JAMA*. 2009;301(19):2024-35. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.681>. PubMed PMID: 19454641.
22. Steell L, Ho FK, Sillars A, Petermann-Rocha F, Li H, Lyall DM, et al. Dose-response associations of cardiorespiratory fitness with all-cause mortality and incidence and mortality of cancer and cardiovascular and respiratory diseases: the UK Biobank cohort study. *Br J Sports Med*. 2019;53(21):1371-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2018-099093>. PubMed PMID: 30796106.
  23. Kohl LM, Signori LU, Ribeiro RA, Silva AM, Moreira PR, Dipp T, et al. Prognostic value of the six-minute walk test in end-stage renal disease life expectancy: a prospective cohort study. *Clinics (São Paulo)*. 2012;67(6):581-6. doi: [http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2012\(06\)06](http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2012(06)06). PubMed PMID: 22760895.
  24. Neder JA, Nery LE, Bagatin E, Lucas SR, Anção MS, Sue DY. Differences between remaining ability and loss of capacity in maximum aerobic impairment. *Braz J Med Biol Res*. 1998;31(5):639-46. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X1998000500006>. PubMed PMID: 9698768.
  25. Peterman JE, Arena R, Myers J, Marzolini S, Ades PA, Savage PD, et al. Reference standards for cardiorespiratory fitness by cardiovascular disease category and testing modality: data from FRIEND. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(22):e022336. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.121.022336>. PubMed PMID: 34747182.
  26. Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Després JP, Franklin BA, et al. Importance of assessing cardiorespiratory fitness in clinical practice: a case for fitness as a clinical vital sign: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(24):e653-99. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000461>. PubMed PMID: 27881567.
  27. Sengbusch JR, Tiernan DL, Tamulevicius N, Martinasek MP. The impact of smoking on maximum oxygen uptake. *Respir Care*. 2021;66(5):857-61. doi: <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.08406>. PubMed PMID: 33593934.
  28. Andrade FP, Borba GC, Silva KC, Ferreira TS, Oliveira SG, Antunes VVH, et al. Intradialytic periodized exercise improves cardiopulmonary fitness and respiratory function: a randomized controlled trial. *Semin Dial*. 2022;35(2):181-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/sdi.13020>. PubMed PMID: 34536050.
  29. Andrade FP, Rezende PS, Ferreira TS, Borba GC, Müller AM, Rovedder PME. Effects of intradialytic exercise on cardiopulmonary capacity in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep*. 2019;9(1):18470. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-54953-x>. PubMed PMID: 31804617.
  30. Pella E, Boutou A, Boulmpou A, Papadopoulos CE, Papagianni A, Sarafidis P. Cardiopulmonary exercise testing in patients with end-stage kidney disease: principles, methodology and clinical applications of the optimal tool for exercise tolerance evaluation. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(12):2335-50. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfab150>. PubMed PMID: 33823012.