

Variabilidade RR ao Esforço Correlaciona-se com Déficit Funcional Aeróbico em Pacientes em Hemodiálise

Heart Rate Variability Correlates to Functional Aerobic Impairment in Hemodialysis Patients

Maria Angela Magalhães de Queiroz Carreira¹, André Barros Nogueira¹, Felipe Montes Pena¹, Marcio Galindo Kiuchi¹, Ronaldo Campos Rodrigues¹, Rodrigo da Rocha Rodrigues¹, Jorge Paulo Strogoff de Matos², Jocemir Ronaldo Lugon²
Universidade Federal Fluminense, Departamento de Cardiologia¹; Universidade Federal Fluminense, Departamento de Nefrologia²,
Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: A disfunção autonômica (DA) é altamente prevalente em pacientes em hemodiálise (HD) e tem sido implicada no risco aumentado de mortalidade cardiovascular.

Objetivo: Correlacionar a variabilidade RR (VRR) durante o teste ergométrico (TE) com o déficit funcional aeróbico (FAI) em pacientes em HD e em um grupo controle.

Métodos: Trata-se de um estudo transversal no qual as variáveis analisadas foram obtidas através de exame clínico, coleta de sangue, ecocardiograma transtorácico, Holter de 24 horas e TE. Foi realizado TE em esteira pelo protocolo de rampa, limitado por sintomas, com recuperação ativa. A VRR foi avaliada no domínio do tempo no exercício e na recuperação separadamente. **Resultados:** Quarenta e um pacientes em HD e 41 controles concluíram o estudo. Pacientes em HD tinham maior FAI e menor VRR do que os controles ($p < 0,001$ para ambos). Houve correlação entre FAI e VRR no exercício (SDNN) em ambos os grupos. Esta associação foi independente de idade, sexo, tabagismo, índice de massa corporal, diabetes, clonidina, betabloqueador, mas não dos níveis de hemoglobina.

Conclusão: A VRR no exercício foi inversamente correlacionada com o FAI em pacientes em HD e controles. Não foram observadas associações do FAI com VRR no Holter ou no período de recuperação do TE. (Arq Bras Cardiol. 2015; 104(6):493-501)

Palavras-chave: Sistema Nervoso Simpático / fisiopatologia, Teste de Esforço, Diálise Renal, Mortalidade, Exercício.

Abstract

Background: Autonomic dysfunction (AD) is highly prevalent in hemodialysis (HD) patients and has been implicated in their increased risk of cardiovascular mortality.

Objective: To correlate heart rate variability (HRV) during exercise treadmill test (ETT) with the values obtained when measuring functional aerobic impairment (FAI) in HD patients and controls.

Methods: Cross-sectional study involving HD patients and a control group. Clinical examination, blood sampling, transthoracic echocardiogram, 24-hour Holter, and ETT were performed. A symptom-limited ramp treadmill protocol with active recovery was employed. Heart rate variability was evaluated in time domain at exercise and recovery periods.

Results: Forty-one HD patients and 41 controls concluded the study. HD patients had higher FAI and lower HRV than controls ($p < 0.001$ for both). A correlation was found between exercise HRV (SDNN) and FAI in both groups. This association was independent of age, sex, smoking, body mass index, diabetes, and clonidine or beta-blocker use, but not of hemoglobin levels.

Conclusion: No association was found between FAI and HRV on 24-hour Holter or at the recovery period of ETT. Of note, exercise HRV was inversely correlated with FAI in HD patients and controls. (Arq Bras Cardiol. 2015; 104(6):493-501)

Keywords: Sympathetic Nervous System / physiopathology; Exercise Test; Renal Dialysis; Mortality; Exercise.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Maria Angela Magalhães de Queiroz Carreira •
Rua Arroio Fundo, 230, Anil. CEP 22765-260, Rio de Janeiro, RJ – Brasil
E-mail: macarreira@globo.com
Artigo recebido em 12/09/14; revisado em 14/01/15; aceito 19/01/15.

DOI: 10.5935/abc.20150039

Introdução

O tratamento oferecido aos pacientes em hemodiálise (HD) tem melhorado ao longo das últimas décadas, resultando em aumento da sobrevida e melhor qualidade de vida¹. No entanto, a morbidade e a mortalidade cardiovascular (CV) permanecem excepcionalmente elevadas nesse grupo de pacientes².

A prevalência de disfunção autonômica (DA) em pacientes em hemodiálise regular é alta¹ e isso tem sido associado a um aumento do risco de morte súbita².

Na população geral, a capacidade funcional aeróbica (CFA) é um preditor independente de mortalidade por todas as causas e cardiovascular³. Em indivíduos normais, a CFA esteve inversamente associada com o risco de morte cardiovascular e por todas as causas. Homens com baixa CFA têm um risco 2,50 vezes maior para morte cardiovascular e 2,04 vezes maior para morte por todas as causas após ajuste para fatores de risco e alterações isquêmicas de ST durante o exercício em comparação com aqueles com alta CFA⁴. A CFA também é um preditor de morte súbita cardíaca em indivíduos normais. Cada incremento de um equivalente metabólico (MET) na CFA já foi relacionado a uma diminuição de 22% no risco de morte súbita cardíaca em homens aparentemente saudáveis⁴.

O teste ergométrico (TE) tem sido utilizado na avaliação da função autonômica através da análise das alterações na frequência cardíaca (variabilidade RR - VRR) durante estresse físico.

O objetivo deste estudo foi analisar a função autonômica de pacientes em HD e controles através da VRR durante o TE e correlacionar os resultados com o déficit funcional aeróbico (do inglês, *functional aerobic impairment* - FAI).

Métodos

População

Foi realizado um estudo transversal com pacientes com insuficiência renal em HD três vezes por semana (sessões com 4 horas de duração), há pelo menos três meses, e um grupo controle pareado por sexo e idade sem doença renal evidente. Os pacientes com insuficiência renal foram recrutados a partir de um único centro de diálise. O grupo controle foi composto de indivíduos encaminhados para teste de esforço no hospital universitário. Foi obtido consentimento informado e o protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina/Hospital Universitário. Medicamentos de uso crônico, incluindo aquelas para controle da pressão arterial, não foram interrompidas durante o estudo.

Os critérios de exclusão foram os seguintes: dificuldade de deambulação na esteira, arritmias impedindo avaliação adequada da frequência cardíaca e a presença de doença cardíaca sintomática. A avaliação cardíaca foi sempre realizada em dia não dialítico no meio da semana e consistiu em: avaliação clínica, ecocardiograma transtorácico, monitorização eletrocardiográfica pelo Holter de 24 horas (Holter) e TE.

Ecocardiograma

O ecocardiograma transtorácico bidimensional (Eco) foi realizado em aparelho VIVID 7 System (General Electric, EUA) para avaliar alterações de motilidade do ventrículo esquerdo, espessura de parede e função ventricular sistólica e diastólica.

Holter

Um gravador de três canais foi utilizado para registrar os traçados eletrocardiográficos (Galix Instrumentação Biomédica, Flórida, EUA). Realizou-se análise da VRR no domínio do tempo quando os seguintes parâmetros foram obtidos: a) SDNN, desvio padrão (SD) de todos os intervalos RR normais (NN); b) SDANN, SD das médias dos intervalos de 5 minutos dos NN nas 24 h; c) rMSSD, raiz quadrada da média do quadrado dos intervalos NN sucessivos; e d) índice triangular (TI), integral da distribuição da densidade (isto é, o número total de intervalos NN) dividida pela distribuição da densidade máxima.

Teste ergométrico

Os pacientes foram submetidos a TE em esteira pelo protocolo de rampa no programa Ergo13 (Heart Ware Co., Minas Gerais, Brasil). O teste foi sintoma limitado, com recuperação ativa por 2 minutos com 40% da velocidade e inclinação do pico do esforço. Para o protocolo de rampa, o consumo de oxigênio (VO_2) máximo previsto foi reduzido em 20% nos pacientes em HD. Registros automáticos de ECG foram obtidos em 13 derivações simultâneas antes do exercício em decúbito, em pé, no pico do exercício, e a cada minuto da recuperação. O VO_2 máximo no pico do exercício foi calculado pela fórmula de Foster com apoio de mãos. Calculou-se o FAI pela fórmula: $FAI = [(VO_2 \text{ máximo previsto} - VO_2 \text{ pico}) / VO_2 \text{ máximo previsto}] \times 100$. A VRR no TE foi obtida por *software* especialmente desenhado para o estudo através da transmissão da monitorização ECG do sistema Ergo13 para o sistema Cardio Smart (Cardios, São Paulo, Brasil) durante as fases de exercício e recuperação separadamente. Foram analisados os seguintes parâmetros da VRR: SDNN e rMSSD durante o exercício e no período de recuperação.

Análise estatística

Os resultados foram expressos como média e desvio padrão, no caso de distribuição normal, e mediana e faixa de variação, em caso contrário. As variáveis categóricas foram expressas como frequências e comparadas usando-se o teste do qui-quadrado. Comparações entre duas variáveis contínuas foram feitas empregando-se o teste *t* (no caso de distribuição normal) ou o seu equivalente não paramétrico (Mann-Whitney). A presença de correlações foi avaliada pelo teste de Pearson. Regressão logística foi utilizada para analisar associações transversais. Variáveis com valores de $p < 0,10$ na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado. Ao final, valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes. Para a análise estatística, utilizamos o programa SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

Resultados

Cento e vinte e cinco pacientes de um único centro de diálise foram inicialmente avaliados. Nove foram prontamente excluídos devido a comprometimento da marcha. Dos 116 restantes, 59 concordaram em participar e assinaram o termo de consentimento. No decorrer da avaliação, 18 pacientes foram excluídos. As causas da exclusão foram: não comparecimento à 2ª etapa (10), infarto do miocárdio prévio (4), arritmia (2), fístula arteriovenosa bilateral (1) e infecção pulmonar durante a avaliação (1). Ao final, 41 pacientes em HD concluíram o estudo. As etiologias mais comuns da doença renal foram: nefrosclerose hipertensiva (56%), glomerulonefrite crônica (17%), doença renal policística do adulto (10%) e nefropatia diabética (7%). As características gerais dos pacientes e controles estão na Tabela 1. O uso de anti-hipertensivos e o sedentarismo foram mais frequentes entre os pacientes em HD. Houve tendência a maior utilização de betabloqueador em hemodialisados, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa. O uso de diuréticos foi mais comum entre os controles.

Ao ecocardiograma, a função sistólica do ventrículo esquerdo, inferida pela fração de ejeção, foi semelhante entre os grupos ($66,1 \pm 10,1\%$ vs. $68,6 \pm 5,4\%$ para os pacientes em HD e controles, respectivamente, $p = 0,167$), mas a disfunção diastólica foi mais prevalente em pacientes em HD (77% vs. 42% , $p = 0,004$).

Os parâmetros cardiovasculares no TE estão na Tabela 2. Não houve diferença entre os grupos quanto aos parâmetros pré-exercício. O FAI foi maior em pacientes em HD (Figura 1). As razões para interrupção do exercício foram: exaustão, 80,5%; cansaço muscular de membros inferiores, 4,9%; bloqueio de ramo esquerdo de alto grau, 2,4%; arritmia, 2,4%; e hipertensão, 2,4%. Não ocorreram complicações durante o TE nos dois grupos.

Ao Holter, os pacientes em HD apresentaram menor VRR do que os controles. Foram observadas diferenças em relação aos valores médios da VRR ao TE durante o exercício e a recuperação (Tabela 3). O SDNN de pacientes em HD foi significativamente menor ao Holter, e no exercício e na recuperação do TE em comparação aos dos controles (Figura 2). O SDNN ao exercício se correlacionou inversamente com o FAI em pacientes em HD e controles (Figura 3). Não houve correlação entre a VRR ao Holter e o FAI (Tabela 4). Foi elaborado um modelo de regressão logística multivariada para controlar os fatores de confundimento na associação do SDNN ao exercício com o FAI em pacientes em HD. O SDNN ao exercício < 40 ms (ponto de corte na mediana) esteve associado a um maior FAI e esta correlação foi independente de sexo, idade, índice de massa corporal, tabagismo, diabetes e uso de betabloqueador ou clonidina. A associação foi dependente dos níveis séricos de hemoglobina (Tabela 5).

Tabela 1 – Características gerais dos pacientes em hemodiálise e controles

	Hemodialisados	Controles	p
Idade, anos	50 ± 14 ^a	50 ± 13	0,975
Sexo masculino, %	21 (51,2) ^b	21 (51,2)	1,000
Raça, não branca %	27 (65,9)	21 (51,2)	0,391
Índice de massa corporal, kg/m ²	25,1 ± 5,1	27,3 ± 4,1	0,030
Tempo em hemodiálise, meses	67,2 ± 47,3	n.a.	
Diabetes, %	4 (9,8)	5 (12,2)	0,724
Tabagismo, %	3 (9,1)	8 (20,5)	0,180
História familiar de DAC, %	15 (36,6)	17 (41,5)	0,520
História familiar de hipertensão, %	26 (63,4)	21 (51,2)	0,525
Sedentarismo, %	33 (80,5)	24 (58,5)	0,031
Uso de anti-hipertensivos, %	33 (80,5)	20 (48,8)	0,003
Betabloqueador	14 (34,1)	7 (17,1)	0,077
Diurético	2 (4,9)	8 (19,5)	0,043
Bloqueador dos canais do cálcio	5 (12,2)	2 (4,9)	0,236
IECA/Bloqueador AT1	12 (29,3)	16 (39,0)	0,352
Clonidina	8 (19,5)	-	0,003
Alfa-bloqueador	6 (14,6)	-	0,011
Hemoglobina, g/dl	11,5 ± 1,4	13,8 ± 1,2	< 0,001
TFG (MDRD Study), ml/min/1,73m ²	n.a.	87,5 ± 23,1	

DAC: doença arterial coronariana; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; n.a.: não aplicável; TFG: taxa de filtração glomerular estimada; MDRD: modification of diet in renal disease. ^a Média ± DP; ^b n (%).

Tabela 2 – Valores pré-exercício e de pico do esforço da frequência cardíaca, pressão arterial e déficit funcional aeróbico em hemodialisados e controles no teste ergométrico

	Hemodialisados	Controles	p
FC pré-exercício, bpm	77 ± 12 ^a	76 ± 13	0,705
PAS pré-exercício, mmHg	131 ± 39	130 ± 31	0,860
PAD pré-exercício, mmHg	82 ± 11	83 ± 9	0,135
FC pico, bpm	130 ± 25	160 ± 19	< 0,001
PAS pico, mmHg	193 ± 26	199 ± 21	0,273
PAD pico, mmHg	99 ± 11	93 ± 11	0,040
Tempo de exercício, min	8,5 ± 1,9	10,1 ± 2,4	0,002
Déficit funcional aeróbico, %	29,5 ± 12,0	2,8 ± 20,1	< 0,001

FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. ^a Média ± DP.

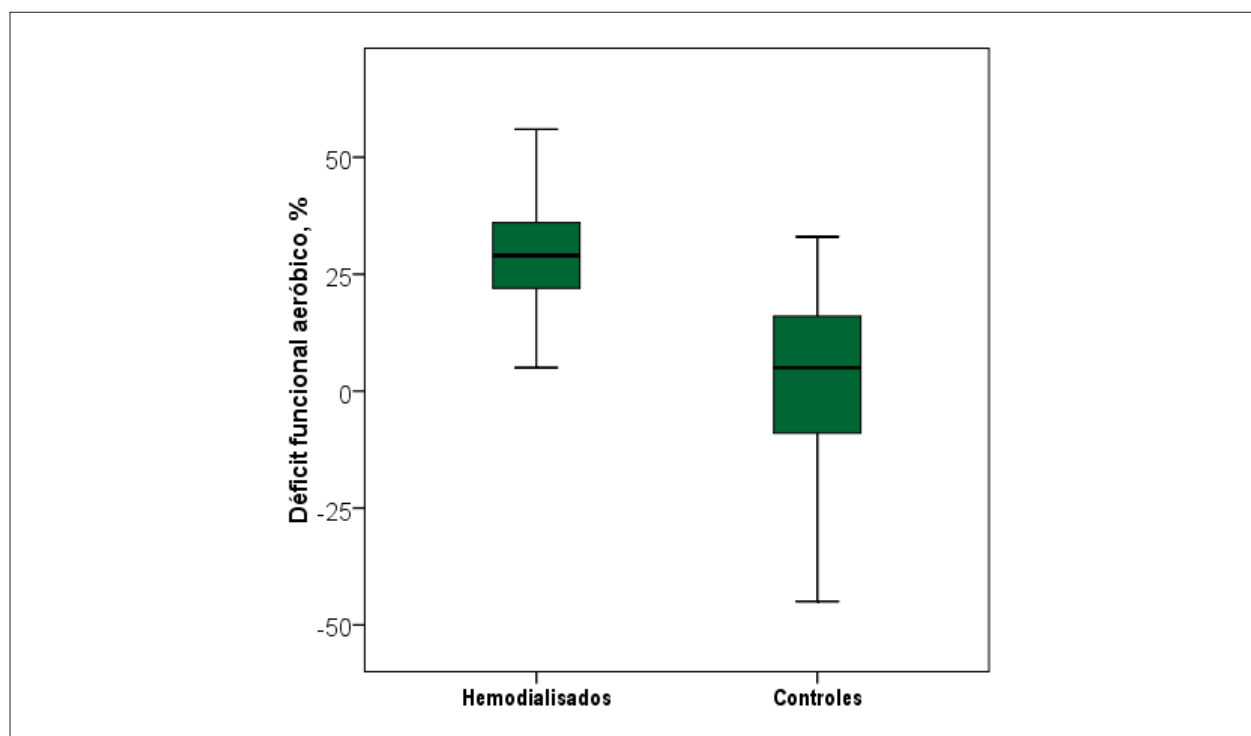


Figura 1 – Déficit funcional aeróbico em hemodialisados e controles.

Discussão

A DA é uma anomalia frequente em pacientes com insuficiência renal terminal e um marcador de eventos cardiovasculares e morte⁵⁻⁸. O TE, uma ferramenta valiosa para avaliar DA, é pouco utilizado em pacientes em HD.

Foram estudados os parâmetros autonômicos relacionados à VRR durante o TE em pacientes em HD em comparação com os de um grupo controle, sendo os resultados no TE correlacionados com o FAI.

Em nossa amostra, o índice de massa corporal esteve no limite do excesso de peso em pacientes em HD e claramente

acima da normalidade no grupo controle. Isso não foi inesperado, considerando que subnutrição era comum em pacientes em HD no passado⁹, mas não no presente, e que a obesidade é um fator de risco reconhecido para doença cardiovascular^{10,11}. A proporção de diabetes *mellitus* em nossa amostra foi menor do que a relatada em séries internacionais^{12,13} e também menor do que a relatada para a população em diálise no Brasil¹⁴, provavelmente como resultado dos critérios de inclusão e exclusão adotados no estudo. Assim, como a maioria das séries relatadas^{1,12-14}, um número substancial de pacientes em HD estava em uso de anti-hipertensivos. Em consonância com o conceito

Tabela 3 – Variabilidade RR no Holter e no teste ergométrico em pacientes em hemodiálise e controles

	Hemodialisados	Controles	p
Holter			
SDNN, ms	82,6 ± 27,6	119,1 ± 47,6	< 0,001
SDANN, ms	74,3 ± 26,8	113,1 ± 43,2	< 0,001
rMSSD, ms	17,4 ± 7,7	27,6 ± 11,1	< 0,001
Índice triangular, ms	23,3 ± 8,4	34,4 ± 9,3	< 0,001
Teste ergométrico			
SDNN exercício, ms	33,7 ± 14,2	50,0 ± 21,8	< 0,001
rMSSD exercício, ms	11,0 ± 5,5	15,3 ± 14,7	0,092
SDNN recuperação, ms	20,1 ± 9,8	27,3 ± 17,4	0,024
rMSSD recuperação, ms	11,5 ± 7,8	15,4 ± 17,3	0,196

SDNN: desvio padrão (SD) de todos os intervalos RR normais (NN); SDANN: SD das médias dos intervalos de 5 minutos dos NN nas 24 h; rMSSD: raiz quadrada da média do quadrado dos intervalos NN sucessivos; valores expressos como média ± DP.

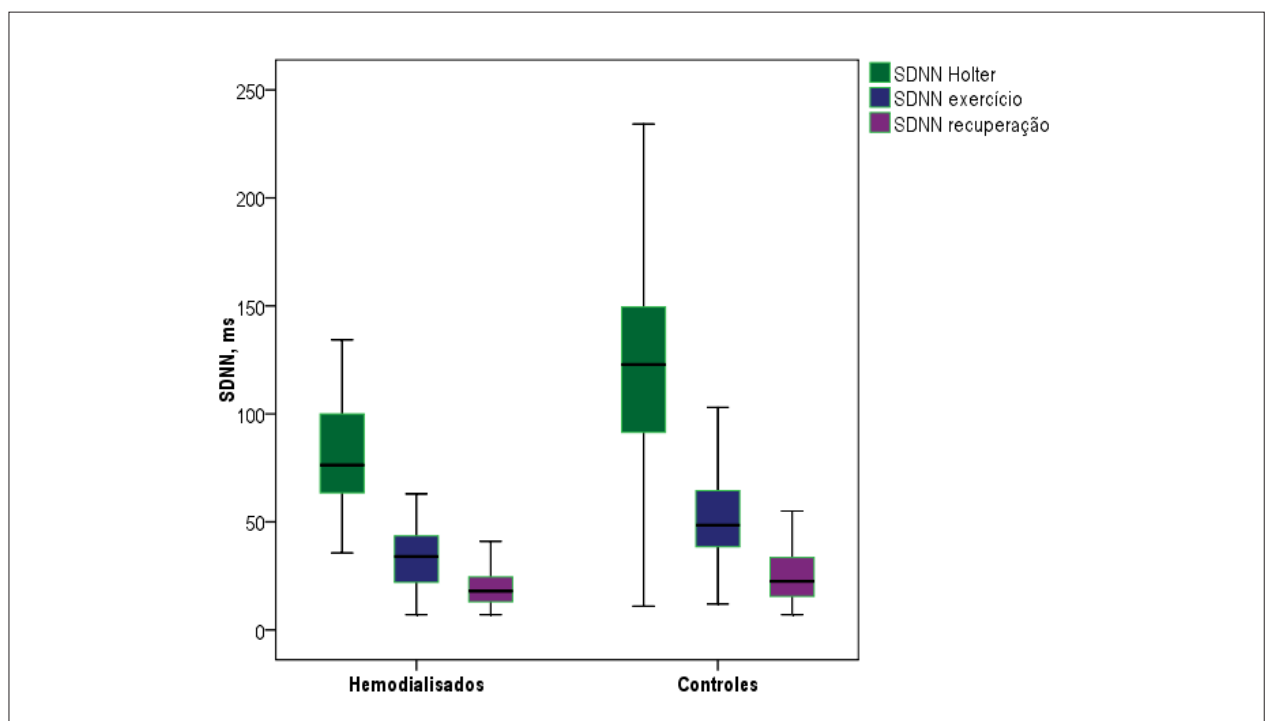


Figura 2 – Variabilidade RR (SDNN) no Holter, exercício e recuperação em hemodialisados e controles.

de que a hiperatividade simpática pode desempenhar um papel importante na hipertensão dos pacientes com DRC, drogas que afetam principalmente essa via foram prescritas com mais frequência para pacientes em HD¹⁵. Por outro lado, os diuréticos, menos eficazes em pacientes em diálise, foram mais utilizados nos controles. Consistente com a literatura^{16,17}, a disfunção diastólica de ventrículo esquerdo ao ecocardiograma foi mais frequente em pacientes em HD. Em contraste, a função sistólica ventricular esquerda foi semelhante em ambos os grupos, talvez devido aos nossos

critérios de seleção, que excluiu pacientes com insuficiência cardíaca manifesta.

Ao analisar os parâmetros cardiovasculares no TE, não foram encontradas diferenças entre os grupos na pressão arterial sistólica (PAS) ou diastólica (PAD) em repouso e no pico do exercício ou da frequência cardíaca em repouso. Entretanto, observamos menor frequência cardíaca no pico do esforço em pacientes em HD. Uma resposta atenuada da frequência cardíaca ao esforço também reflete DA e prevê eventos cardíacos adversos maiores entre as pessoas com

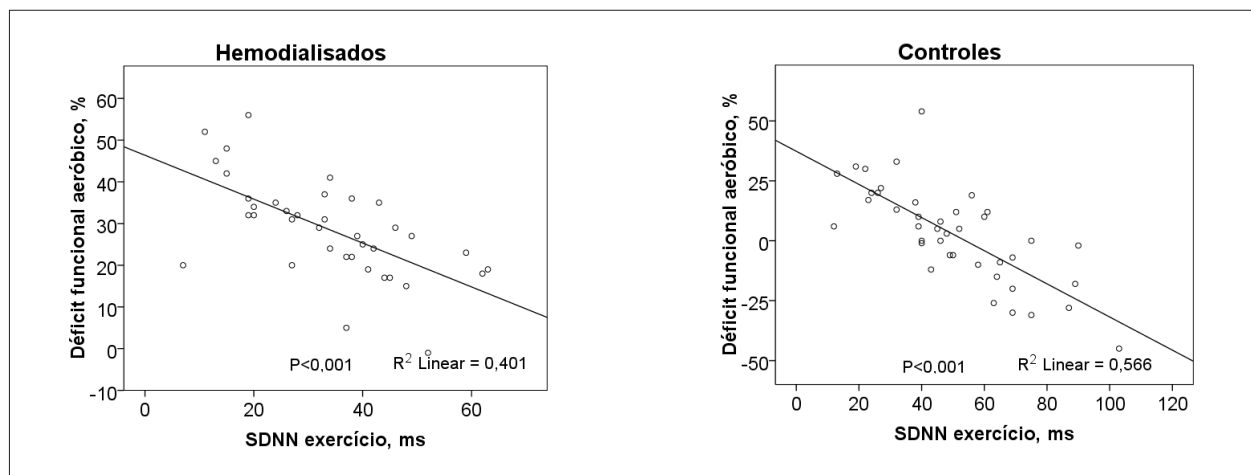


Figura 3 – Correlação entre o déficit funcional aeróbico e a variabilidade RR (SDNN) ao exercício em hemodialisados (esquerda) e controles (direita).

Tabela 4 – Coeficientes de correlação entre o déficit funcional aeróbico e a variabilidade RR no Holter e no teste ergométrico

	Hemodialisados		Controles	
	r	p	r	p
Holter				
SDNN	-0,046	0,780	-0,183	0,260
SDANN	-0,044	0,792	-0,274	0,087
rMSSD	-0,090	0,585	0,248	0,123
Índice triangular	-0,072	0,661	-0,123	0,451
Teste ergométrico				
SDNN exercício	-0,633	< 0,001	-0,752	< 0,001
rMSSD exercício	0,300	0,858	0,023	0,887
SDNN recuperação	-0,017	0,917	0,038	0,813
SDNN recuperação	0,080	0,622	-0,028	0,864

r: coeficiente de correlação; SDNN: desvio padrão (SD) de todos os intervalos RR normais (NN); SDANN: SD das médias dos intervalos de 5 minutos dos NN nas 24 h; rMSSD: raiz quadrada da média do quadrado dos intervalos NN sucessivos.

Tabela 5 – Taxa de risco (OR) não ajustada e ajustada em diferentes modelos de regressão multivariada para testar a associação do SDNN ao exercício <40ms (mediana) com o déficit funcional aeróbico em pacientes em hemodiálise

	OR	IC 95%	p
Não ajustada	1,145	1,033-1,270	0,010
Modelo 1	1,213	1,059-1,390	0,005
Modelo 2	1,160	1,022-1,318	0,022
Modelo 3	1,141	1,010-1,288	0,034
Modelo 4	1,149	1,007-1,312	0,039
Modelo 5	1,153	0,979-1,357	0,088

IC: intervalo de confiança.

Os modelos consistiram da inclusão progressiva dos seguintes fatores de confusão: idade e sexo (modelo 1); tabagismo e índice de massa corporal (modelo 2); diabetes (modelo 3); clonidina e betabloqueadores (modelo 4); e hemoglobina (modelo 5).

doença cardiovascular manifesta ou suspeita, mesmo após o ajuste para a função do ventrículo esquerdo e a gravidade da isquemia¹⁸ miocárdica ao esforço.

Nossa população foi composta por indivíduos de diferentes faixas etárias. Por esse motivo, na análise da CFA utilizamos o FAI que compara o VO_2 obtido com aquele esperado para o sexo e a idade.

Em nossos resultados, o FAI foi maior em hemodialisados, achado já bem documentado em pacientes em HD^{3,19}. Na população geral, a CFA é fator independentemente associado com mortalidade cardiovascular e geral. Em nossos resultados encontramos um FAI médio de 30% no grupo HD e de 3% no grupo controle. O FAI desta população pode ser de até 65% do previsto para o sexo e a idade comparado com o de controles²⁰. Os fatores determinantes para essa redução são muitos, alguns relacionados à fisiopatologia da doença e outros relacionados ao envelhecimento e ao ambiente³. Durante o exercício, há necessidade de maior aporte de oxigênio para a musculatura em atividade. Esse aumento depende de inúmeros fatores: periféricos, como aumento do fluxo e da extração arterio-venosa de O_2 ; e centrais, como aumento do débito cardíaco. Esse aumento do débito cardíaco ao exercício depende principalmente do aumento da frequência cardíaca. Entretanto, em pacientes em HD, a reserva cronotrópica encontra-se frequentemente reduzida, tendo isso sido atribuído à DA, reconhecidamente presente na uremia³.

Testes de função autonômica são frequentemente anormais em pacientes em HD. A VRR pelo Holter de 24 horas tem sido considerada um bom marcador de disautonomia nesses pacientes^{7,8}. Uma VRR reduzida, tanto no domínio do tempo como no domínio da frequência, tem sido associada à menor sobrevida na população em HD^{6,7,21}. Em concordância com estudos prévios, em nossos resultados, a VRR ao Holter de 24 horas foi menor nos pacientes em HD, demonstrando uma função autonômica alterada^{5-7,21,22}.

No TE, a VRR no domínio do tempo diminui na posição supina e durante o exercício e aumenta muito lentamente no período de recuperação após o exercício. A hiperatividade simpática persiste por pelo menos 45 minutos após o exercício e se acompanha de redução da VRR nessa fase²⁰. Em nossos resultados, observamos que o SDNN foi significativamente menor no exercício e na recuperação nos pacientes em HD. Esse achado mais uma vez reflete o estado hiperadrenérgico característico dos pacientes em HD, já que o SDNN representa uma avaliação geral do equilíbrio do sistema nervoso autônomo, que depende da modulação pelos ramos simpático e parassimpático⁶. Em contraste, observamos que rMSSD, variável influenciada pelo parassimpático, não foi diferente entre os grupos.

Em nossos resultados encontramos uma importante correlação entre o FAI e a VRR através do SDNN ao exercício, tanto em pacientes em HD como em controles.

Esse dado reforça a hipótese de que a redução da CFA está fortemente associada à presença e gravidade da disautonomia. O estresse decorrente do exercício impõe substanciais alterações ao sistema nervoso autônomo, facilitando o reconhecimento de perturbações que, de outra forma, poderiam permanecer indetectáveis.

Nossos pacientes em HD tinham níveis séricos de hemoglobina mais baixos, achado relativamente comum na doença renal terminal. Para controlar a anemia e os outros fatores de confusão no concernente à associação da VRR durante o exercício com o FAI, recorremos a uma variedade de modelos de regressão logística em que tabagismo e diabetes (associados com menor VRR), e anemia e uso de betabloqueador ou clonidina (associados ao aumento do FAI) foram incluídos como variáveis explicativas. O SDNN ao exercício foi independentemente associado com o FAI em todos os modelos testados, com exceção daquele em que foram incluídos os níveis de hemoglobina no sangue. Vários autores²³⁻²⁷ relataram que a diminuição dos níveis de hemoglobina provoca uma redução significativa da CFA e que, quanto maior a queda, maior o FAI²³. Além disso, a transfusão de hemácias^{23,24} e a administração de eritropoietina²⁵⁻²⁷ foram associadas com melhora significativa na CFA com aumento de 6% a 18% no VO_2 de pico em diferentes séries e protocolos.

Nossos achados são clinicamente relevantes. A DA e o FAI são importantes precursores de mortalidade, justificando que sejam evitados esforços para encontrar formas de reduzir o risco dos pacientes comprometidos. Do ponto de vista farmacológico, além do tratamento da anemia com eritropoietina, que sabidamente aumenta a capacidade funcional destes pacientes, as alternativas são escassas^{3,26,27}. Nesse particular, o uso de inibidores da hepcidina, um peptídeo envolvido na gênese da anemia das doenças crônicas/inflamatórias, parece promissor^{28,29}. Por outro lado, é bem estabelecido que o treinamento físico aumenta a capacidade funcional e reduz a taxa de mortalidade global e cardiovascular desses pacientes^{30,31}. Os mecanismos pelos quais isso ocorre são múltiplos e envolvem certamente melhoria da função autonômica e inflamação^{31,32}.

O número reduzido da amostra é uma limitação do nosso estudo, que recrutou pacientes de um único centro de diálise. Também deve ser salientado que o VO_2 máximo no pico do exercício foi obtido pela fórmula de Foster com apoio de mãos e não pela medida direta da troca de gases durante o exercício, especialmente considerando-se que não foi possível encontrar estudos de validação da fórmula citada em pacientes em HD. Em vista disso, estudos adicionais são necessários para confirmar nossos achados.

Conclusão

O FAI apresentou forte correlação com a VRR (SDNN) durante o exercício. Essa associação foi independente de idade, sexo, índice de massa corporal, tabagismo, diabetes e uso de betabloqueador ou clonidina, mas não dos níveis de hemoglobina.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Carreira MAMQ, Nogueira AB, Pena FM, Kiuchi MG, Rodrigues RC, Rodrigues RR, Matos JPS, Lugon JR. Obtenção de dados: Carreira MAMQ, Nogueira AB, Pena FM, Kiuchi MG, Rodrigues RC, Rodrigues RR, Matos JPS, Lugon JR. Análise e interpretação dos dados: Carreira MAMQ, Nogueira AB, Pena FM, Kiuchi MG, Rodrigues RC, Rodrigues RR, Matos JPS, Lugon JR. Análise estatística: Carreira MAMQ, Nogueira AB, Pena FM, Kiuchi MG, Rodrigues RC, Rodrigues RR, Matos JPS, Lugon JR. Obtenção de financiamento: Carreira MAMQ, Matos JPS, Lugon JR. Redação do manuscrito: Carreira MAMQ, Pena FM, Rodrigues RC, Matos JPS, Lugon JR. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual

importante: Carreira MAMQ, Nogueira AB, Pena FM, Kiuchi MG, Rodrigues RC, Rodrigues RR, Matos JPS, Lugon JR.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado por FAPERJ.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Maria Angela M. Q. Carreira pela Universidade Federal Fluminense.

Referências

- Lugon JR, Warrak EA, Lugon AS, Salvador BA, Nobrega AC. Revisiting autonomic dysfunction in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int*. 2003;7(3):198-203.
- Herzog CA, Mangrum JM, and Passman R. Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dial*. 2008;21(4):300-7.
- Painter P. Determinants of exercise capacity in CKD patients treated with hemodialysis. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2009;16(6):437-48.
- Laukkanen JA, Mäkikallio TH, Rauramaa R, Kiviniemi V, Ronkainen K, Kurl S. Cardiorespiratory fitness is related to the risk of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(18):1476-83.
- Chan CT, Levin NW, Chertow GM, Larive B, Schulman G, Kotanko P; Frequent Hemodialysis Network Daily Trial Group. Determinants of Cardiac Autonomic dysfunction in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10):1821-7.
- Fukuta H, Hayamo J, Ishihara S, Sakata S, Mukai S, Ohte N, et al. Prognostic value of heart rate variability in patients with end-stage renal disease on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(2):318-25.
- Oikawa K, Ishihara R, Maeda T, Yamaguchi K, Koike A, Kawaguchi H, et al. Prognostic value of heart rate variability in patients with renal failure on hemodialysis. *Int J Cardiol*. 2009;131(3):370-7.
- Brotman DJ, Bash LD, Qayyum R, Crews D, Whitsel EA, Astor BC, et al. Heart rate variability predicts ESRD and CKD-related hospitalization. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(9):1560-70.
- Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(7):953-60.
- Bonanni A, Mannucci I, Verzola D, Sofia A, Saffiotti S, Gianetta E, et al. Protein-energy wasting and mortality in chronic kidney disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(5):1631-54.
- Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K et al; International Society of Renal Nutrition and Metabolism. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int*. 2013;84(6):1096-107.
- United States Renal Data System. Cardiovascular disease. [Accessed in 2014 Feb 10]. Available from: http://www.ursds.org/2012/pdf/v2_ch4_12.pdf
- Foster MC, Rawlings AM, Marrett E, Neff D, Willis K, Inker LA, et al. Cardiovascular risk factor burden, treatment, and control among adults with chronic kidney disease in the United States. *Am Heart J*. 2013;166(1):150-6.
- Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Watanabe Y, Santos DR. [Chronic dialysis in Brazil: report of the Brazilian dialysis census, 2011]. *J Bras Nefrol*. 2012; 34(3):272-7.
- Joles JA, Koomans HA. Causes and consequences of increased sympathetic activity in renal disease. *Hypertension*. 2004;43(4):699-706.
- le EH, Zietse R. Evaluation of cardiac function in the dialysis patient - a primer for the non-expert. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(6):1474-81.
- Jakubovic BD, Wald R, Goldstein MB, Leong-Poi H, Yuen DA, Perl J, et al. Comparative assessment of 2-dimensional echocardiography vs cardiac magnetic resonance imaging in measuring left ventricular mass in patients with and without end-stage renal disease. *Can J Cardiol*. 2013;29(3):384-90.
- Elhendy A, Mahoney DW, Khandheria BK, Burger K, Pellikka PA. Prognostic significance of impairment of heart rate response to exercise impact of left ventricular function and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):823-30.
- Fotbolcu H, Duman D, Ecdar SA, Oduncu V, Cevik C, Tigen K, et al. Attenuated cardiovascular response to sympathetic system activation during exercise in patients with dialysis-induced hypotension. *Am J Nephrol*. 2011;33(6):491-8.
- Lahiri MK, Chicos A, Bergner D, Ng J, Banthia S, Wang NC, et al. Recovery of heart rate variability and ventricular repolarization indices following exercise. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2012;17(4):349-60.
- Ranpuria R, Hall M, Chan CT, Unruh M. Renal-heart rate variability (HRV) in kidney failure: measurement and consequences of reduced HRV. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(2):444-9.
- Rubinger R, Revis N, Pollak A, Luria MH, Sapoznikov D. Predictors of haemodynamic instability and heart rate variability during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(8):2053-60.
- Rocha Messias L, de Queiroz Carreira MÂ, Ribeiro de Miranda SM, Cunha de Azevedo J, Ambrósio Gava J, Campos Rodrigues R, et al. Relação entre imagem adrenérgica cardíaca e teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(5):370-5.
- Eklblom B, Goldbarg AN, Gullbrin B. Response to exercise after blood loss and reinfusion. *J Appl Physiol*. 1972;33(2):175-80.
- Eklblom B, Wilson G, Astrand PO. Central circulation during exercise after venesection and reinfusion of red blood cells. *J Appl Physiol*. 1976;40(3):379-83.
- Thomsen JJ, Rentsch RL, Robach P, Calbet JA, Boushel R, Rasmussen P, et al. Prolonged administration of recombinant human erythropoietin increases submaximal performance more than maximal aerobic capacity. *Eur J Appl Physiol*. 2007;101(4):481-6.

27. Barany P, Freyschuss U, Pettersson E, Bergstrom J. Treatment of anaemia in haemodialysis patients with erythropoietin: long-term effects on exercise capacity. *Clin Sci (Lond)*. 1993;84(4):441-7.
28. Robertson HT, Haley NR, Guthrie M, Cardenas D, Eschbach JW, Adamson JW. Recombinant erythropoietin improves exercise capacity in anemic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1990;15(4):325-32.
29. Poli M, Asperti M, Ruzzenenti P, Regoni M, Arosio P. Heparin antagonists for potential treatments of disorders with hepcidin excess. *Front Pharmacol*. 2014;5:86.
30. Stamatakis E, Weiler R. Prevention of cardiovascular disease: why do we neglect the most potent intervention? *Heart*. 2010;96(4):261-2.
31. Voller H, Gitt A, Jannowitz C, Karoff M, Karmann B, Pittrow D, et al. Treatment patterns, risk factor control and functional capacity in patients with cardiovascular and chronic kidney disease in the cardiac rehabilitation setting. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(9):1125-33.
32. Jae SY, Heffernan KS, Yoon ES, Lee MK, Fernhall B, Park WH. The inverse association between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein is mediated by autonomic function: a possible role of the cholinergic antiinflammatory pathway. *Mol Med*. 2009;15(9-10):291-6.