



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

ERICK HENRIQUE PEREIRA ECHES

**EFEITO DO TREINAMENTO DE RESISTÊNCIA  
MUSCULAR SOBRE A MODULAÇÃO AUTONÔMICA E  
RESPOSTAS HEMODINÂMICAS EM PACIENTES  
HEMODIALÍTICOS**

---

Londrina  
2019

ERICK HENRIQUE PEREIRA ECHES

**EFEITO DO TREINAMENTO DE RESISTÊNCIA  
MUSCULAR SOBRE A MODULAÇÃO AUTONÔMICA E  
RESPOSTAS HEMODINÂMICAS EM PACIENTES  
HEMODIALÍTICOS**

Trabalho apresentado como requisito parcial  
para o exame de defesa da tese de doutorado  
do Programa de Pós-Graduação Associado em  
Educação Física UEM/ UEL.

Orientador: Prof. Dr. Crivaldo Gomes Cardoso  
Jr.

Londrina  
2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

EC18 ECHES, ERICK HENRIQUE PEREIRA.  
EFEITO DO TREINAMENTO DE RESISTÊNCIA MUSCULAR SOBRE A MODULAÇÃO AUTONÔMICA E RESPOSTAS HEMODINÂMICAS EM PACIENTES HEMODIALÍTICOS / ERICK HENRIQUE PEREIRA ECHES. - Londrina, 2019.  
82 f. : il.

Orientador: Crivaldo Gomes Cardoso Jr.  
Tese (Doutorado em Educação Física) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Educação Física e Esportes, Programa de Pós-Graduação em Educação Física, 2019.  
Inclui bibliografia.

1. Doença Renal Crônica - Tese. 2. Hemodiálise - Tese. 3. Treinamento de Resistência em Circuito - Tese. 4. Pressão Arterial - Tese. I. Cardoso Jr, Crivaldo Gomes. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Educação Física e Esportes. Programa de Pós-Graduação em Educação Física. III. Título.

CDU 796

ERICK HENRIQUE PEREIRA ECHES

**EFEITO DO TREINAMENTO DE RESISTÊNCIA MUSCULAR  
SOBRE A MODULAÇÃO AUTONÔMICA E RESPOSTAS  
HEMODINÂMICAS EM PACIENTES HEMODIALÍTICOS**

Trabalho apresentado como requisito parcial  
para o exame de defesa da tese de doutorado  
do Programa de Pós-graduação Associado em  
Educação Física UEM/ UEL.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador Prof. Dr. Crivaldo Gomes Cardoso  
Jr.  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

---

Prof. Dr Marcos Doederlien Polito  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

---

Profa. Dra Solange Marta Franzói de Moraes  
Universidade Estadual de Maringá - UEM

---

Prof. Dr. Vinicius Daher Alvares Delfino  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

---

Prof. Dr. Henrique Luiz Monteiro  
Universidade Estadual Paulista - UNESP

Londrina, 28 de Outubro, de 2019.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esta tese a todas as pessoas que me apoiaram e me apoiam em meu caminho, em especial a minha família e a minha esposa Fernanda dos Santos Neri. Nada disso seria possível sem a ajuda de todos.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, agradeço a Deus por ter permitido com que eu chegasse até aqui. Agradeço a todos os professores que de alguma maneira dedicaram o seu tempo para contribuir na aquisição do conhecimento que possuo hoje. Agradeço a todos os voluntários do estudo que sempre estiveram dispostos a ajudar, e a serem ajudados. Agradeço ao meu orientador Crivaldo Gomes Cardoso Júnior que foi e é um dos melhores orientadores/ professores que já conheci, e que contribuiu muito para minha ascensão profissional. Agradeço a todos os membros da banca por contribuírem neste trabalho. Agradeço aos meus pais, minha família e a minha esposa por acreditar em meu potencial, e me apoiar para eu chegar onde estou e, com certeza, até onde irei chegar. Agradeço as agências de fomento, CAPES, CNPq e Fundação Araucária, que contribuíram, seja com equipamentos, material de consumo ou bolsa de estudos, para a realização deste estudo. E por fim, agradeço à Universidade Estadual de Londrina, por ter proporcionado todo o conhecimento adquirido.

“O conhecimento vale muito mais quando compartilhado”.

ECHES, Erick Henrique Pereira. **Efeito do treinamento de resistência muscular sobre a modulação autonômica e respostas hemodinâmicas em pacientes hemodialíticos**. 2019. Tese de doutorado do Programa de Pós-graduação Associado em Educação Física UEM/ UEL, Londrina, 2019.

## RESUMO

A Doença Renal Crônica (DRC) consiste em lesão renal com perda progressiva e irreversível da função dos rins que, em sua fase terminal, promove importantes alterações eletrolíticas e metabólicas. No Brasil, a prevalência da DRC chega aos 10% se considerarmos todos os estágios da doença, chegando a atingir cerca de 21 milhões de habitantes, sendo que este número é de aproximadamente 100 mil quando falamos em pessoas que estão fazendo hemodiálise. O gasto com a DRC é altíssimo, e também esta doença tem um alto índice de morbidade e mortalidade, por estes e outros fatores ela é um grave problema de saúde no Brasil e no mundo. As principais causas de morte por DRC estão associadas a desordens cardiovasculares, sendo que estas desordens estão associadas a disfunções do sistema nervoso simpático, principalmente por conta de uma baixa Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) e elevação da pressão arterial (PA). Estudos têm mostrado que o exercício físico consegue melhorar a VFC e reduzir a PA, e conseqüentemente melhorar a saúde cardiovascular de pessoas com DRC. Porém a maioria dos estudos são realizados com exercícios aeróbios, ou mesmos com exercícios de resistência durante a hemodiálise ou envolvendo poucos grupos musculares. Na tentativa de corrigir essas limitações, o presente estudo teve por o objetivo avaliar o efeito de 16 semanas de treinamento de resistência muscular em forma de circuito, realizado logo antes da hemodiálise sobre a modulação autonômica e respostas hemodinâmicas de pacientes hemodialíticos. Os pacientes (n=27) foram divididos por conveniência em 2 grupo, o grupo treino em circuito (GTC n=10) que recebeu o treinamento e continuou realizando a hemodiálise, e o grupo controle (GC n=17) que apenas continuou realizando hemodiálise. Antes e após a intervenção foram medida a PA de repouso, a modulação autonômica de repouso com Finometer e uma cinta respiratória por 10 minutos, assim como a sensibilidade barorreflexa. Ainda nesses momentos foi realizada uma manobra excitatória com dinamômetro de preensão manual por 3 minutos contínuos a 30% da contração voluntária máxima, e medida a pressão arterial durante esse momento e durante 3 minutos após para calcular a recuperação. A PA também foi medida de maneira casual semana a semana. O treinamento foi realizado dentro do Instituto do Rim de Londrina/ Histocom, com caneleiras, steps e halteres. Dentre os principais resultados foi encontrado um aumento de força de preensão manual no GTC (p=0,004), bem como reduções na PA casual a partir da terceira semana de treinamento e um menor aumento (-30 mmHg no minuto 2 da manobra excitatória) da PA durante manobra excitatória no momento pós intervenção no GTC (p<0,05). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos na modulação autonômica e na sensibilidade barorreflexa. Conclui-se que o treinamento de resistência muscular em circuito foi capaz de reduzir a PA casual e elevar menos a PA durante a manobra excitatória de pacientes hemodialíticos após 16 semanas de intervenção.

**Palavras-chave:** Doença renal crônica. Variabilidade da frequência cardíaca. Treinamento resistido.

ECHES, Erick Henrique Pereira. **Effect of muscle resistance training on autonomic modulation and hemodynamic responses in hemodialysis patients.** 2019. PhD thesis of the Associate Postgraduate Program in Physical Education UEM / UEL, Londrina, 2019.

## ABSTRACT

Chronic Kidney Disease (CKD) is a kidney injury with progressive and irreversible loss of kidney function that, in its terminal phase, promotes important electrolyte and metabolic changes. In Brazil, the prevalence of CKD reaches 10% if we consider all stages of the disease, reaching about 21 million inhabitants, and this number is approximately 100,000 when we talk about people who are undergoing hemodialysis. The cost of CKD is very high, and also this disease has a high rate of morbidity and mortality, for these and other factors it is a serious health problem in Brazil and worldwide. The main causes of death due to CKD are associated with cardiovascular disorders, and these disorders are associated with dysfunctions of the sympathetic nervous system, mainly due to low Heart Rate Variability (HRV) and elevated blood pressure (BP). Studies have shown that exercise can improve HRV and reduce BP, and thus improve cardiovascular health in people with CKD. However, most studies are performed with aerobic exercises, or even resistance exercises during hemodialysis or involving few muscle groups. In an attempt to correct these limitations, the present study aimed to evaluate the effect of 16 weeks of circuit-shaped muscle resistance training performed just before hemodialysis on autonomic modulation and hemodynamic responses of hemodialysis patients. The patients (n = 27) were divided by convenience into 2 groups, the circuit training group (GTC n = 10) that received the training and continued hemodialysis, and the control group (GC n=17) that only continued to perform the training. hemodialysis. Before and after the intervention, resting BP, autonomic resting modulation with Finometer and a breathing belt were measured for 10 minutes, as well as baroreflex sensitivity. Still at these times, an excitatory maneuver was performed with a handgrip dynamometer for 3 continuous minutes at 30% of the maximum voluntary contraction, and blood pressure was measured during this moment and for 3 minutes afterwards to calculate recovery. BP was also measured casually week by week. The training was carried out at the Londrina / Histocom Kidney Institute, with shin guards, steps and dumbbells. Among the main results we found an increase in handgrip strength in the GTC (p = 0.004), as well as reductions in casual BP from the third week of training and a smaller increase (-30 mmHg in minute 2 of the excitatory maneuver). BP during excitatory maneuver after GTC intervention (p <0.05). No significant differences were found between the groups in autonomic modulation and baroreflex sensitivity. It was concluded that circuit muscular resistance training was able to reduce casual BP and lower BP during the excitatory maneuver of hemodialysis patients after 16 weeks of intervention.

**Keywords:** Chronic kidney disease. Heart rate variability. Resistance training.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Delineamento da Sessão Experimental.....	20
<b>Figura 2.</b>	Delineamento geral do estudo .....	21
<b>Figura 3.</b>	Sequência de exercícios realizados em forma de circuito com treinamento de resistência por 16 semanas dentro pelos pacientes do GT-grupo treinamento.....	25
<b>Figura 4.</b>	Fluxograma CONSORT do estudo.....	29
<b>Figura 5.</b>	Evolução da carga de treino, do grupo treinamento, nos exercícios de extensão de pernas (EP) e remada curvada (RC) durante as 16 semanas de treinamento (dados em média e desvio padrão) .....	29
<b>Figura 6.</b>	Máxima contração voluntária no teste de preensão manual com handgrip, medido pré e pós-intervenção (dados em média e desvio padrão) .....	30
Do artigo 1 - <b>Figure 1.</b>	Experimental design of the study .....	35
Do artigo 1 - <b>Figure 2.</b>	CONSORT flowchart of the study .....	37
Do artigo 1 - <b>Figure 3.</b>	Changes in systolic and diastolic blood pressure measured casually before and after hemodialysis at pre-intervention (pre) during 16 weeks of intervention (s1 to s16) and post-intervention (post).....	43
Do artigo 1 - <b>Figure 4.</b>	Variation in systolic (SBP) diastolic (DBP) blood pressure during excitatory maneuver and during recovery .....	45
Do artigo 1 - <b>Figure 5.</b>	Percentage of people who increased systolic (SBP) (A) and diastolic (DBP) (B) blood pressure to a lesser extent at the post-intervention time compared to the pre-intervention time. And Net Effect of systolic (SBP) (C) and diastolic (DBP) (D) blood pressure during excitatory maneuver with 30% of the maximum voluntary handgrip contraction. The bars symbolize the mean values of each group, along with their respective standard deviation, and the line symbolizes the summed effect of the CTG plus the CG.....	45

Do artigo 2 - <b>Figure 1.</b> Experimental design of the study .....	51
Do artigo 2 - <b>Figure 2.</b> CONSORT flowchart of the study .....	52
Do artigo 2 - <b>Figure 3.</b> 16-week effect of pre-dialysis circuit resistance training on spontaneous baroreflex sensitivity of ESKD patients .....	60

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BP	Blood pressure
CTG	Circuit training group
CG	Control group
CKP	Chronic kidney disease
CVD	Cardiovascular disease
CVM	Contração voluntária máxima
DVC	Doença Cardiovascular
DRC	Doença renal crônica
DBP	Diastolic blood pressure
ESRD	Patients with end-stage renal disease
FC	Frequência cardíaca
GC	Grupo controle
GTC	Grupo treinamento em circuito
HF	High frequency
KtV	Índice de eficiência dialítica
LF	Low frequency
LF/ HF	Razão em low frequency pelo high frequency
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PSE	Percepção subjetiva de esforço
PRU	Percentual de redução de uréia
SBR	Sensibilidade barorreflexa
SPE	Subjective perception of physical exertion
SBP	Systolic blood pressure
TF	Treinamento físico
TGP	Transaminase glutâmica pirúvica
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
iRR	Intervalo entre as ondas R

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODO</b> .....	18
<b>2.1</b>	<b>Considerações Éticas do Estudo</b> .....	18
<b>2.2</b>	<b>Seleção Amostral</b> .....	18
<b>2.3</b>	<b>Delineamento Experimental</b> .....	19
<b>2.4</b>	<b>Antropometria</b> .....	21
<b>2.5</b>	<b>Análise dos Parâmetros Bioquímicos</b> .....	21
<b>2.6</b>	<b>Medida da Pressão Arterial Contínua</b> .....	22
<b>2.7</b>	<b>Medida da Pressão Arterial de Repouso</b> .....	22
<b>2.8</b>	<b>Medida da Pressão Arterial Casual</b> .....	22
<b>2.9</b>	<b>Respiração</b> .....	23
<b>2.10</b>	<b>Manobra excitatória com exercício de Preensão Manual</b> .....	23
<b>2.11</b>	<b>Hemodiálise</b> .....	24
<b>2.12</b>	<b>Treinamento Físico de Resistência Muscular em forma de Circuito</b> .....	24
<b>2.13</b>	<b>Análise e Tabulação dos Dados</b> .....	26
<b>2.14</b>	<b>Análise Estatística</b> .....	27
<b>3</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	28
<b>3.1</b>	<b>Resultados gerais</b> .....	28
<b>3.2</b>	<b>Artigo 1: Pre-dialysis circuit training lowers blood pressure and mitigates blood pressure during metabolic stimuli in end-stage renal disease</b> .....	32
<b>3.3</b>	<b>Artigo 2: Effect of pre-dialysis circuit muscle resistance training on cardiac and peripheral autonomic modulation and response to baroreflex sensitivity in hemodialysis patients</b> .....	49
	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	65
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	66
	<b>APÊNDICE</b> .....	77
	<b>APÊNDICE 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</b> .....	78
	<b>ANEXO</b> .....	81
	<b>ANEXO 1: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisas</b> .....	82

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) consiste em lesão renal com perda progressiva e irreversível da função dos rins que, em sua fase terminal, promove significativas alterações eletrolíticas e metabólicas (ROMÃO JUNIOR, 2004). Essa doença é dividida em cinco estágios, caracterizados pela diminuição da função renal. Passando pelo estágio um, onde a filtração glomerular (FG) atinge níveis inferiores a 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup> com função normal dos rins; estágio dois, caracterizado por uma insuficiência renal leve e níveis de FG entre 60 e 89 mL/min/1,73m<sup>2</sup>; estágio três, com uma insuficiência renal moderada e níveis de FG entre 30 e 59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>; estágio quatro, com uma insuficiência renal severa e níveis de FG entre 15 e 29 mL/min/1,73m<sup>2</sup>; e já no quinto, estabelece-se a falência funcional renal, o estágio mais avançado da progressão da DRC, com FG abaixo de 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Sendo que no estágio cinco, e quando a FG cai para níveis abaixo de 10 mL/min/1,73m<sup>2</sup> com sintomas urêmicos ou complicações, o paciente deve iniciar algum tipo de terapia renal substitutiva, ou mesmo realizar o transplante renal para se manter vivo (KIDNEY NATIONAL FOUNDATION, 2002).

A DRC é considerada um dos maiores problemas de saúde pública no mundo, atingindo de 10% a 15% da população, se considerarmos todos os estágios da doença (PORTAL BRASIL, 2015; US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2019;). Sendo que países como o Canadá e Estados Unidos consideram ela o maior entre os problemas de saúde pública. No Canadá existem aproximadamente 25 mil pacientes em tratamento com diálise, e isso equivale a 0,6% da população, porém os gastos chegam a 1,1% dos gastos com saúde. Já nos Estados Unidos, o número de pacientes com DRC em tratamento com diálise é bem maior, cerca de 450 mil pessoas, representando 1% da população, porém os gastos com saúde giram na casa dos 6,7%, ou seja, cada paciente tem um gasto que valeria para sete pessoas aproximadamente (US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2019; COLLIER, 2017).

No Brasil, se considerarmos somente os pacientes nos estágios 4 e 5 da doença, este número cai para aproximadamente 0,4% da população, já em tratamento com diálise, este número é de aproximadamente 100 mil, cerca de 0,04% da população (MARINHO et al., 2017). A incidência e a prevalência de pessoas que entram em tratamento dialítico no Brasil é alta, pois no ano 2000 era cerca de 42 mil pacientes em

tratamento, subindo para mais de 100 mil em 2017 (PORTAL BRASIL, 2017), mesmo com um número alto de transplantados, cerca de 5,7 mil pessoas em 2016, sem considerarmos o número de óbitos no mesmo período.

Considerando esses números e os tratamentos que são empregados, os custos com a doença são altíssimos e chegaram em 2017 a cifras de aproximadamente 2,8 bilhões de reais, sendo 1,8% do orçamento total com saúde no Brasil (PORTAL BRASIL, 2017b; BORGES; BEDENDO; FERNANDES, 2013.). Além disso, tudo ainda tem o ônus social que esta doença gera, pois os pacientes que necessitam de hemodiálise, e suas famílias são obrigados a organizarem suas vidas com base nos dias de tratamento, e como muitas cidades não possuem hospitais especializados, muitos pacientes percorrem dezenas e às vezes centenas de quilômetros para chegarem ao hospital todos os dias. Por conta desses e de outros dados, a DRC também é considerada um grave problema de saúde pública.

Diversos são os fatores etiológicos da DRC, contudo os mais prevalentes são a diabetes e a hipertensão (ROMÃO JUNIOR, 2004) que se agravam e cursam para morbidades preditoras independentes de mortalidade na DRC, como doença arterial coronariana, isquemia miocárdica, arritmias ventriculares, fibrilação atrial, hipertrofia ventricular esquerda e calcificação da válvula mitral e da aorta (LEVEY et al, 1998; DAS et al., 2006; BRUCK et al., 2015) elevando a taxa de mortalidade na DRC (SARAN et al., 2018). Há algum tempo é sabido que principal causa de mortalidade na DRC se dá por doenças cardiovasculares (DCV), sendo que estudos tem demonstrado um número alarmante, chegando a 66% dos óbitos (PERES et al., 2010). Ademais, tem sido descrito na literatura que a pressão arterial e a modulação autonômica encontram-se alteradas na maioria das doenças cardiovasculares, e principalmente na DRC (CHOU et al., 2019).

O sistema nervoso autonômico é responsável pelo controle do sistema cardiovascular, dentre outros sistemas, fornecendo nervos aferentes e eferentes na forma de terminações simpáticas e parassimpáticas (AUBERT et al., 2003). Terminações essas que promovem, dentre outras modificações, o controle da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial (PA), aumentando-as através da estimulação simpática e/ou da inibição parassimpática, e diminuindo-a com a ativação parassimpática (AUBERT et al., 2003; RAJENDRA ACHARYA et al., 2006). Oscilações na FC, definidas como variabilidade da FC (VFC), são normais e demonstram a habilidade do coração em se ajustar a

diferentes estímulos fisiológicos e ambientais, bem como em compensar desordens induzidas por doenças (AUBERT et al., 2003; RAJENDRA ACHARYA et al., 2006).

Uma alta VFC indica que o coração do sujeito tem uma boa adaptação aos diferentes estímulos, caracterizando-o como uma pessoa saudável e com mecanismos autonômicos eficientes. Já uma baixa VFC caracteriza um mau funcionamento do sistema nervoso autonômico, com uma adaptação anormal e insuficiente deste sistema (PUMPRLA et al., 2002). Outros índices também podem ser utilizados para realizar este tipo de análise, que podem ser obtidos por métodos lineares, no domínio do tempo e da frequência, e métodos não lineares (AUBERT et al., 2003).

Estudos tem demonstrado que reduções na VFC, ou seja, o desequilíbrio na modulação autonômica, podem levar a um agravamento da DRC (THIO et al., 2018; ZHANG e WANG, 2014), e está associado à morte cardíaca súbita, em pacientes com DRC em hemodiálise (SARAN et al., 2018; TERESHCHENKO et al., 2016), sendo que o uso de medidas simples e não invasivas podem auxiliar no entendimento e como consequência na prevenção do agravamento da DRC. Uma alta correlação entre modulação autonômica e DRC tem sido demonstrada por diferentes autores (THIO et al., 2018; ZHANG e WANG, 2014; CHOU et al., 2019; EWEN et al., 2013), em que tem sido encontrado que com o avanço da DRC ocorre uma hiperativação simpática com consequente redução parassimpática (CHOU et al., 2019).

Ademais, tem sido demonstrado que a desregulação autonômica em pacientes com DRC leva a uma maior liberação de renina, diminuindo o fluxo sanguíneo renal (DIBONA, 2005), e também de angiotensina II, (TOTO e PALMER, 2008), levando a deterioração vascular renal, o que promove o aumento da pressão capilar glomerular, o aumento da proteinúria e da glomerosclerose (ZHANG e WANG, 2014). Além disso, pacientes com DRC tem maior chance de anemia, inflamações, anormalidades no metabolismo mineral (ex: redução de vitamina D3), aumento do hormônio paratireoidiano, hiperfosfatemia e calcificação vascular acelerada, todos associados a uma desregulação autonômica, levando a um aumento do risco de mortalidade cardiovascular (ZHANG e WANG, 2014). Ainda, tem sido verificado que o estresse oxidativo, presente em pacientes com DRC, principalmente os diabéticos e hipertensos, também leva a uma disfunção autonômica (FADAEE et al., 2017).

Redução da sensibilidade barorreflexa (SBR), também indica aumento da modulação simpática (La ROVERE, 2003), sendo que alterações ocasionadas pela DRC, como a calcificação vascular e a rigidez arterial estão associadas a reduções na

SB (CHESTERTON et al., 2005), as quais têm sido associadas a um aumento de eventos cardiovasculares e mortalidade por DCV em pacientes com DRC, especialmente aos que possuem diabetes e hipertensão (La ROVERE, 2003; JOHANSSON et al., 2007)

As modificações encontradas em pacientes com DRC na modulação autonômica e na SB acarretam inicialmente para uma elevação da modulação simpática e redução da modulação parassimpática, o que leva a aumentos na pressão arterial (PA), que acaba sendo percebida mesmo em pacientes que não eram hipertensos inicialmente (VARELA e PECOITS-FILHO 2006). A hipertensão descompensada aparece como um fator de risco cardiovascular comum para todas as doenças cardiovasculares e piora o prognóstico de pacientes com doença renal crônica (DRC), em particular de pacientes em diálise (ROMÃO JÚNIOR, 2004; RITZ e McCLELLAN, 2004). Elevações na PA não são bem vindas, pois elas cursam para o aumento de doenças cardiovasculares, que levam a um aumento da mortalidade na DRC (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002).

Apesar do nível ideal de pressão arterial alvo (PA) até o estágio final da DRC continuar sendo objeto de debate, tornou-se controverso a partir de diretrizes e dados de ensaios clínicos (JAMES et al. 2014; The SPRINT RESEARCH GROUP et al. 2015 ). Desde o ano de 2003 tem sido aceito valores de PA sistólica (PAS) em 130mmHg e diastólica (PAD) em 80mmHg para pacientes com DRC (JNC 7 report, 2003). Porém um novo entendimento foi lançado em 2014 pelo JNC 8 (2014), sendo aceito como valores normais em pacientes com DRC uma PAS de 140mmHg e uma PAD de 90mmHg, os mesmos valores aceitos para a população com mais de 60 anos, isso porque o ponto de equilíbrio da pressão arterial se altera com a DRC, e valores mais altos que os comuns passam a ser rotina e normais para esses pacientes. Apesar dessas controversas, é indiscutível que o controle da PA proporciona uma sobrevida mais longa aos pacientes com DRC. Nesse sentido, é digno de nota equilibrar os benefícios cardiovasculares previstos da terapia em pacientes com maior risco cardiovascular com possíveis efeitos adversos graves da PA alvo intensiva, mediada principalmente pela terapia medicamentosa.

Sabendo-se que alterações negativas na modulação autonômica e na SBR levam um a elevação da PA e que todas essas variáveis estão relacionadas ao aumento de morbidade e mortalidade na DRC, estratégias terapêuticas que possam melhorar a sobrevida desses pacientes são de extrema relevância.

Hoje a melhor estratégia para corrigir essas variáveis e aumentar a sobrevida de pacientes com DRC é o transplante renal (DURSUN et al., 2004), porém ainda não é muito difundida, por falta de doadores e pelo alto tempo de espera para sua efetivação. No Brasil, o transplante renal é realizado em apenas 5% das pessoas que recebem tratamento dialítico (PORTAL BRASIL, 2017). Assim, estratégias terapêuticas alternativas possíveis de serem aplicadas em larga escala são necessárias.

O uso de medicamentos, como beta bloqueadores, bloqueadores do receptor de angiotensina e inibidores da enzima conversora de angiotensina demonstram possíveis melhoras na função autonômica, bem como na PA em pacientes com DRC (TOTO e PALMER, 2008; TORY et al., 2004), porém dados com essas estratégias ainda são controversos.

O exercício físico, por sua vez, tem ganhado importância como estratégia terapêutica na melhora da função autonômica, SBR e PA nesta população (KOUIDI et al., 2010; SVERSSON et al., 2007). Um estudo de Deligiannis, Kouidi e Tourkantonis (1999) demonstrou uma melhora na modulação autonômica após 6 meses de treinamento aeróbico, 3 vezes por semanas, de modo interdialítico, nos dias que não acontecia a diálise. E também o estudo de Kouidi e colegas (2010) mostrou melhoras na modulação autonômica após 1 ano de treinamento aeróbico que ocorria durante a hemodiálise. Esses resultados podem ser encontrados dentre outros motivos por melhoras no sistema vascular, pois durante o exercício são liberadas diversas substâncias, dentre elas o óxido nítrico, que irá promover uma vasodilatação independente endotelial, melhorando a função endotelial e reduzindo a VFC (PEARSON e SMART 2017). Sendo que o exercício físico além de melhorar as variáveis supramencionadas, também tem conseguido melhorar força muscular, função física, capacidade cardiorrespiratória, ansiedade, depressão e qualidade de vida (COELHO et al., 2008), variáveis que também estão prejudicadas em pacientes com DRC (ZELLE et al., 2017; KOUFAKI et al., 2009; ROSHANRAVAN et al., 2013).

Os resultados advindos de intervenções com o exercício físico na melhora da função autonômica em pacientes com DRC são bastante promissores, porém em geral os estudos optam pelo treinamento aeróbico como estratégia (DELIGIANNIS, KOUIDI e TOURKANTONIS, 1999; KOUIDI et al., 2010). Neste sentido, o treinamento de resistência muscular em forma de circuito poderia somar como este tipo de estratégia, pois além dele já ser comprovadamente eficiente na melhora da modulação autonômica em populações saudáveis (LOPES et al., 2007), ele também pode auxiliar na melhora

das demais disfunções apresentadas por pacientes com DRC, como redução da força e massa muscular, e função física (SOUZA et al., 2015). Pois é sabido que nos pacientes com DRC, a redução da massa muscular e, principalmente, da força muscular são preditores independentes de mortalidade (YSOYAMA et al., 2014; SIETSEMA et al., 2004). Em um estudo prévio do nosso laboratório, realizado com os mesmos pacientes deste estudo (PORTO, 2018) demonstrou um aumento da força de preensão manual, e sua funcionalidade com o teste de sentar e levantar, após 16 semanas de treinamento de resistência, realizado 3x por semana, logo antes de hemodiálise.

Como este tipo de treinamento tem demonstrado melhora na função física de pacientes com DRC, e já é amplamente conhecido que melhora a modulação autonômica de PA de pessoas outras doenças, nossa hipótese é que o treinamento de resistência muscular, realizado logo antes da hemodiálise em forma de circuito, três vezes por semana, com duração de uma hora, irá melhorar a modulação autonômica, a SBR e reduzir a PA de pacientes com DRC, após 16 semanas de intervenção.

A proposição da presente investigação científica, especulando sobre o possível efeito do treinamento resistido em circuito e pré-diálise com o objetivo de melhorar a modulação autonômica e reduzir a PA, se configura como uma alternativa sem precedentes na literatura para pacientes com doença renal crônica submetidos a tratamento hemodialítico. Esta estratégia tem várias vantagens sobre estratégias tradicionalmente utilizadas, como sobre o treinamento aeróbio, pois permite atuar com mais ênfase sobre o sistema muscular, que é muito prejudicado na DRC, e sobre o treinamento intradialítico, pois permite uma maior variação de estímulos, uso de mais equipamentos, assim como uma maior liberdade ao paciente. Além disso, o treinamento realizado logo antes da hemodiálise facilita a organização do pacientes, pois o mesmo apenas tem que chegar uma hora antes na clínica, em comparação com estratégias que pedem para o paciente vir na clínica em dias interdialíticos, ou seja, nos dias sem hemodiálise para o treinamento físico.

Na tentativa de preencher essas lacunas, o presente trabalho tem por objetivo avaliar o efeito de 16 semanas de treinamento resistido em circuito e na pré-dialise sobre a modulação autonômica e a SBR de repouso de pacientes hemodialíticos, bem como sobre a PA de repouso, casual e durante manobra excitatória com dinamômetro de preensão manual em pacientes hemodialíticos.



## **MATERIAIS E MÉTODO**

Trata-se de uma pesquisa tipo ensaio clínico, não aleatorizado, longitudinal com abordagem quantitativa.

### **2.1 Considerações Éticas do Estudo**

A presente proposta de investigação científica foi encaminhada ao Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, apreciado e aprovado à luz das normativas previstas na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (n.º 1.863.432 - CAAE 61824916.0.0000.5231, Anexo 1), e todos os voluntários do estudo assinaram, previamente à sua participação, o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 1) aprovado por este egrégio Comitê de Ética.

### **2.2 Seleção da Amostra**

Para seleção da amostra do estudo foi realizado convite verbal a diversos pacientes com DRC que estavam em tratamento com hemodiálise no Instituto do Rim de Londrina/ Histocom (mesma clínica, subdividida em atendimento pelo Sistema Único de Saúde e atendimento por Planos de Saúde). Apenas foram convidados os que faziam hemodiálise no segundo e terceiro turno, que se iniciava às 10 horas e às 14 horas, respectivamente. Os pacientes do primeiro turno não foram convidados, pois o seu tratamento iniciava muito cedo, às 6 horas, e caso aceitassem teriam que vir cerca de uma hora e meia antes para a intervenção, tornando-se inviável tanto para os pacientes, como para os profissionais que iriam coordenar o projeto. E também foram convidados somente os pacientes que inicialmente teriam aptidão física para realizar exercícios físicos, de acordo com recomendações dos médicos que os acompanhavam, e a liberação médica para a prática do exercício.

Como inicialmente já era sabido que os treinos aconteceriam nas segundas, quartas e sextas-feiras, todos os pacientes que aceitaram o convite e que realizavam hemodialisess nesses dias, entraram para o grupo de treinamento em circuito (GTC). Já os pacientes que realizavam hemodiálise nas terças, quintas e sábados, entraram para o grupo controle (GC), sem exercício.

Os critérios de inclusão e exclusão adotados para participação no estudo estão expostos no quadro 1.

**Quadro 1.** Critérios de inclusão e exclusão para participação no estudo.

**Critérios de inclusão**

- Idade superior a 18 anos;
- O paciente deveria estar em tratamento hemodialítico;
- Realizar hemodiálise no segundo ou terceiro turno;
- Ter liberação do médico para prática de exercício físico;
- Não estarem envolvidos (as) com a prática sistemática de exercício físico por, pelo menos, três meses precedentes a investigação.

**Critérios de exclusão**

- Pacientes que durante a coleta das informações forem transferidos para outras modalidades de tratamento, tais como: diálise peritoneal ambulatorial contínua, diálise peritoneal automatizada, diálise peritoneal intermitente ou o transplante renal;
- Pacientes que durante a pesquisa apresentarem descompensações clínicas, avaliadas pela equipe médica;
- Gestação;
- Frequência menor que 65% no Treinamento de Resistência no caso do GT.

### 2.3 Delineamento Experimental

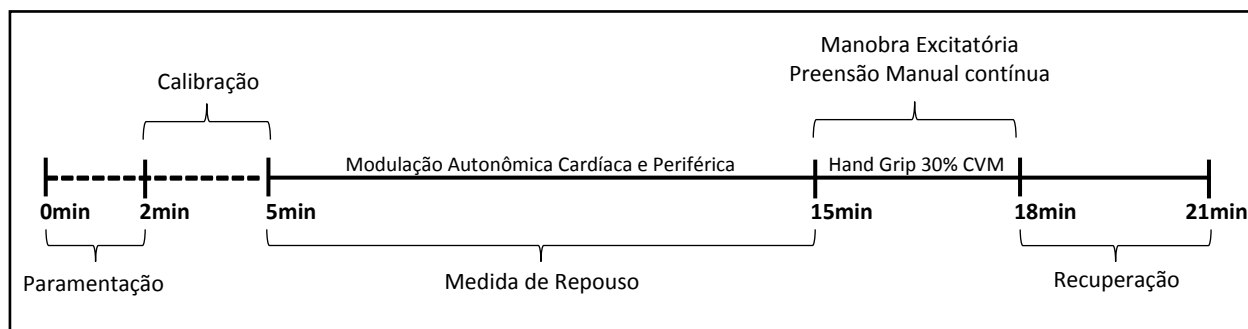
Logo após o convite e o aceite de participação, foi agendado para o próximo dia de sessão de hemodiálise, a visita 1, sendo que dentro das dependências do Instituto do Rim de Londrina/ Histocom, antes da realização da hemodiálise, os pacientes foram informados sobre os procedimentos do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Logo após, neste mesmo dia, foram realizadas as medidas antropométricas (conforme item 2.4), a pressão arterial de repouso (conforme item 2.7) e a contração voluntária máxima (CVM) com o dinamômetro de prensão manual (conforme item 2.8).

Na visita 2, com um intervalo mínimo de 48 horas após a visita 1, no mesmo local, foi realizada a sessão experimental. Nesta sessão o paciente chegava ao Instituto do Rim de Londrina/ Histocom e se dirigia a uma sala preparada. Nesta sala, inicialmente o paciente foi paramentado com a cinta respiratória e com o Finometer, para coleta da respiração e da PA contínua, conforme exemplificado nos itens 2.6 e 2.9, respectivamente. Então foi realizada a calibração de todos os equipamentos, neste momento o paciente permaneceu deitado em uma maca em decúbito dorsal por 10 minutos para realização das medidas de PA e de respiração em repouso. Após o repouso foi realizada uma contração isométrica por 3 minutos contínuos com 30% da CVM no exercício de prensão manual (conforme item 2.10). Todas as medidas continuaram

sendo realizadas durante a preensão manual e também durante 3 minutos após, para se obter as medidas pós-exercício, em recuperação.

A sessão experimental foi realizada em uma sala climatizada com a temperatura ambiente controlada entre 22° e 24° C.

A Figura 1 mostra o delineamento ao qual compreendeu a sessão experimental realizada antes e após a intervenção.



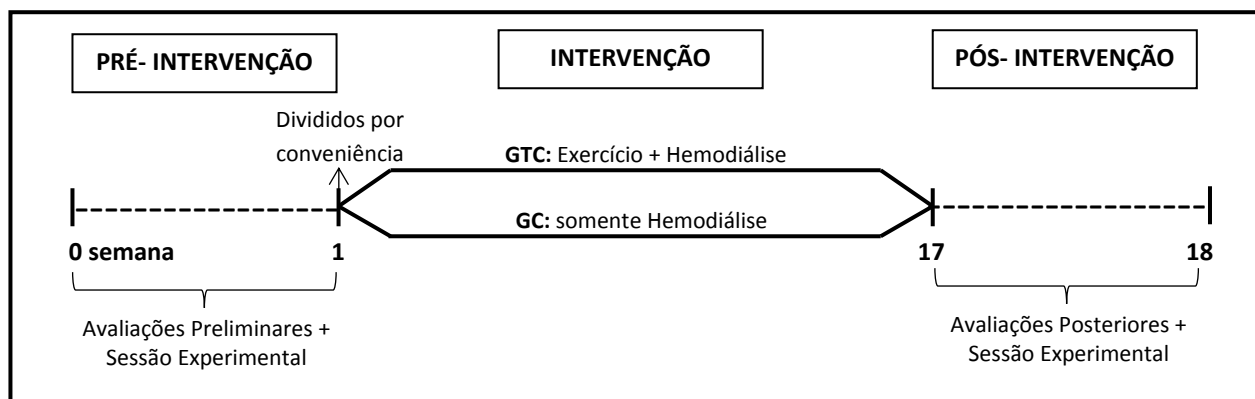
**Figura 1.** Delineamento da Sessão Experimental.

**Nota:** CVM= Contração Voluntária Máxima.

Na semana subsequente da sessão experimental iniciou-se o treinamento físico (TF), que teve duração de 16 semanas, com a frequência de 3 vezes por semana e cerca de 1h e 15min por dia. O TF foi realizado dentro das instalações do Instituto do Rim de Londrina/ Histocom. O GC permaneceu sem fazer exercícios físicos pelo mesmo período, sendo que continuou com as sessões de hemodiálise normalmente, assim como o GTC também continuou.

Cada sessão do TF foi fracionada entre aquecimento, parte principal com 10 exercícios, e volta à calma (conforme explicado no item 2.12).

Após 16 semanas de TF, e com um intervalo de 48h da última sessão de TF, foi realizada novamente as coletas da visita 1, e da visita 2 (sessão experimental), tanto com o GC e o GTC. A Figura 2 mostra o delineamento geral do estudo.



**Figura 2.** Delineamento geral do estudo.

**Nota:** GC = grupo controle; GTC = grupo treinamento em circuito.

## 2.4 Antropometria

A massa corporal foi medida em uma balança digital de piso, com capacidade máxima de 300 kg e divisão de leitura de 0,05 kg, display modelo DG-N da marca Digi-Tron, disponível na clínica. Todos os pacientes foram medidos com o mínimo de roupa possível e descalços. A estatura foi determinada por meio de uma fita métrica colada em uma parede plana e livre de mobiliário, onde a escala total foi de 2,00 metros com precisão de 0,5 cm, de acordo com procedimentos descritos por Gordon, Chumlea e Roche (1988). Com essas medidas calculou-se o índice de massa corporal (IMC) pelo quociente entre a massa corporal (kg) e o quadrado da estatura (m).

## 2.5 Análise dos Parâmetros Bioquímicos

Cerca de semana antes do início do protocolo de treinamento foram coletadas amostras de sangue para dosagens bioquímicas nos dois grupos (GC e GTC) envolvidos na pesquisa, seguindo o cronograma de coleta do Instituto do Rim/ Histocom. Esses pacientes passam por determinadas baterias de exames todos os meses, de acordo com o mês de entrada do paciente no serviço de hemodiálise, nas seguintes periodicidades: admissional, mensal, trimestral, semestral e anual, atendendo a determinação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) contida na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 154 de 15 de junho de 2004 (ANVISA, 2004).

A bateria mínima de exames que foram realizados é a de periodicidade mensal, que também eram coletados nas demais baterias, composta por: medição do hematócrito, dosagem de hemoglobina, uréia pré e pós a sessão de hemodiálise, potássio, cálcio, fósforo, transaminase glutâmica pirúvica (TGP), glicemia para

pacientes diabéticos e creatinina, sendo que as coletas e análises foram feitas por profissionais habilitados. E esta bateria foi utilizada para determinar os parâmetros bioquímicos pré e pós intervenção.

Foram utilizados métodos tradicionais de coleta e análise sanguínea para as diferentes variáveis.

## **2.6 Medida da Pressão Arterial Contínua**

A PA foi monitorada de maneira contínua e não invasiva, por meio do monitor de pressão arterial Finometer (Finometer®, Pro, Finapres Medical System, Holland) que foi acoplada em um software de aquisição de sinais (WINDAQ (DATAQ® Instruments, DI-720-P), sendo empregada a técnica de fotopletismografia digital (BOS et al., 1996). Para tanto, um manguito foi posicionado na falange medial do dedo médio, na mão do lado oposto a fistula dos pacientes, que permanecia relaxada. Esta medida foi empregada para análise da modulação autonômica cardíaca e periférica durante o repouso deitado em maca, e também para análise das alterações da pressão arterial durante manobra excitatória com o exercício de prensão manual (item 2.10) e após durante a recuperação. Isto ocorreu na sessão experimental (figura 1), que aconteceu antes e após a intervenção de 16 semanas de TF no GTC ou só hemodiálise no GC.

## **2.7 Pressão Arterial de Repouso**

Para avaliação da PA de repouso foi realizada a medida em repouso sentado, por meio do equipamento automático e oscilométrico de medida da PA (Omron, modelo HEM-742INT, São José do Rio Preto, Brasil). Os pacientes permaneceram sentados em repouso por cinco minutos com a braçadeira do equipamento já posicionada no braço sem a fistula, que estava descansado sobre uma mesa na altura do coração. Foram realizadas três medidas, conforme recomendações da VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2016). Os valores de FC foram anotados e utilizados para o registro da FC de repouso dos pacientes. Foi adotada a média das três medidas para a PA sistólica, PA diastólica e FC.

## **2.8 Pressão Arterial Casual**

Foi coletada a PA de maneira casual por enfermeiros habilitados, todos os dias antes e depois das sessões de hemodiálise, seguindo as recomendações da VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2016), com auxílio de um esfignomanômetro aneróide e um estetoscópio. Para fins de análise e demonstração gráfica, foi utilizada e apresentada apenas uma medida por semana, sempre a da última sessão daquela semana.

## **2.9 Respiração**

Os movimentos respiratórios foram monitorados durante a sessão experimental (figura 1) por uma cinta respiratória Piezoelétrica (Stoelting Co., Pneumotrace Respiration Sensor II, Wood Dale, IL 60191, US), que foi posicionada no tórax dos pacientes. O sinal respiratório obtido por essa fita foi amplificado, digitalizado e registrado em microcomputador através do programa WINDAQ (DATAQ® Instruments, DI-720-P), com uma frequência de amostragem de 500 Hz, por 10 minutos ininterruptos em repouso, por 3 minutos durante a manobra excitatória com o exercício de preensão manual isométrico a 30% da CVM, e durante os 3 minutos de recuperação. Esta medida foi utilizada para ser correlacionada com os diferentes dados coletados durante a sessão experimental para determinação da modulação autonômica cardíaca e periférica, e da sensibilidade barorreflexa.

## **2.10 Manobra excitatória com exercício de Preensão Manual**

Inicialmente, na primeira visita, foram realizadas três tentativas máximas de exercício de preensão manual, no membro que continha a fistula, com o paciente deitado em uma maca, e com os braços paralelos ao corpo, por meio do dinamômetro de membros superiores, Jamar®. O maior valor foi considerado como a Contração Voluntária Máxima (CVM).

Para a realização da sessão experimental, caracterizando o momento da manobra excitatória, foi calculado o valor correspondente a 30% da CVM. Então na visita 2, com esta intensidade, foi realizada uma contração isométrica durante 3 minutos, após 10 minutos de repouso, permitindo a atuação do comando central, mecanorreflexo e metaborreflexo no controle hemodinâmico. Os voluntários foram orientados a respirar normalmente e não realizar Manobra de Valsalva durante o protocolo (LOPES et al.,

2008). Após este período os voluntários permaneciam por 3 minutos em repouso, para coleta dos dados da recuperação.

### **2.11 Hemodiálise**

As sessões de hemodiálise ocorreram três vezes por semana, com duração entre 210 e 240 minutos, com um fluxo sanguíneo de 300 a 450 ml/min, dialisado a 500 ml/min e temperatura da dialise a 36°C. O acesso vascular de todos os pacientes desta pesquisa foi por fistula arteriovenosa.

Os pacientes foram dialisados em máquinas de hemodialis da marca Fresenius Medical Care modelo 4008S ou 4008B. Os dialisadores utilizados foram sintéticos de fibra oca de polipropileno da marca Nipro modelo Elisio-21M, com água pura no dialisado. As demais características como (eficiência dialítica, sistema de tratamento, qualidade e distribuição de água, desinfecção, reutilização dos capilares etc), seguiram as normas contidas na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) de 11 de março de 2014.

### **2.12 Treinamento Físico de Resistência Muscular em forma de Circuito**

O protocolo do TF foi realizado dentro das instalações do Instituto do Rim de Londrina/ Histocom, onde existia a presença permanente de enfermeiros e médicos plantonistas, os quais deram todo suporte clínico necessário. Além disso, todas as sessões de exercício foram supervisionadas por profissionais de Educação Física.

Cada sessão de TF foi fracionada entre aquecimento, parte principal e volta à calma. O aquecimento teve duração de três a cinco minutos e envolveu estratégias diversificadas de exercícios para fins de prover aquecimento geral (corpo todo) e específico (membros que seriam exercitados no dia), favorecendo o preparo psicológico, fisiológico e de desempenho durante a sessão.

Na parte principal de cada sessão do TF, foram utilizados 10 exercícios na seguinte ordem: 1-crucifixo com elástico, 2-extensão de joelhos com caneleira, 3-remada curvada unilateral com halter, 4-agachamento segurando halteres, 5-Extensão de cotovelos em pé com halter, 6-flexão de joelhos em pé, 7-elevação lateral com halter, 8-subir e descer escadas com step, 9-Flexão de cotovelos com halter, 10-Flexão plantar para panturrilha em pé, conforme demonstrado na figura 4. Os 10 exercícios foram

realizados na forma de circuito com alternância no que se refere à sua complexidade (mono e multiarticulares), ao seu segmento (membros inferiores/superiores, esqueleto axial/apendicular) e a sua velocidade de execução (baixa, moderada ou alta). Todos os exercícios foram realizados utilizando como resistência o próprio corpo do avaliado ou com o auxílio de pesos livres (halteres e tornazeleiras de diversas variações de carga) conforme figura 3.



**Figura 3.** Sequência de exercícios realizados em forma de circuito com treinamento de resistência por 16 semanas dentro pelos pacientes do GT-grupo treinamento.

Cada paciente passava por todo o circuito três vezes executando uma zona alvo de 12 a 15 repetições máximas (RM), sempre sendo solicitado realizar 15 repetições quando possível. A única exceção foi para o exercício de panturrilha, no qual os pacientes eram estimulados a executarem o maior número de repetições possível em 30

segundos. O intervalo de recuperação entre os exercícios e as passagens foi de 1 minuto. Após as 3 passagens pelo circuito, eram realizadas 3 séries de 30 segundos de exercícios de abdominais, trabalhando os oblíquos, reto e infra abdominal. Por fim, na volta à calma, eram empregados exercícios de alongamentos para restabelecimento neuromuscular e cardiorrespiratório.

Foi utilizada a percepção subjetiva de esforço físico (PSE) nos pacientes, mediante a aplicação da escala de OMNI-RES conforme sugerido por ROBERTSON et al. (2003) para garantir que as cargas estivessem dentro do limite estabelecido, que era de 8 a 10. Sempre que os pacientes relatavam que a carga estava ficando fácil, e a PSE estava abaixo de 8, eram realizados ajustes de cargas para que a sobrecarga permanecesse dentro da escala de PSE de 8-10. Se algum dia, algum paciente reporta-se alguma espécie de cansaço (comum nesta população), e não tiver suportado a carga normalmente trabalhada, esta era diminuída, e a mesma retornava a sua normalidade na próxima sessão.

### **2.13 Análise e Tabulação dos Dados**

Para Análise dos dados de modulação autonômica cardíaca e periférica foi utilizado um Software de Análise Espectral desenvolvido por Alberto Porta (Dipartimento di Scienza Precliniche – Universidade Estudo de Milano) Sendo considerados os dados de PA sistólica (PAS), PA diastólica (PAD), LF (low frequency – baixa frequência) absoluto e normalizado da PAS E PAD, LF normalizada e HF (high frequency – alta frequência) normalizado, sendo calculada a razão LF/ HF a partir da divisão do LF normalizado pelo HF normalizado. E também o foi realizado o calculo do coeficiente alfa a partir da divisão do LF normalizado pelo LF normalizado da PAS. Todas as análises seguiram as recomendações do desenvolvedor.

Para a extração dos valores de média e pico da PAS e PAD, bem como para os valores de aceleração e taxa de variância das mesmas, foi realizada uma rotina de análises no software matemático MatLab® (MathWorks, modelo R2018a), ao qual foi montado para encontrar os valores supra mencionados no momento do repouso, a cada minuto, durante os 3 minutos de manobra excitatória com dinamômetro de preensão manual, e a cada minuto, durante os 3 minutos de recuperação pós manobra excitatória.

Todos os dados foram tabulados e organizados em planilhas do Microsoft® Office Excel.

## 2.14 Análise Estatística

Previamente à análise, o banco de dados foi revisado e erros foram corrigidos de digitação, nesse momento foram utilizados os recursos da estatística descritiva. Inicialmente foi aplicado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk para ver se os dados eram normais. Os dados que não apresentaram normalidade no primeiro momento, foram transformados em logaritmo natural, através de um formula do Microsoft® Office Excel.

Para análise das diferenças de possíveis diferenças entre grupos no momento pré-intervenção, para caracterização da amostra, assim como para possíveis mudanças ocorridas nos dados bioquímicos, de pressão arterial de repouso, de máxima contração voluntária no dinamômetro de prensão manual, de modulação autonômica e sensibilidade barorreflexa pós-intervenção foi utilizada a Análise de Variância de dois caminhos (Anova- Two Way).

Para análise dos dados de pressão arterial durante a manobra excitatória, assim como no seu repouso e durante sua recuperação foi utilizada a Análise de Variância de três caminhos (Anova- Three way).

Para análise dos dados de pressão arterial casual, pré-intervenção, durante as 16 semanas de intervenção, e pós-intervenção foi utilizada as Equações de Estimções Generalizadas (Generalized Estimating Equation – GEE).

Os dados estão apresentados por meio dos valores da média, do desvio padrão (DP) e do erro padrão (EP). A significância estatística foi previamente estipulada em valores iguais ou inferiores a 5%. As informações foram analisadas mediante o software Statistical Package for the Social Science (SPSS), versão 21.0.

## RESULTADOS

Em um total de aproximadamente 350 pacientes atendidos pelo Instituto do Rim de Londrina/ Histocom foram convidados 40 pacientes, que atendiam inicialmente os critérios de inclusão do estudo de acordo com as sugestões dos médicos que os acompanhavam.

De todos os pacientes convidados, vinte e sete aceitaram o convite, sendo 14 homens ( $54 \pm 15$  anos,  $68,6 \pm 19,3$  kg,  $1,66 \pm 0,11$  m) e 13 mulheres ( $51 \pm 13$  anos,  $70,2 \pm 16,0$  kg,  $1,63 \pm 0,04$  m). Subdivididos por conveniência em dois grupos, o GTC n=10 (sendo cinco homens:  $60 \pm 12$  anos,  $78,0 \pm 25,6$  kg,  $1,68 \pm 0,09$  m; e cinco mulheres:  $53 \pm 11$  anos,  $71,2 \pm 14,5$  kg,  $1,63 \pm 0,04$  m), e o GC n=17 (sendo nove homens:  $50 \pm 16$  anos,  $63,3 \pm 13,9$  kg,  $1,65 \pm 0,12$  m; e oito mulheres:  $50 \pm 16$  anos,  $69,3 \pm 18,5$  kg,  $1,62 \pm 0,03$  m). Dos 13 pacientes que não aceitaram o convite, quatro não quiseram participar do estudo por razões próprias, não relatadas, e nove não puderam participar, ou porque o transporte público ou o acompanhando que o trazia chegava muito em cima da hora ou não poderia chegar antes, ou também porque tinha compromissos antes da hemodiálise.

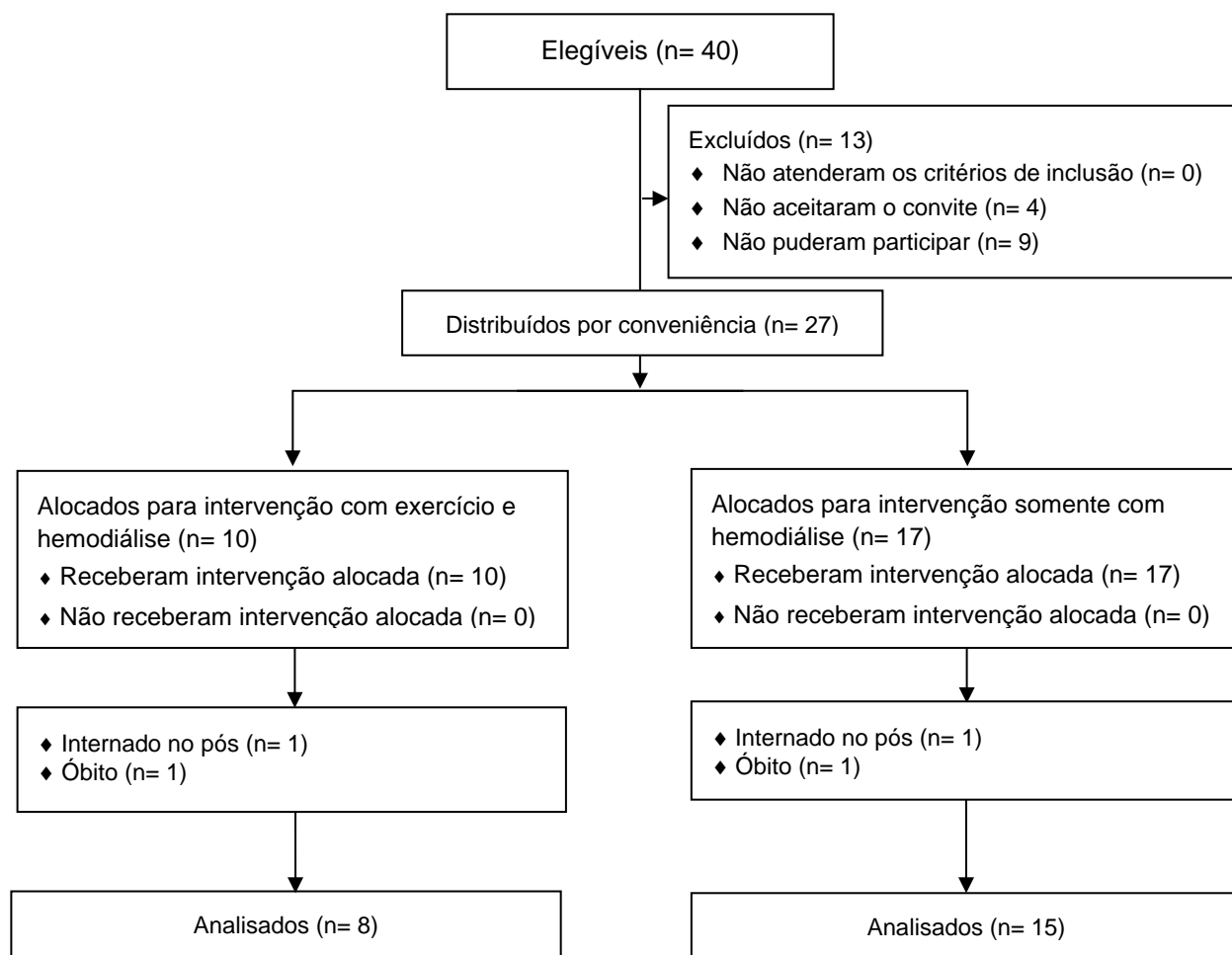
Quatro pacientes não finalizaram o estudo, sendo dois de cada grupo. No GTC um paciente não finalizou, pois nos momentos das coletas pós-treinamento estava internado, e outro faleceu. No GC um paciente não finalizou o estudo, pois tinha acabado de realizar uma cirurgia de troca de fistula, e outro faleceu.

O fluxograma geral da seleção e do acompanhamento da amostra esta exemplificado na figura 5.

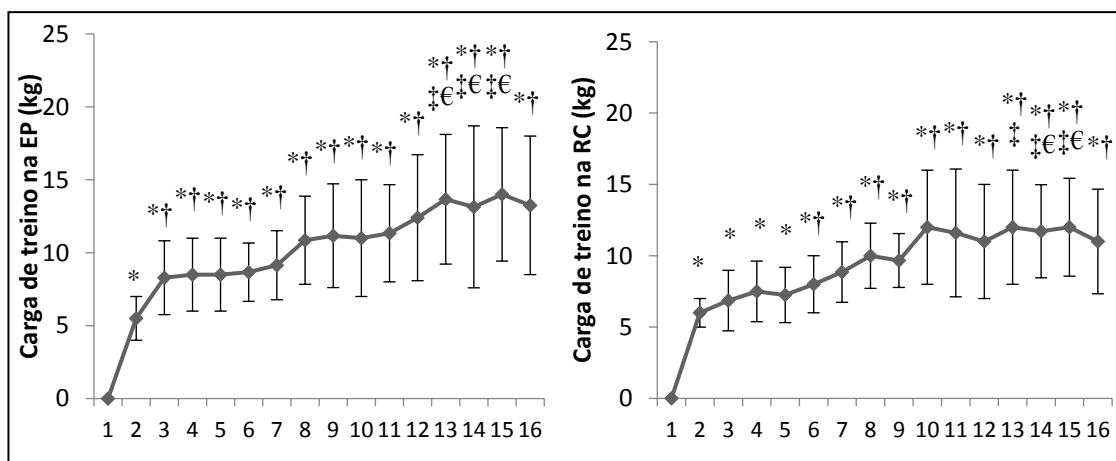
A tabela 1 mostra como os pacientes eram pré e pós-intervenção. Destacando que ambos os grupos GTC e GC, eram iguais em todas as variáveis no momento pré intervenção.

A aderência do GTC ao treinamento de resistência muscular foi de 75,8% durante todo o período de intervenção.

Destaca-se que o GTC teve aumento da força muscular ao longo das 16 semanas de treinamento de resistência muscular, conforme apresentado na figura 6 da evolução das cargas de treinamento nos exercícios de extensão de pernas e remada curvada, e também na figura 7, da máxima contração voluntária em exercício de preensão manual com handgrip.



**Figura 4.** Fluxograma CONSORT do estudo.



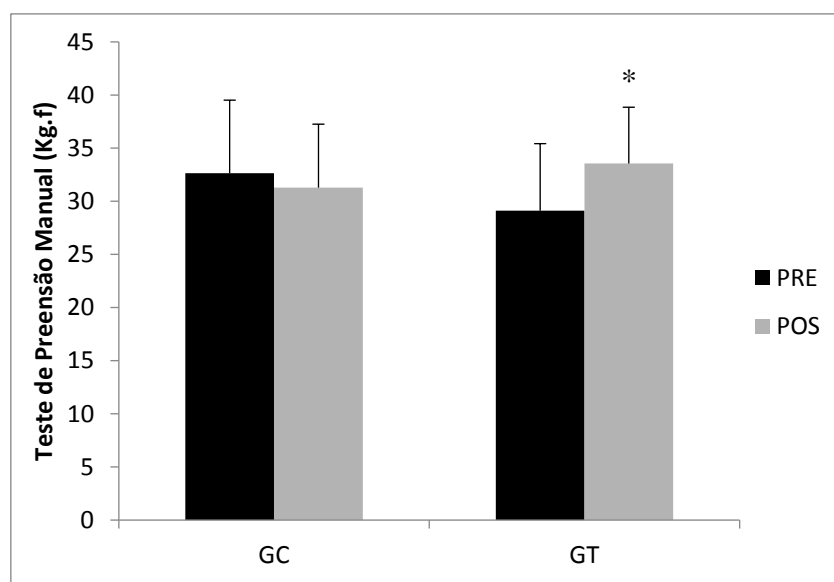
**Tabela 1.** Caracterização da Amostra (dados em média  $\pm$  dp).

Variáveis	GC (n=15)		GT (n=8)	
	Pré	Pós	Pré	Pós
Idade (anos)	52,6 $\pm$ 16,5		56,7 $\pm$ 13,8	
Tempo Diálise (anos)	6,02 $\pm$ 7,33		10,00 $\pm$ 7,44	
Massa Corporal (kg)	65,4 $\pm$ 15,1	65,0 $\pm$ 15,4	72,5 $\pm$ 21,8	71,6 $\pm$ 20,8
Estatura (m)	1,63 $\pm$ 0,09	1,63 $\pm$ 0,09	1,65 $\pm$ 0,07	1,65 $\pm$ 0,07
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,3 $\pm$ 4,8	24,2 $\pm$ 4,9	26,4 $\pm$ 6,0	26,1 $\pm$ 5,8
PAS (mmHg)	137 $\pm$ 19	137 $\pm$ 25	126 $\pm$ 21	127 $\pm$ 13
PAD (mmHg)	83 $\pm$ 10	84 $\pm$ 15	82 $\pm$ 14	82 $\pm$ 6
FC (bpm)	75 $\pm$ 10	75 $\pm$ 10	75 $\pm$ 14	72 $\pm$ 11
Kt/V	1,33 $\pm$ 0,27	1,26 $\pm$ 0,26	1,35 $\pm$ 0,25	1,27 $\pm$ 0,32
Hemoglobina	10,73 $\pm$ 2,26	11,31 $\pm$ 1,73*	10,05 $\pm$ 1,61	11,19 $\pm$ 0,96*
Hematócrito	32,23 $\pm$ 7,04	34,01 $\pm$ 6,41	28,83 $\pm$ 5,82	34,10 $\pm$ 3,14
Cálcio	8,55 $\pm$ 0,74	8,52 $\pm$ 0,85	8,28 $\pm$ 1,09	7,94 $\pm$ 1,00
Fósforo	5,52 $\pm$ 1,55	5,66 $\pm$ 1,35	4,97 $\pm$ 1,70	4,64 $\pm$ 1,14
CaXp	47,68 $\pm$ 14,81	48,63 $\pm$ 13,78	40,26 $\pm$ 13,26	37,77 $\pm$ 9,64
Creatinina	10,60 $\pm$ 4,49	10,85 $\pm$ 2,99	10,41 $\pm$ 2,39	11,55 $\pm$ 2,79†
Uréia pré diálise	144,8 $\pm$ 49,4	134,8 $\pm$ 30,7	139,3 $\pm$ 30,7	134,9 $\pm$ 38,9
Uréia pós diálise	45,4 $\pm$ 21,6	47,4 $\pm$ 16,1	45,6 $\pm$ 16,1	44,0 $\pm$ 17,0
Potássio	6,09 $\pm$ 1,41	6,08 $\pm$ 1,03	6,31 $\pm$ 0,93	6,60 $\pm$ 1,43
Tgp	13,9 $\pm$ 13,2	13,4 $\pm$ 11,8	11,7 $\pm$ 5,3	9,2 $\pm$ 3,4
Proteína C reativa	68,4 $\pm$ 22,8	61,4 $\pm$ 12,8	66,5 $\pm$ 21,1	62,7 $\pm$ 17,8
iRR (seg)	0,796 $\pm$ 0,191	0,796 $\pm$ 0,191	0,863 $\pm$ 0,184	0,863 $\pm$ 0,184

**Nota:** GC = grupo controle; GT = grupo treinamento; IMC = índice de massa corporal; PAD = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca; Kt/V = índice de qualidade da diálise; iRR = intervalo entre as ondas R; Caxp = produto cálcio fosforo; Tgp = Enzima transaminase glutâmico pirúvica

\* diferença para o momento pré, independente do grupo ( $p < 0,05$ ).

† diferença para seu momento pré ( $p < 0,05$ ).



**Figura 6.** Máxima contração voluntária no teste de prensão manual com handgrip, medido pré e pós-intervenção (dados em média e desvio padrão). (n = 23).

\* Diferença significativa para seu respectivo momento pré ( $p < 0,05$ );

**Nota:** GC= grupo controle; GT= grupo treino;

Além dos resultados que foram coletados através de diferentes medidas é importante salientar diversos outros visulizados. Alguns pacientes que participaram do GTC relataram melhoras em dores musculares e câibras que eram constantes antes do treinamento. Relataram também melhora na capacidade cardiorrespiratória, sendo que vários comentaram estar mais fácil respirar após o treinamento. Outro relato que foi constante é que a sessão de hemodiálise estava melhor, sendo que a mesma se tornou mais rápida e os efeitos colaterais, como tontura e náuseas, diminuíram após um período de treinamento. Por fim um relato único, mas que foi bastante importante foi de uma paciente do GTC que estava com cirurgia marcada para trocar sua fístula arteriovenosa, pois a mesma não estava funcionando corretamente, e após algumas semanas de treinamento a cirurgia foi desmarcada, pois a fístula arteriovenosa voltou a funcionar normalmente. Infelizmente, como estes não eram objetivos iniciais deste trabalho, os mesmos não foram anotados e analisados com um maior critério, porém a melhoria na qualidade de vida da maioria dos pacientes do GTC foi nítida.

Os demais resultados são apresentados em dois artigos em anexo:

**ARTIGO 1:** O treinamento de circuito pré-diálise reduz a pressão sanguínea e mitiga a pressão sanguínea durante estímulos metabólicos na doença renal de estágio final.

**ARTIGO 2:** Efeito do treinamento de resistência muscular em circuito pré-diálise na modulação autonômica cardíaca e periférica e na resposta à sensibilidade de barorreflexa em pacientes hemodialíticos.

PRE-DIALYSIS CIRCUIT TRAINING REDUCES BLOOD PRESSURE AND  
MITTIGATE THE BLOOD PRESSURE DURING METABOLIC STIMULUS IN  
END STAGE KIDNEY DISEASE.

**Running head: Pre-dialysis circuit training and blood pressure**

**Keywords:** Kidney Failure Chronic, blood pressure, resistance training

**ABSTRACT**

Patients with end-stage renal disease (ESRD) have high mortality and morbidity due to cardiovascular disease. There is no doubt that blood pressure (BP) control provides longer survival for patients with ESRD. As with related chronic diseases, physical inactivity is a major risk factor for chronic kidney disease and a predictor of cardiovascular mortality. In patients with ESRD, reduced muscle mass and especially muscle strength are independent predictors of mortality. However, there is a scientific gap about the effect of chronic strength exercise on BP reduction in patients with ESRD, and at least part of the scientific gap is due to resistance training protocols. Based on the above, this study was designed to test the effect of pre-dialysis circuit resistance training on BP in patients with ESRD. The BP was measured in three ways, at rest, casually before and after hemodialysis and during handgrip excitatory maneuver. The patients were divided into 2 groups, the control group (CG) without training, and the resistance circuit-training group (CTG) that participated in 16 weeks of circuit-shaped muscular endurance training with the aid of dumbbells, shin guards and body weight. 3 times a week, with 3 sets of 12 to 15 repetitions, 1 minute apart. The CTG showed improvement in muscle strength and also in casual BP and during excitatory maneuver. Both before and after hemodialysis, casual systolic and diastolic BP presented lower values during the training period in the CTG ( $p < 0.05$ ). And during the excitatory maneuver, the CTG presented a lower elevation of systolic BP after training ( $p < 0.05$ ), reaching an average increase of 29 mmHg lower at minute two of the maneuver if we consider the actual training effect by NetEffect. For resting BP before and after training, no differences were found ( $p > 0.05$ ). We conclude that 16 weeks of circuit-shaped muscle endurance training performed prior to hemodialysis in patients with CKD undergoing hemodialysis were sufficient to reduce casual BP during the training period, and also to cause a lower increase in systolic BP during excitatory maneuver.

## INTRODUCTION

Patients with end-stage kidney disease (ESKD) have high mortality and morbidity due to cardiovascular disease and the most prevalent cardiovascular diseases includes coronary artery disease, myocardial ischemia, ventricular arrhythmias, atrial fibrillation, left ventricular hypertrophy and calcification of mitral valve and aorta (LEVEY et al, 1998; DAS et al., 2006; BRUCK et al., 2015). Decompensated hypertension appear as a common cardiovascular risk factor for all cardiovascular diseases and get worse the prognosis of patients with chronic kidney disease (CKD), in particular, of patients undergoing dialysis (ROMÃO JÚNIOR, 2004; RITZ and McCLELLAN, 2004).

Despite of the optimal target blood pressure (BP) level to end-stage of kidney disease (ESKD) remains a matter of debate and has become controversial from guidelines and clinical trial data (JAMES et al. 2014; SPRINT RESEARCH GROUP et al. 2015), it is undisputed that BP control gives a longer survival to ESKD patients. In this sense, it is noteworthy to balance the anticipated cardiovascular benefits of therapy in patients with higher cardiovascular risk with possible serious adverse effects of intensive targeted BP, mainly mediated by drug therapy.

As with related chronic diseases, physical inactivity is a major chronic kidney disease risk factor and a predictor of cardiovascular mortality (ZELLE et al., 2017; KOUFAKI and MERCER, 2009). In ESKD patients, reduction in muscle mass and especially muscle strength are independent predictors of mortality (YSOYAMA et al., 2014; SIETSEMA et al., 2004). However, there is a scientific gap about the effect of chronic strength exercise on blood pressure reduction in ESKD patients and, at least part of the scientific gap, must be due to resistance training protocols.

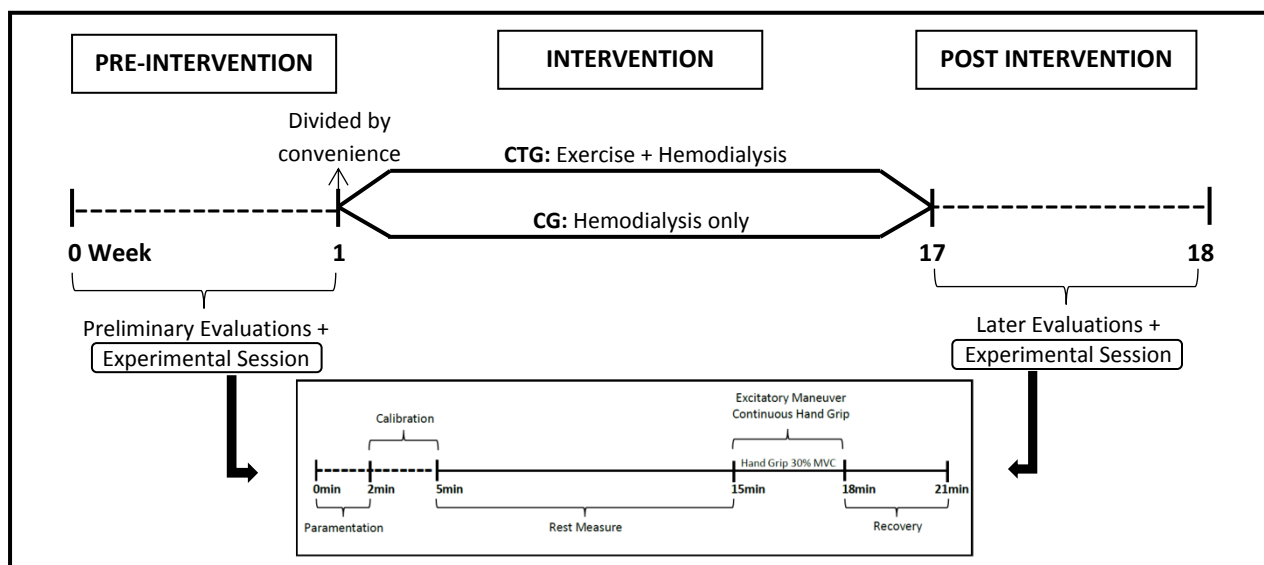
Particularly in relation to ESKD patients, under hemodialysis treatment, the most studies with resistance training are performed between hemodialysis sessions (interdialytic training), which most often occurs without supervision, or during the hemodialysis session (intradialytic training) (BESSA et al., 2015; CHAN and CHEEMA, 2016) with monoarticular exercise, that posits limitation of physical movement. Therefore, the hypothesis of the present scientific investigation that would bring clinical relevance is that the pre-dialysis protocol in the form of a circuit can improve muscle strength, as well as contribute to the reduction of blood pressure of these patients.

ESKD patients under hemodialysis treatment shows a generally impaired capillarity, which would stress the diffusion capability for adequate nutrient and oxygen exchange, particularly under conditions of increased demand as in exercise (LEWIS et al., 2012; SALA et al., 2001). Otherwise, Moraes et al. (2014) reported that resistance training promotes a decrease in inflammatory markers and improve serum albumin, physical capacity, fat-free mass, and protein-energy wasting, but increased capillarity was not proven after resistance training in these patients (LEWIS et al., 2015). We hypothesized that pre-dialysis resistance exercise may increase functional capillarity and thus contribute to increased blood clearance during hemodialysis, which may attenuating rest and casual blood pressure, as well blood pressure response in face to excitatory and pressor metabolic stimulation, which is a common condition in ESKD patients due to permanent interdialytic uremia. Therefore, the aim of the present study was to test the effect of pré-dialisys circuit training on blood pressure in ESKD patients.

## **METHODS**

## Design

This non-randomized feasibility study was design to evaluate the effect of 16 weeks of resistance circuit training on blood pressure in ESKD patients under hemodialysis. After preliminary measurements, eligible participants were enrolled in two groups (CG – control group and CTG – resistance circuit-training group).



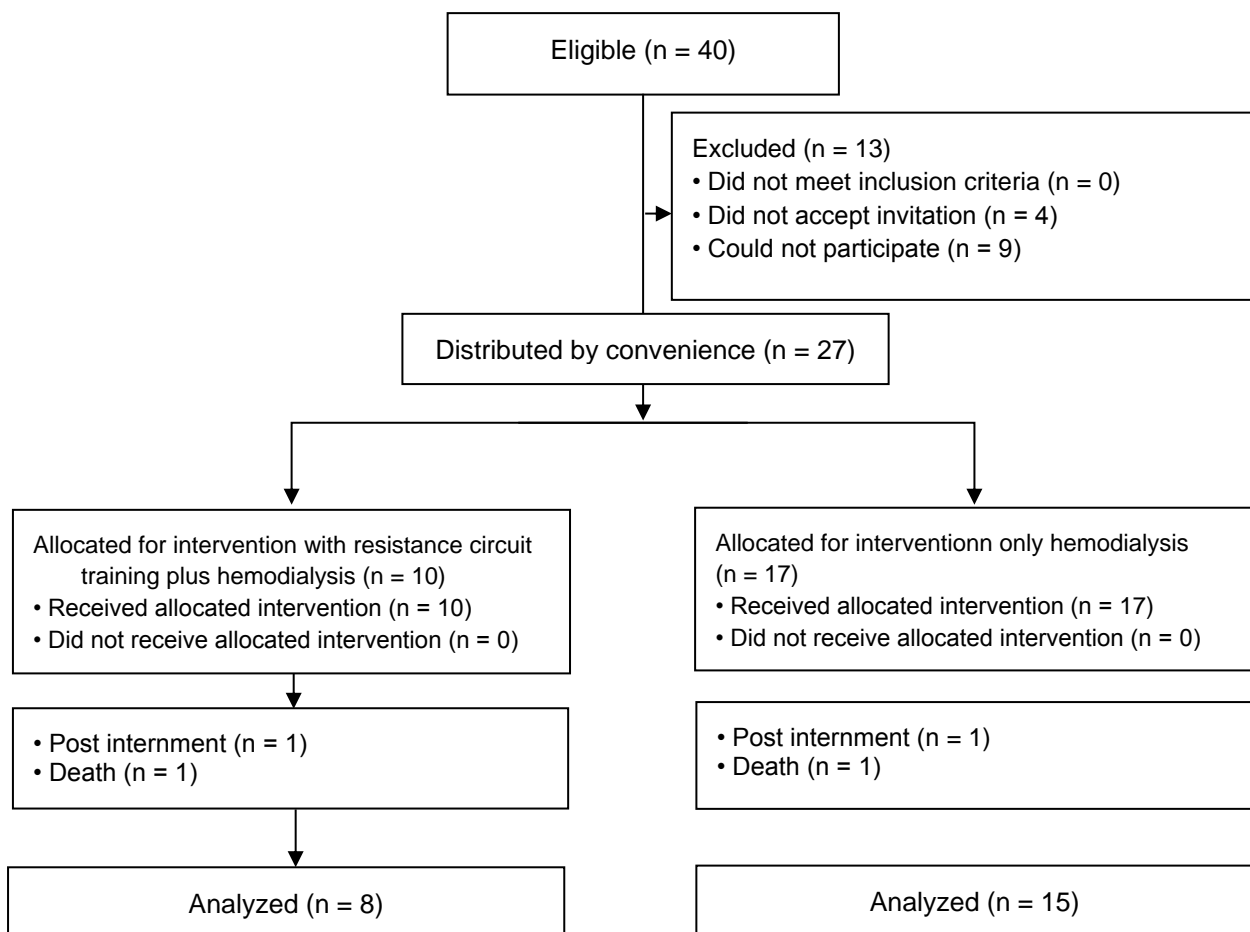
**Figure 1.** Experimental design of the study.

Note: CG = control group; CTG = circuit-training group.

## Participants

As ESKD affects different populations, including men and women, different age groups, individuals with several comorbidities and necessarily receiving drug therapies, the present study opted to enroll a comprehensive sample of patients on hemodialysis treatment at the HISTOCOM / Londrina Kidney Institute, PR - Brazil who were verbally invited to participate. As primary outcome was address the effect of 16 weeks of resistance circuit training on rest and casual blood pressure, as well during excitatory maneuver induced by mechanical and metabolic stress (handgrip stress test). Then, after screening and endorsement by the nephrologist, ESKD patients of both genders, aged

from 18 years and hemodialysis by brachial arteriovenous fistula for at least three months preceding the study were invited to participate. Exclusionary criteria included involvement in exercise program for the 3 months preceding the study or participants who had clinical decompensation during the study or any health problem that precludes



**Figure 2.** CONSORT flowchart of the study.

exercise. The flowchart of the study was present in figure 2.

The study followed the ethical standards of this journal and was approved by the local Ethics Committee (n °1.863.432 - CAAE 61824916.0.0000.5231). Each participant provided informed written consent before enrollment. The study protocol consisted of a preliminary evaluation followed by the experimental protocol.

### Preliminary evaluation

Briefly, with barefoot and with as little clothing as possible, height was determined by a wall-mounted stadiometer (up to 2.5 m and 1 cm gradation) and body mass was measured on a digital floor scale (Digi-Tron model DG-N display until 300 kg). Body mass index (BMI) was calculated by the quotient between body mass (kg) and the square of height (m).

To assess resting blood pressure (BP), was employed the automatic and oscillometric BP measurement equipment (Omron, model HEM-742INT, São José do Rio Preto, Brazil). After placing the cuff on the contralateral arm to the fistula and resting for at least five minutes, subsequent blood pressure measurements were performed, with an interval of 1 minute between them, until three measurements with variation less than 5 mmHg for SBP and DBP were recorded, respectively. Two visits on separate days were required to determine resting blood pressure, which was calculated by averaging between visits.

Blood samples were collected for hematocrit measurement, hemoglobin dosage, urea before and after the hemodialysis session, potassium, calcium, phosphorus, glutamic transaminase pyruvic (TGP), glycemia for diabetic patients and creatinine during the first year, and the collections and analyzes were performed by qualified professionals.

Three maximal handgrip attempts were performed in the contralateral arm to the fistula (Jamar® upper limb dynamometer), with the patient lying on a stretcher and arms parallel to the body. The highest value was considered as the maximal volunteer contraction. Then, after an interval of 48 hours, the experimental session of the handgrip stress test was performed. All test and retest measurements were performed 1 week before and after the intervention, respectively.

## Experimental session

In a climate-controlled room at 22° to 24° C the experimental session was conducted. Blood pressure was continuously and non-invasively measured by the photoplethymographic technique (Finometer®, Pro, Finapres Medical System, Holland) and recorded in the biological signal acquisition software (WINDAQ (DATAQ® Instruments, DI -720-P). After the placement of the finometer cuff placed in the medial phalanx of the middle finger, in the hand opposite the patients' fistula, as well as the equipment calibration period, participants lying on a stretcher remained at rest for 20 minutes, and the final 10-minute interval was used to record resting blood pressure. After rest, an isometric contraction was performed for 3 continuous minutes at 30% of the MVC in the handgrip exercise. The volunteers were instructed to breathe normally and not perform Valsalva Maneuver during the protocol (LOPES et al., 2008). After this period the volunteers remained for 3 minutes at rest to collect the recovery data. This experimental session was replicated after the intervention period.

## Interventions

Patients were dialyzed on Fresenius Medical Care model 4008S or 4008B hemodialysis machines. The dialyzers used were Nipro Elisio-21M polypropylene hollow fiber synthetic, with pure water in the dialysate. Other characteristics such as (dialysis efficiency, treatment system, water quality and distribution, disinfection, re-use of capillaries, etc.) followed the norms contained in the Resolution of the Collegiate Board of Directors (RDC), March 2014. The urea reduction percentage and KtV index were assessed to quantify hemodialysis efficiency. All participants attended hemodialysis by arteriovenous fistula with sessions 3x / wk, lasting 210 to 240 minutes, with a blood

flow of 300 to 450 ml / min, dialyzed at 500 ml / min and dialysis temperature at 36°C. However, those engaged in the control group underwent hemodialysis on Tuesdays, Thursdays, and Saturdays, while CTG participants on Mondays, Wednesdays, and Fridays. BP was also collected casually by qualified nurses every day before and after hemodialysis sessions, following the recommendations of the VII Brazilian Guidelines on Hypertension (2016), with the aid of an aneroid sphygmomanometer and a stethoscope. For analysis and graphical demonstration purposes, only one measure per week was used and presented, always the last session of that week.

Resistance exercise circuit training was carried out within the facilities of the HISTOCOM / Londrina Kidney Institute, PR - Brazil, where there was a permanent presence of nurses and physicians, who provided all necessary clinical support and all exercise sessions were supervised by physical education professionals. Each physical training session was split between warm-up, main part and back to calm. The warm-up lasted from three to five minutes and involved diversified exercise strategies to provide general (whole body) and specific warm-up (limbs that would be exercised on the day), favoring psychological, physiological and performance training during the session. In the main part, 10 exercises were prioritized in the following order: 1-elasticized crucifix, 2-legged knee extension, 3-way unilateral curved dumbbell row, 4-dumbbell holding squat, 5-elbow extension standing with dumbbell, 6-knee bending standing, 7-lateral lifting with dumbbell, 8-stepping up and down stairs, 9-dumbbell elbow flexion, 10-standing plantar flexion. These exercises were performed in circuit form. All exercises were performed using the subject's own body as resistance or with the help of free weights (dumbbells and anklets with load variations). Each patient went through the circuit three times performing a target zone of 12 to 15 repetitions, always being asked to perform 15 repetitions when possible. The only exception was for calf exercise,

where patients were encouraged to perform as many repetitions as possible within 30 seconds. The recovery interval between exercises and passages was 1 minute. After the 3 passes through the circuit, 3 sets of 30 seconds of abdominal exercises were performed, working the obliques, rectum and infra-abdominal. Finally, in the return to calm, stretching exercises were used for neuromuscular and cardiorespiratory restoration.

Subjective perception of physical exertion (SPE) was used in the patients by applying the OMNI-RES scale (ROBERTSON et al., 2003) to ensure that loads were within the established range of 8 to 10. Whenever patients reported that the load was getting easy, and the SPE was below 8, load adjustments were made so that the overload remain within the SPE range of 8-10. If someday a patient reports some sort of tiredness (common in this population) and does not support the load normally worked, the load would be decreased for that day, and it would return to normality in the next session. The control group was advised the maintenance of daily living physical activities.

#### Data analysis

For the extraction of the mean and peak values of SBP and DBP, as well as their acceleration and variance rate values, an analysis routine was performed in the MatLab® mathematical software (MathWorks, model R2018a).

Considering an alpha error of 0.05 and a statistical power of 80%, a minimum of 10 participants were required. After analyzing the assumptions of each statistical test the differences between groups at the pre-intervention time was employed paired bicaudal T test. For any differences between groups and between moments (pre and post intervention) a repeated measurement of 2-way ANOVA was used. For blood pressure analysis during the handgrip stress test between groups and moments (pre and post

intervention) a repeated measurements of 3-way ANOVA were employed. To casual blood pressure data analysis during the 16 weeks of intervention was used the Generalized Estimating Equation (GEE). Data are presented as mean and standard deviation (SD). Statistical significance was previously set at 5%. The information was analyzed using the Statistical Package for Social Science (SPSS) software, version 21.0.

## RESULTS

The main etiological factors for CKD of the sample were arterial hypertension (n = 16, 69%), polycystic kidneys (n =5, 21%), focal segmental glomerulosclerosis (n =1, 4%), glomerulonephite (n =2, 8%), pyelonephritis (n =2, 8%) and diabetic nephropathy (n =5, 21%). Additional clinical information from anthropometric and metabolic data are shown in Table 1.

**Table 1.** Sample Characterization (data mean  $\pm$  sd).

Variables	CG (n=15)		CTG (n=8)	
	Pre	Post	Pre	Post
Age (years)	52.6 $\pm$ 16.5		56.7 $\pm$ 13.8	
Body Mass (kg)	65.4 $\pm$ 15.1	65.0 $\pm$ 15.4	72.5 $\pm$ 21.8	71.6 $\pm$ 20.8
Height (m)	1.63 $\pm$ 0.09	1.63 $\pm$ 0.09	1.65 $\pm$ 0.07	1.65 $\pm$ 0.07
BMI (kg / m <sup>2</sup> )	24.3 $\pm$ 4.8	24.2 $\pm$ 4.9	26.4 $\pm$ 6.0	26.1 $\pm$ 5.8
Hemoglobin	10.73 $\pm$ 2.26	11.31 $\pm$ 1.73*	10.05 $\pm$ 1.61	11.19 $\pm$ 0.96*
Hematocrit	32.23 $\pm$ 7.04	34.01 $\pm$ 6.41	28.83 $\pm$ 5.82	34.10 $\pm$ 3.14
Calcium	8.55 $\pm$ 0.74	8.52 $\pm$ 0.85	8.28 $\pm$ 1.09	7.94 $\pm$ 1.00
Phosphor	5.52 $\pm$ 1.55	5.66 $\pm$ 1.35	4.97 $\pm$ 1.70	4.64 $\pm$ 1.14
CaXp	47.68 $\pm$ 14.81	48.63 $\pm$ 13.78	40.26 $\pm$ 13.26	37.77 $\pm$ 9.64
Potassium	6.09 $\pm$ 1.41	6.08 $\pm$ 1.03	6.31 $\pm$ 0.93	6.60 $\pm$ 1.43
Tgp	13.9 $\pm$ 13.2	13.4 $\pm$ 11.8	11.7 $\pm$ 5.3	9.2 $\pm$ 3.4
C-reactive protein	68.4 $\pm$ 22.8	61.4 $\pm$ 12.8	66.5 $\pm$ 21.1	62.7 $\pm$ 17.8

**Note:** CG = control group; CTG = circuit-training group; BMI = body mass index; Caxp = calcium phosphorus product; Tgp = Pyruvic glutamic transaminase enzyme

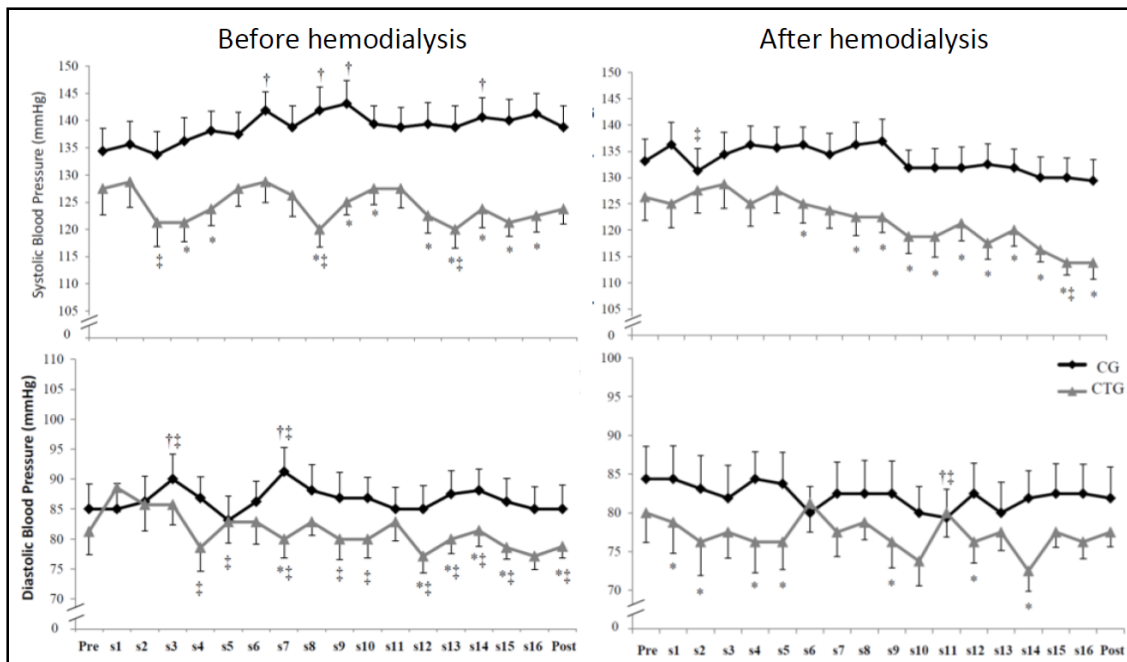
\* difference for pre-moment, regardless of group (p <0.05).

No statistically significant differences were observed in the hemodialysis time preceding the intervention period between the groups (CG = 6  $\pm$  7 vs. CTG = 10  $\pm$  7

years.  $p=0.210$ ). Throughout the intervention period, hemodialysis was fully performed on all participants who completed the study and no statistically significant differences were found for dialysis efficiency indicators KtV (CGpre =  $1.33 \pm 0.27$  vs. CGpos =  $1.26 \pm 0.26$  and CTGpre =  $1.35 \pm 0.25$  vs. CTGpos =  $1.27 \pm 0.32$ ,  $p=0.250$ ) and PRU (CGpre =  $68.6 \pm 9.5$  vs. CGpos =  $64.7 \pm 8.3$  and CTGpre =  $67.8 \pm 7.0$  vs. CTGpos =  $68.0 \pm 6.3$ ,  $p=0.140$ ).

Adherence to exercise sessions was 80,2%. Over the 16 weeks of circuit resistance training the total overload increased + 223% ( $p= 0.006$ ). Creatinine (CGpre =  $10.60 \pm 4.49$  vs. CGpos =  $10.85 \pm 2.99$  and CTGpre =  $10.41 \pm 2.39$  vs. CTGpos =  $11.55 \pm 2.79$ ,  $p=0.007$ ) and handgrip strength increased only in CTG participants (CGpre =  $32.6 \pm 6.9$  vs. CGpos =  $31.3 \pm 6.3$  and CTGpre =  $29.1 \pm 6.0$  vs. CTGpos =  $33.6 \pm 5.3$ ,  $p=0.004$ ).

No changes between groups were found for rest SBP (CGpre =  $137 \pm 19$  vs. CGpos =  $137 \pm 25$  and CTGpre =  $126 \pm 21$  vs. CTGpos =  $127 \pm 13$ ,  $p=0.288$ ) DBP (CGpre =  $83 \pm 10$  vs. CGpos =  $84 \pm 15$  and CTGpre =  $82 \pm 14$  vs. CTGpos =  $82 \pm 6$ ,  $p=0.527$ ) and HR (CGpre =  $75 \pm 10$  vs. CGpos =  $75 \pm 10$  and CTGpre =  $75 \pm 14$  vs. CTGpos =  $72 \pm 11$ ,  $p=0.100$ ). However, Fig 3 shows a reduces casual SBP and DBP were observed at the beginning and end of each hemodialysis session only in CTG participants ( $p<0.05$ ).

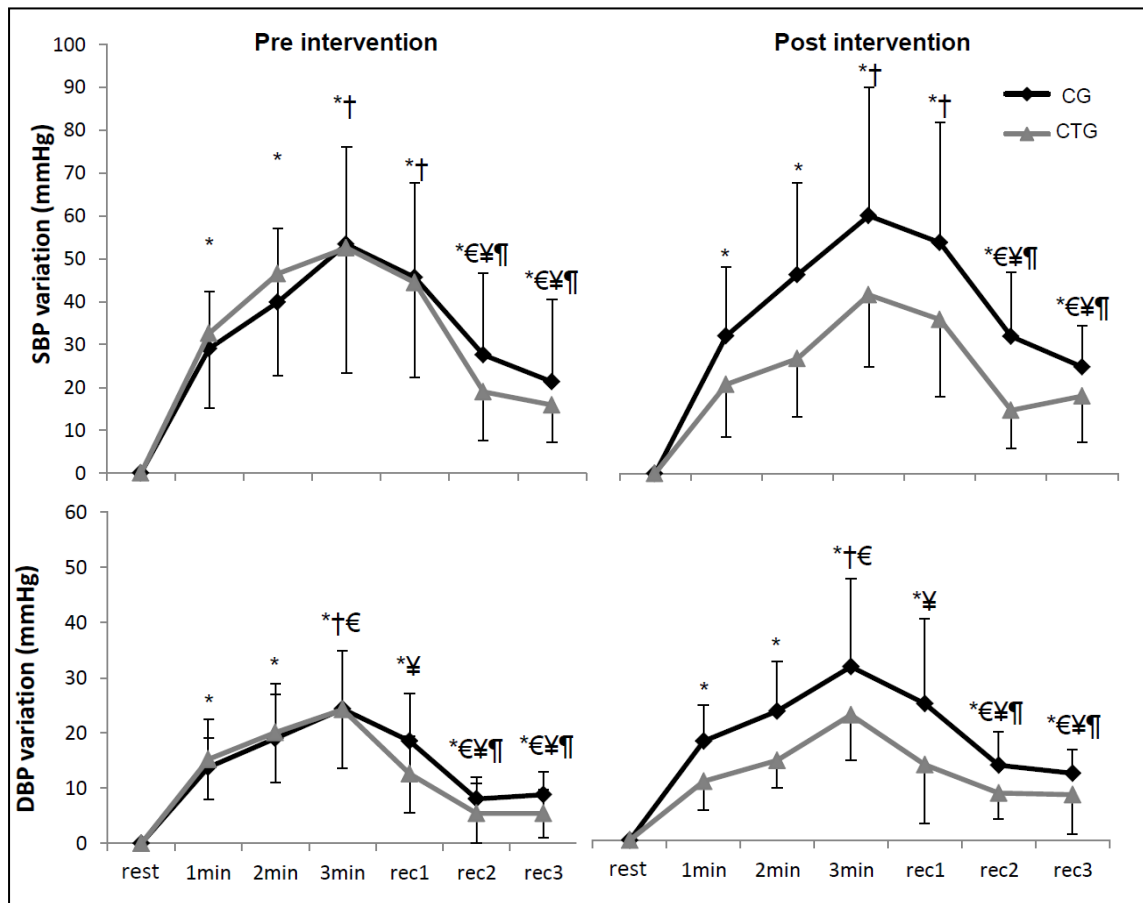


**Figure 3.** Changes in systolic and diastolic blood pressure measured casually before and after hemodialysis at pre-intervention (pre) during 16 weeks of intervention (s1 to s16) and post-intervention (post) n = 23 (mean and error data standard).

\* Different same moment of the CG ( $p < 0.05$ ); † Different from the pre moment in the same group ( $p < 0.05$ ); ‡ different from s1 in the same group ( $p < 0.05$ );

Note: CG = control group; CTG = circuit-training group.

Changes in SBP and DBP during excitatory maneuver pre and post-intervention are shown in Fig. 4.



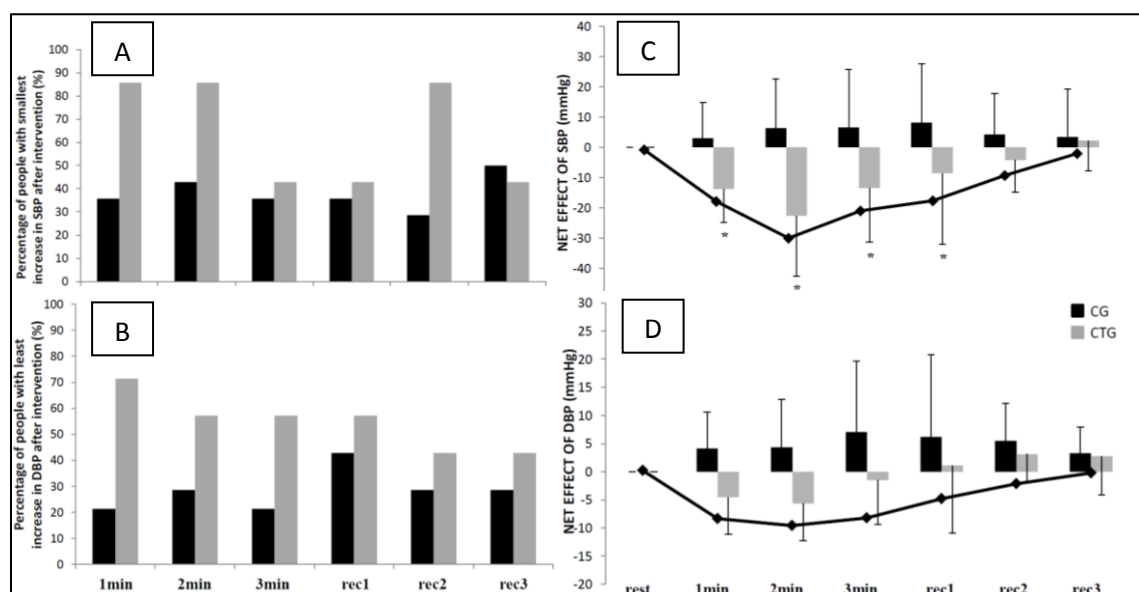
**Figure 4.** Variation in systolic (SBP) diastolic (DBP) blood pressure during excitatory maneuver and during recovery.

Note: CG = control group; CTG = circuit-training group; 1min, 2min and 3min = first, 2nd and 3rd minute, respectively, of handgrip exercise with handgrip at 30% of maximum voluntary contraction; rec1, rec2 and rec3 = first, 2nd and 3 minutes, respectively, of recovery after handgrip exercise at 30% of maximum voluntary contraction.

\* difference for rep time ( $p < 0.05$ ); † difference for 1min ( $p < 0.05$ ); € difference for 2min ( $p < 0.05$ ); ¥ difference for 3min ( $p < 0.05$ ); ¶ difference for rec1 ( $p < 0.05$ ).

Individual analysis found a significant greater proportion in the CTG with participants that attenuated the post-intervention BP response in relation to the pre-intervention moment than CG group ( $\chi^2 = 2.5240$ ,  $p < 0.05$ ). As shown in Fig. 5. 86% of CTG patients had a mitigated SBP increase compared to pre-intervention. whereas only 35% had this response in the CG group in 1 minute of maneuver ( $p < 0.05$ ). Moreover, the net effect analysis shows a mitigated rise in SBP after the intervention

period only in CTG participants ( $p < 0.05$ ), the same was not found for the DBP ( $p > 0.05$ ).



**Figure 5.** Percentage of people who increased systolic (SBP) (A) and diastolic (DBP) (B) blood pressure to a lesser extent at the post-intervention time compared to the pre-intervention time. And Net Effect of systolic (SBP) (C) and diastolic (DBP) (D) blood pressure during excitatory maneuver with 30% of the maximum voluntary handgrip contraction. The bars symbolize the mean values of each group, along with their respective standard deviation, and the line symbolizes the summed effect of the CTG plus the CG.

Note: CG = control group; CTG = circuit-training group; 1min, 2min and 3min = first, second and third minutes, respectively, of the excitatory maneuver; rec1, rec2 and rec3 = first, second and third minutes, respectively, of recovery.

\* significant difference for the same moment of the CG ( $p < 0.05$ );

## DISCUSSION

The main results of this study demonstrate that resistance training in circuit and pre-dialysis results in: i) maintenance of resting BP; ii) reduction of casual BP on the beginning and end of hemodialysis; and iii) attenuation of blood pressure rise in the face of the handgrip stress test.

The major novelty of the present study was to demonstrate the feasibility of resistance training in a circuit form prior to hemodialysis sessions. In addition to exercising the whole body, our results demonstrate favorable outcomes for increased muscle strength, as highlighted by strength gain in the maximum handgrip contraction

test. Moreover, our results corroborate with Song and Shong (2012) who performed resistance training in elastic bands and sandbags (3 times a week for 12 weeks, 6 upper and lower limb exercises, 3 sets, 10 to 15 repetitions, Borg scale of 11 to 15) and finding increase in leg strength.

Our results demonstrate that 16 weeks of circuit resistance training does not change resting BP. Similar results were found in several studies who used resistance training always combined with aerobic training (Van VILSTEREN et al., 2005; MOLSTED et al., 2004; DEPAUL et al., 2002). However, other studies indicate that resistance training combined with aerobic training results in reduced resting BP (CIGARROA et al., 2016; FRIH et al., 2017; OUZOUNI et al., 2009). These discrepancies in the results may have occurred because there is no uniformity in the methodologies presented, some studies use machines and some body weight, some use ergometers and some do not, the intensity of some is very high and others moderate. These discrepancies occur for both the studies they found and those that found no reductions in BP after training (Van VILSTEREN et al., 2005; MOLSTED et al., 2004; DEPAUL et al., 2002; CIGARROA et al., 2016; FRIH et al., 2017; OUZOUNI et al., 2009).

Anderson et al. (2004) found a decrease in casual SBP before hemodialysis during the exercise training (intradialytic cycle, 30-60 min, 3x / w, 6 mo). However, this effect is lost after the intervention period. Our results revealed that blood pressure measured before and at the end of hemodialysis decreases with resistance circuit training prior to hemodialysis. It is noteworthy that reduction in blood pressure induced by physical training during hemodialysis does not change the dialysis efficiency indicators (PRU and KtV) and no intradialytic hypotension or other complications were recorded. Especially, intradialytic hypotension is a frequent complication of

hemodialysis that results from patients' inability to tolerate ultrafiltration with dialysis treatments typically from an imbalance of intravascular volume removal and the inadequacy of hemodynamic compensatory mechanisms such as vascular shunting to the central circulation, increased vascular resistance in the splanchnic and cutaneous beds, increasing arterial tone and increasing cardiac output (DAUGIRDAS, 1991). It has been found that the variation of intradialytic SBP that exceeds the cut off between  $< -15$  mmHg and  $> -50$  mmHg have a U-shaped association with long-term mortality (CHOU et al., 2018). In the present study, patients allocated to the CG exceeded this cutoff on 58 occasions, whereas in CTG this occurred on 32 occasions. However, when the occurrence number was corrected by the sample in each of the groups, no statistically significant differences were found ( $p = 0.681$ ). Therefore, we recognize that the effect of circuit resistance training on BP during dialysis results in promising and adjunctive benefits to the treatment of ESKD patients. However, likewise Anderson et al. (2004), our results show that the effect of physical training is not preserved after the end of the exercise protocol, suggesting that this potential benefit is possibly related to the residual effect of the last exercise session.

Cardiovascular adjustments to exercise in humans are mediated via a complex integration of inputs from several neural mechanisms that coordinates functional responses to meet the demands of the physical work. In the present study, the pressor reflex was tested by mechanic and metabolic sympathetic excitatory maneuver. Briefly, the exercise pressor reflex is a feedback mechanism resulting from stimulation of mechanically and metabolically sensitive afferent nerve fiber endings in skeletal muscle (COOTE et al., 1971). Group III muscle afferents are nerve fibers located within skeletal muscle, and their receptors are predominantly stimulated by mechanical stimuli, resulting in muscle mechanoreflex activation (KAUFMAN et al., 1983). Group IV

muscle afferents are nerve fibers located adjacent to blood vessels within skeletal muscle, and their receptors are mainly responsive to metabolic stimuli, resulting in muscle metaboreflex activation (KAUFMAN et al., 1983). Some muscle afferents are polymodal and respond to both mechanical distortion of muscle fibers and the presence of local metabolites (KAUFMAN et al., 1984). Our results shows that 16 weeks of circuit resistance training mitigate blood pressure response in 86% of practitioners during this maneuver and the contribution of the muscle mechanoreflex to this integrative physiological response with presence of local metabolites, was warranted to provide a possible contribution to the restoration, at least partially. for the low exercise tolerance exhibited by ESKD patients

The strengths of this study include the use the use of resistance circuit training promoting exercise for the whole body and robust blood pressure measurements at rest, casual and during a physiological arousal maneuver. Important limitations include the logistical impossibility of the present study being conducted as a randomized controlled trial. However, the promising evidence generated by the present study reinforces the need to recommend the practice of physical exercise for the population of ESKD patients.

## **CONCLUSION**

We conclude that 16 weeks of circuit resistance training is able to reduce the casual systolic and diastolic blood pressure during hemodialysis and mitigate the rise of blood pressure during the sympathetic excitatory maneuver in ESKD patients under hemodialysis treatment. Promising effects of circuit resistance exercise motivate the recommendation and structuring for this type of practice to be effective in dialysis clinics.

## EFFECT OF MUSCLE RESISTANCE TRAINING ON CARDIAC AND PERIPHERAL AUTONOMIC MODULATION AND RESTING BAROREFLEX SENSITIVITY IN HEMODIALYSIS PATIENTS

**Running head: Pre-dialysis circuit training and autonomic modulation**

**Keywords:** Kidney Failure Chronic, autonomic modulation, resistance training

### ABSTRACT

Chronic Kidney Disease (CKD) consists of kidney damage with progressive and irreversible loss of kidney function that in its last stage, and when glomerular filtration falls to levels below 10 mL / min / 1.73m<sup>2</sup> with uremic symptoms or complications, The patient should start some kind of renal replacement therapy, or even perform kidney transplantation to stay alive. The main causes of death from CKD are associated with cardiovascular disorders, and these disorders are associated with autonomic dysfunction. Studies have shown that exercise can improve autonomic modulation, and consequently improve the cardiovascular health of people with CKD. However, the available studies make use of aerobic training, and mainly performing it during hemodialysis. In an attempt to correct these limitations, the aim of the present study was to evaluate the effect of 16 weeks of circuit-shaped muscle resistance training performed just before hemodialysis on cardiac and peripheral autonomic modulation and baroreflex sensitivity in hemodialysis patients. The patients (n = 27) were divided by convenience into 2 groups, the circuit-training group (CTG n = 10) that received the training and continued hemodialysis, and the control group (CG n = 17) that only continued hemodialysis. Before and after the intervention, resting BP, resting cardiac and peripheral autonomic modulation with Finometer and a respiratory strap were measured, as well as baroreflex sensitivity. The training was performed in a circuit form inside the Londrina Kidney Institute/ Histocom, with shin guards, steps and dumbbells. The groups started with a different cardiac autonomic modulation, with the CTG having a better modulation, and after training the CTG worsened its results (p <0.05), reaching the same value of the CG, which did not change (p > 0.05). There were no significant changes in peripheral autonomic modulation (p > 0.05). And baroreflex sensitivity decreased in both groups (p <0.05). The results of cardiac autonomic modulation may have happened, as the CTG could have a loaded modulation, returning to normal for this population after training. It was concluded that circuit resistance training performed before hemodialysis was able to reestablish cardiac autonomic modulation, and could not alter peripheral autonomic modulation and baroreflex sensitivity of hemodialysis patients.

## INTRODUCTION

Autonomic imbalance of the heart is traditionally associated with sudden cardiac death, which is the most common cause of death in end-stage kidney disease (ESKD) patients under hemodialysis (SARAN et al., 2018b; TERESHCHENKO et al., 2016). Despite of hemodialysis treatment be required to increase quality of life and patient survival, the oscillations in electrolyte levels and fluid volume, a proinflammatory and oxidative stress states, repetitive myocardial injury from uremia syndrome, cachexia and myocardial stunning are specific risk factors for sudden death from this treatment.

Simultaneously with worsening of heart autonomic imbalance, triggered in ESKD patients, a high blood pressure variability (defined as blood pressure fluctuations), appear in all hemodialysis patients and several evidences have supported the notion that increased blood pressure variability might be also an independent pathogenic factor of all-cause mortality and cardiovascular event (PARATI et al., 2015; Di IORIO et al., 2013).

These evidences favor the conjecture of the baroreflex control impairment in ESKD patients. In fact, baroreflex sensitivity may be profoundly reduced in ESKD patients, and its impairment has been linked to increase in sympathetic outflow and BP levels, vascular stiffness, increased cardiovascular risk and all-cause mortality (HILDRETH et al., 2012; JOHANSSON et al., 2007).

Despite the link of an impaired autonomic control with the dysregulation of BP in ESKD patients (ZANOTTO et al., 2018), the effect of resistance training on heart and blood pressure variabilities, as well baroreflex function in ESKD patients has been largely unexplored. In a previous study, we finding that 16 weeks of pre-dialysis circuit resistance training is able to reduce the casual systolic and diastolic blood pressure during hemodialysis and mitigate the rise of blood pressure during the sympathetic

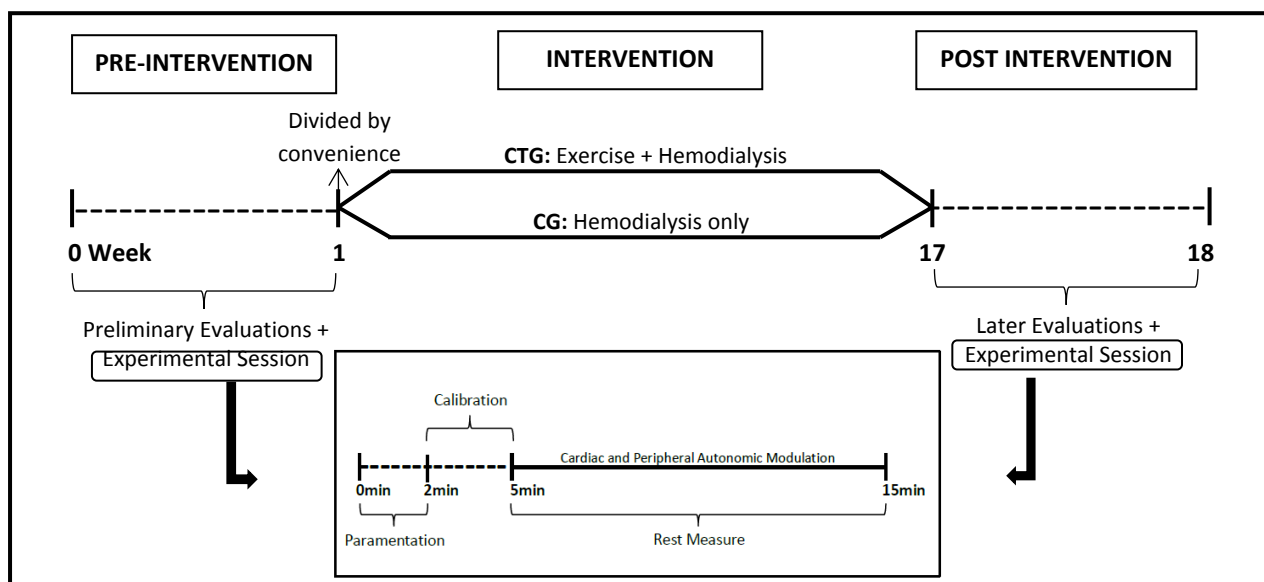
excitatory maneuver in ESKD patients under hemodialysis treatment. It remains elusive, however, whether circuit resistance training is able to improve autonomic modulation and baroreflex function.

We hypothesized that pre-dialysis circuit resistance training may decrease blood pressure variability and improve heart rate variability and baroreflex sensitivity. Therefore, the aim of the present study was to test the effect of pre-dialysis circuit training on autonomic modulation and baroreflex sensitivity in ESKD patients.

## METHODS

### Design

This non-randomized feasibility study was designed to evaluate the effect of 16 weeks of resistance circuit training on autonomic modulation and baroreflex sensitivity in ESKD patients under hemodialysis. After preliminary measurements, eligible participants were enrolled in two groups (CO – control group and CTG – resistance circuit-training group).

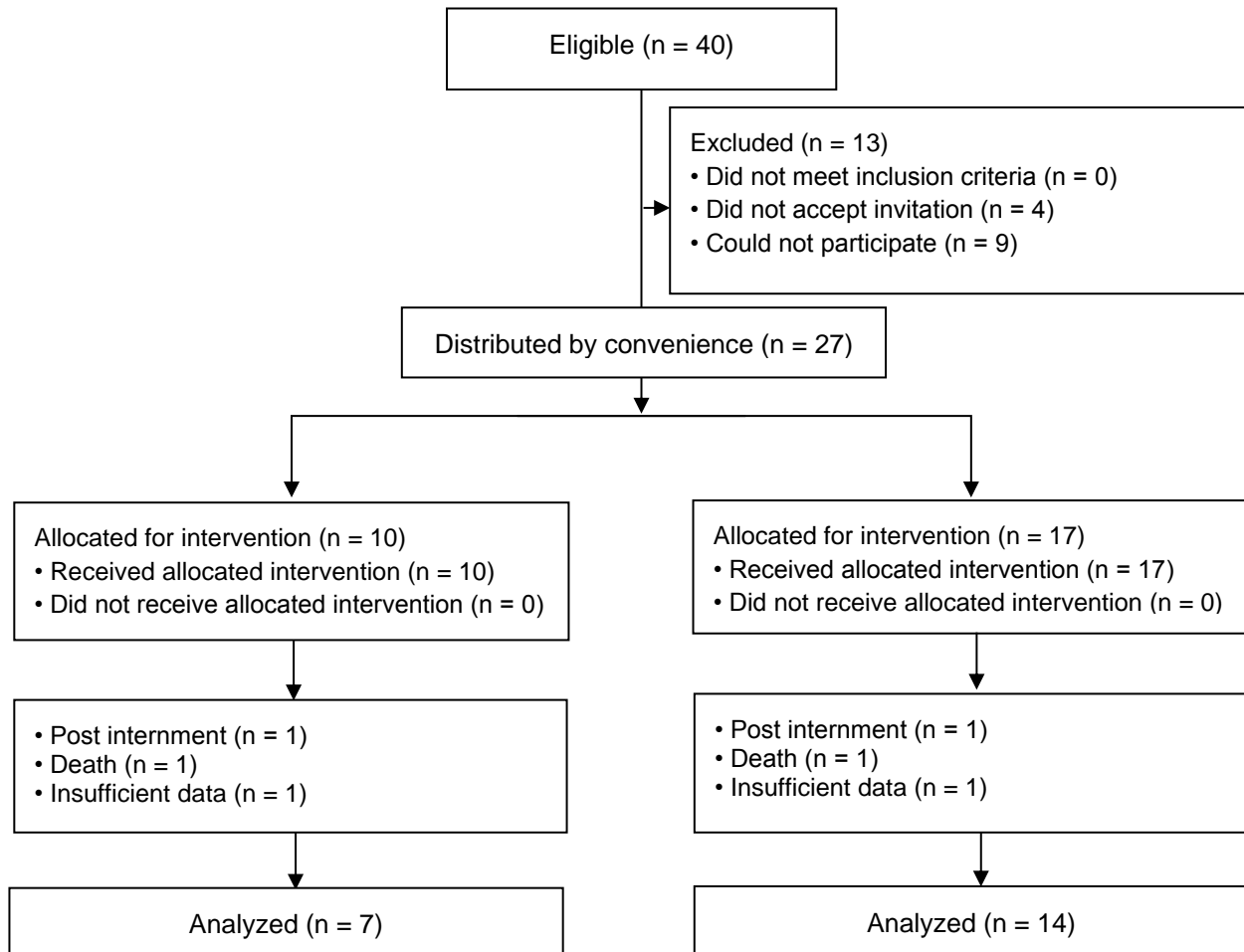


**Figure 1.** Experimental design of the study.

Note: CG = control group; CTG = circuit-training group.

## Participants

The present study enroll sample of the study were a comprehensive sample that including men and women, different age groups, individuals with several comorbidities and necessarily receiving drug therapies, under hemodialysis treatment at the HISTOCOM/ Londrina Kidney Institute, PR - Brazil who were verbally invited to participate. As primary outcome was address the effect of 16 weeks of resistance circuit training on heart rate variability, blood pressure variability and baroreflex sensitivity. Then, after screening and endorsement by the nephrologist, ESKD patients of both genders, aged from 18 years and hemodialysis by brachial arteriovenous fistula for at least three month preceding the study were invited to participate. Exclusionary criteria included involvement in exercise program for the 3 months preceding the study or participants who had clinical decompensation during the study or any health problem that precludes exercise. The flowchart of the study was present in figure 2.



**Figure 2.** CONSORT flowchart of the study.

The study followed the ethical standards of this journal and was approved by the local Ethics Committee (n °1.863.432 - CAAE 61824916.0.0000.5231). Each participant provided informed written consent before enrollment. The study protocol consisted of a preliminary evaluation followed by the experimental protocol.

### **Preliminary evaluation**

Briefly, with barefoot and with as little clothing as possible, height was determined by a wall-mounted stadiometer (up to 2.5 m and 1 cm gradation) and body mass was measured on a digital floor scale (Digi-Tron model DG-N display until 300 kg). Body mass index (BMI) was calculated by the quotient between body mass (kg) and the square of height (m). Blood samples were collected for hematocrit measurement, hemoglobin dosage, urea before and after the hemodialysis session, potassium, calcium, phosphorus, glutamic transaminase pyruvic (TGP), glycemia for diabetic patients and creatinine during the first year, and the collections and analyzes were performed by qualified professionals.

### **Experimental session**

In a climate-controlled room at 22° to 24° C the experimental session was conducted. Hemodynamic signals (blood pressure and heart rate) was continuously and non-invasively measured by the photoplethimographic technique (Finometer®, Pro, Finapres Medical System, Holland) and recorded in the biological signal acquisition software (WINDAQ (DATAQ® Instruments, DI -720-P). Respiratory signal were monitored by a piezoelectric chest strap (Pneumotrace 2, UFI), fitted to the chest, that was amplified, digitized and recorded in a microcomputer by WINDAQ (DI-720), with

a sampling frequency of 500 Hz. After the placement of the finometer cuff placed in the medial phalanx of the middle finger, in the hand opposite the patients' fistula, as well as the equipment calibration period, participants lying on a stretcher remained at rest for 20 minutes, and the final 10-minute interval was used to record cardiac and peripheral variabilities, as well baroreflex sensitivity. This experimental session was replicated after the intervention period, and is described within figure 1.

Sympathetic and parasympathetic modulations of the cardiovascular system were assessed by spectral analysis of heart rate and blood pressure variability, following the guidelines of the respective Task Force. Briefly, heart rate, blood pressure and respiration waves were analyzed by the PRE.EXE program (Signal Variability Calculation Program - version 3.2), which provided the values of RR interval, systolic blood pressure, diastolic blood pressure and respiration. Each cardiac cycle, whose respective variability was analyzed in the frequency domain by the Auto Regressive method, through the Linear Analysis Program - version 8.3.

In the stationary temporal series, the autoregressive parameters were estimated by the Levingson-Durbin resource and the model order will be chosen by the Akaike criterion. This procedure will allow the calculation of the total spectral power and quantification of the central frequency as well as the power of each relevant component of the spectrum, both in absolute and normalized units (un). The normalization process were performed by dividing the value of each band - low frequency (BF = 0.04 - 0.15 Hz) or high frequency (AF = 0.15 - 0.5 Hz). - by the total value of the spectrum subtracted from the value of the very low frequency band (MBF = <0,04Hz) and the result will then be multiplied by 100.

For the interpretation of the results, the low frequency band of heart rate variability in normalized values was considered as representative mainly of sympathetic

modulation. On the other hand, the high frequency band, evaluated at normalized values, were considered as representative of parasympathetic modulation. However, it is noteworthy that sympathetic and parasympathetic modulations only were considered when there is significant coherence between heart rate and respiration variabilities in the low frequency band, but not in the high frequency band. The sympathovagal balance were evaluated by the ratio between the low and high frequency bands.

Regarding the variability of systolic and diastolic blood pressures, the absolute values of the low frequency bands will be considered as indicative of vasomotor sympathetic modulation. Baroreflex sensitivity was assessed by spontaneous fluctuations in blood pressure and heart rate using the  $\alpha$  coefficient technique. In this method, baroreflex sensitivity was determined by calculating the square root quotient between the powers of the low frequency bands of the R-R interval and the systolic blood pressure. It is important to highlight that only fluctuations in which a coherence greater than 0.50 between the signals were detected were considered for analysis.

## **Interventions**

Patients were dialyzed on Fresenius Medical Care model 4008S or 4008B hemodialysis machines. The dialyzers used were Nipro Elisio-21M polypropylene hollow fiber synthetic, with pure water in the dialysate. Other characteristics such as (dialysis efficiency, treatment system, water quality and distribution, disinfection, re-use of capillaries, etc.) followed the norms contained in the Resolution of the Collegiate Board of Directors (RDC), March 2014. The urea reduction percentage and KtV index were assessed to quantify hemodialysis efficiency. All participants attended hemodialysis by arteriovenous fistula with sessions 3x / wk, lasting 210 to 240 minutes, with a blood flow of 300 to 450 ml / min, dialyzed at 500 ml / min and dialysis temperature at 36°C.

However, those engaged in the CG underwent hemodialysis on Tuesdays, Thursdays, and Saturdays, while CTG participants on Mondays, Wednesdays, and Fridays. BP was also collected casually by qualified nurses every day before and after hemodialysis sessions, following the recommendations of the VII Brazilian Guidelines on Hypertension (2016), with the aid of an aneroid sphygmomanometer and a stethoscope. For analysis and graphical demonstration purposes, only one measure per week was used and presented, always the last session of that week.

Resistance exercise circuit training was carried out within the facilities of the HISTOCOM/ Londrina Kidney Institute, PR - Brazil, where there was a permanent presence of nurses and physicians, who provided all necessary clinical support and all exercise sessions were supervised by physical education professionals. Each physical training session was split between warm-up, main part and back to calm. The warm-up lasted from three to five minutes and involved diversified exercise strategies to provide general (whole body) and specific warm-up (limbs that would be exercised on the day), favoring psychological, physiological and performance training during the session. In the main part, 10 exercises were prioritized in the following order: 1-elasticized crucifix, 2-legged knee extension, 3-way unilateral curved dumbbell row, 4-dumbbell holding squat, 5-elbow extension standing with dumbbell, 6-knee bending standing, 7-lateral lifting with dumbbell, 8-stepping up and down stairs, 9-dumbbell elbow flexion, 10-standing plantar flexion. These exercises were performed in circuit form. All exercises were performed using the subject's own body as resistance or with the help of free weights (dumbbells and anklets with load variations). Each patient went through the circuit three times performing a target zone of 12 to 15 repetitions (RM), always being asked to perform 15 repetitions when possible. The only exception was for calf exercise, where patients were encouraged to perform as many repetitions as possible

within 30 seconds. The recovery interval between exercises and passages was 1 minute. After the 3 passes through the circuit, 3 sets of 30 seconds of abdominal exercises were performed, working the obliques, rectum and infra-abdominal. Finally, in the return to calm, stretching exercises were used for neuromuscular and cardiorespiratory restoration.

Subjective perception of physical exertion (SPE) was used in the patients by applying the OMNI-RES scale to ensure that loads were within the established range of 8 to 10 (ROBERTSON et al., 2003). Whenever patients reported that the load was getting easy, and the SPE was below 8, load adjustments were made so that the overload remain within the SPE range of 8-10. If someday a patient reports some sort of tiredness (common in this population) and does not support the load normally worked, the load would be decreased for that day, and it would return to normality in the next session. The CG was advised the maintenance of daily living physical activities.

### **Data analysis**

Considering an alpha error of 0.05 and a statistical power of 80%, a minimum of 10 participants were required. After analyzing the assumptions of each statistical test the differences between groups at the pre-intervention time was employed paired bicaudal T test. For any differences between groups and between moments (pre and post intervention) a repeated measurement of 2-way ANOVA was used. Data are presented as mean and standard deviation (SD). Statistical significance was previously set at 5%. The information was analyzed using the Statistical Package for Social Science (SPSS) software, version 21.0.

## RESULTS

Table 1 shown anthropometric and metabolic data. The etiological factors of the sample were mainly due to hypertension (n = 12, 57.1%), polycystic kidneys (n = 4, 19.0%), glomerulonephite (n = 2, 9.5%), pyelonephritis (n = 2, 9.5%) and diabetic nephropathy (n = 3, 14.2%).

**Table 1.** Sample Characterization (data mean  $\pm$  sd).

Variables	CG (n= 14)		CTG (n= 7)	
	Pre	Post	Pre	Post
Age (years)	55.8 $\pm$ 16.1		52.8 $\pm$ 13.4	
Body Mass (kg)	65.9 $\pm$ 16.1	65.9 $\pm$ 16.5	72.6 $\pm$ 27.0	72.1 $\pm$ 25.9
Height (m)	1.63 $\pm$ 0.09	1.64 $\pm$ 0.07	1.66 $\pm$ 0.08	1.65 $\pm$ 0.09
BMI (kg / m <sup>2</sup> )	24.6 $\pm$ 5.0	24.6 $\pm$ 5.2	22.5 $\pm$ 7.3	22.4 $\pm$ 7.5
Hemoglobin	11.27 $\pm$ 2.03	11.82 $\pm$ 1.41	9,60 $\pm$ 1.08	10.85 $\pm$ 0.38
Hematocrit	33.92 $\pm$ 6.23	35.59 $\pm$ 6.28	28.20 $\pm$ 4.23	33.20 $\pm$ 1.02
Calcium	8.43 $\pm$ 0.75	8.31 $\pm$ 0.78	8,90 $\pm$ 2.32	7,77 $\pm$ 1,21
Phosphor	5.29 $\pm$ 1.51	5.53 $\pm$ 1.40	4.85 $\pm$ 1.84	4.03 $\pm$ 0.74†
CaXp	44.93 $\pm$ 13.73	46.27 $\pm$ 13.50	44.75 $\pm$ 26.97	32.34 $\pm$ 5.56†
Potassium	6.08 $\pm$ 1.26	6.14 $\pm$ 1.07	6.27 $\pm$ 0.89	6.25 $\pm$ 1.19
Tgp	13.71 $\pm$ 14.32	14.07 $\pm$ 12.98	12.50 $\pm$ 6.19	9.83 $\pm$ 3.37
C-reactive protein	69,58 $\pm$ 24.10	60.62 $\pm$ 12.97	60.91 $\pm$ 23.67	57.90 $\pm$ 19.60
Creatinine	10.42 $\pm$ 3.83	10.59 $\pm$ 3.21	10.09 $\pm$ 2.24	11.09 $\pm$ 3.36

**Note:** CG = control group; CTG = circuit-training group; BMI = body mass index; Caxp = calcium phosphorus product; Tgp = Pyruvic glutamic transaminase enzyme  
† difference for GC (p < 0.05).

No statistically significant differences were observed in the hemodialysis time preceding the intervention period between the groups (CG = 6.64  $\pm$  7.78 vs. CTG = 8.49  $\pm$  7.45 years. p=0.524). Hemodialysis was fully performed on all participants who completed the study and no statistically significant differences were found for dialysis efficiency indicators KtV (CGpre = 1.34  $\pm$  0.29 vs. CGpost = 1.28  $\pm$  0.28 and CTGpre = 1.37  $\pm$  0.29 vs. CTGpost = 1.37  $\pm$  0.29. p=0.489) and PRU (CGpre = 69.28  $\pm$  10.34 vs. CGpost = 65.38  $\pm$  8.97 and CTGpre = 67.64  $\pm$  8.07 vs. CTGpost = 68.00  $\pm$  7.23 p=0.505).

Adherence to exercise sessions was 70,8%. Over the 16 weeks of circuit resistance training the total overload increased + 214% ( $p=0,001$ ). Handgrip strength increased only in CTG participants (CGpre =  $31.4 \pm 5.8$  vs. CGpost =  $31.8 \pm 6.3$  and CTGpre =  $29.8 \pm 6.1$  vs. CTGpost =  $34.2 \pm 4.8$ .  $p=0.003$ ).

The effect of 16 weeks of pre-dialysis circuit-resistance training on cardiac and peripheral autonomic modulation in ESKD patients. Cardiac autonomic modulation (LF/ HF ratio) increased by 25% and 86% after 16 weeks of intervention among patients allocated to the CG and CTG, respectively ( $X^2= 5,5125$  ,  $p < 0.05$ ).

**Table 2.** Effect of 16 weeks of pre-dialysis circuit-resistance training on cardiac and peripheral autonomic modulation in ESKD patients.

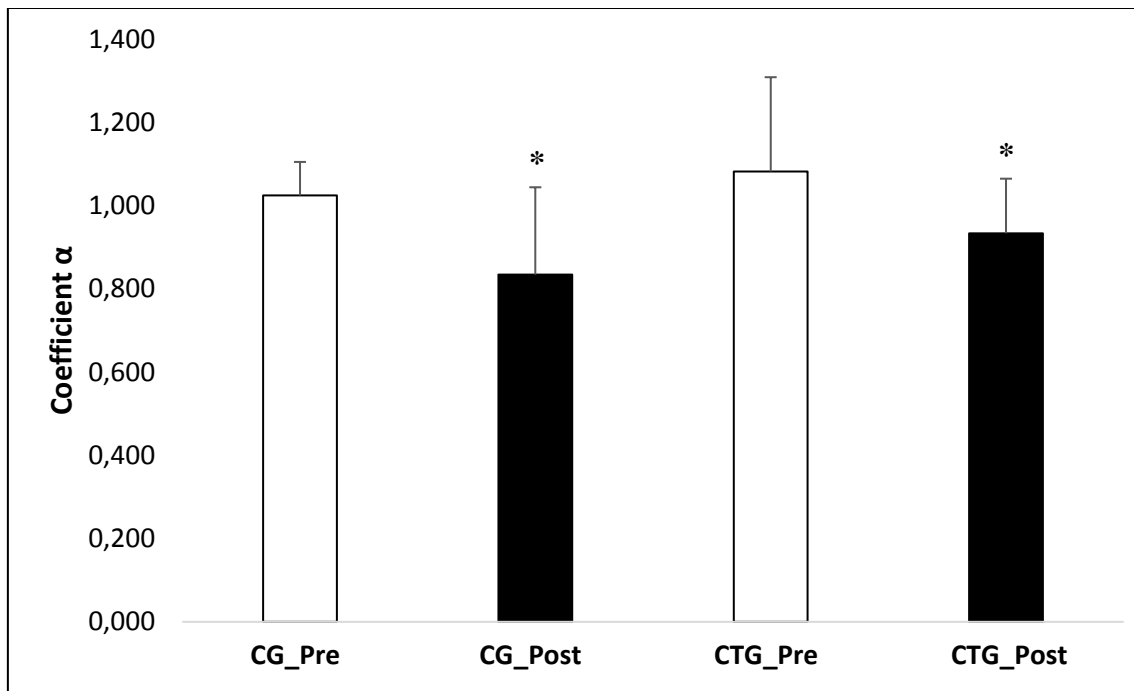
	CG (n=14)		CTG (n=7)	
	Pre	Post	Pre	Post
<b>Cardiac Autonomic Modulation</b>				
iRR (ms)	$0.763 \pm 0.126$	$0.787 \pm 0.111$	$0.857 \pm 0.202$	$0.740 \pm 0.077$
LFnu (%)	$81.5 \pm 16.0$	$79.0 \pm 20.0$	$28.2 \pm 24.1^\dagger$	$65.1 \pm 24.6^*$
HFnu (%)	$18.5 \pm 16.0$	$21.0 \pm 19.9$	$71.8 \pm 24.1^\dagger$	$34.9 \pm 24.6$
LF/HFnu (%)	$10.4 \pm 10.2$	$5.6 \pm 7.1$	$0.71 \pm 1.24^\dagger$	$4.5 \pm 6.4^*$
<b>Peripheral Autonomic Modulation</b>				
SBP (mmHg)	$155 \pm 38$	$155 \pm 38$	$140 \pm 12$	$126 \pm 28$
LFabs SBP	$0.065 \pm 0.022$	$0.093 \pm 0.026$	$0.076 \pm 0.031$	$0.068 \pm 0.012$
DBP (mmHg)	$84 \pm 32$	$88 \pm 41$	$119 \pm 22^\dagger$	$109 \pm 26^\dagger$
LFabs DBP	$0.070 \pm 0.022$	$0.084 \pm 0.018$	$0.087 \pm 0.019$	$0.071 \pm 0.012$

**Note:** CG = control group; CTG = pre-dialysis circuit-resistance training group; iRR = interval between R waves; LF = low frequency; HF = high frequency; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure.

\* Statistically significant difference from pre-intervention values ( $p < 0.05$ );

† Statistically significant difference from CG ( $p < 0.05$ );

Figure 3 shows the effect of pre-dialysis circuit-resistance training on the alpha coefficient of ESKD patients.



**Figure 3.** 16-week effect of pre-dialysis circuit resistance training on spontaneous baroreflex sensitivity of ESKD patients (mean  $\pm$  SD).

Note: CG- control group; CTG = pre-dialysis circuit resistance training group.

\* Statistically significant difference from pre-intervention values ( $p < 0.05$ ).

## DISCUSSION

The main results of the present study shows that 16 weeks of pre-dialysis circuit-resistance training (i) increase cardiac autonomic modulation; and ii) did not change vasomotor modulation neither baroreflex sensitivity of ESKD patients under hemodialysis treatment.

The impact of pre-dialysis circuit-resistance training appears to be very promising in adjunctive therapeutic management of ESKD patients, since during the 16 weeks of intervention does not observed any serious complications and, in addition, we have seen positive effects on lowering blood pressure during hemodialysis, increased in strength and functional capacity. Therefore, our findings confirm the indication of resistance training aimed at ESKD patients (SMART et al., 2013).

Autonomic dysfunction, and in particular cardiac autonomic dysfunction, is associated with a high risk of ventricular arrhythmias which may eventually lead to

sudden cardiac death (CHRISTENSEN et al., 2012). Few data are available on resistance training and it is unclear whether this form of training alters cardiac autonomic modulation of ESKD patients. Our results demonstrate that 16 weeks of pre-dialysis circuit-resistance training increase the LF band and the LF / HF ratio. In addition, cardiac autonomic modulation (LF / HF ratio) increased by 25% and 86% after 16 weeks of intervention among patients allocated to the CG and CTG, respectively. Importantly, the LF band as well as the LF / HF ratio have been considered as a marker of cardiac sympathetic autonomic modulation. However, it is still not possible to state that pre-dialysis circuit-resistance training increased sympathetic modulation for the heart.

Despite the lack of specific information on ESKD patients, La Rovere et al. (2003) to test the predictive value of heart rate variability (HRV) in chronic heart failure (CHF) in a comprehensive multivariate model using short-term laboratory recordings designed to avoid the confounding effects of respiration and behavioral factors, found that 3-year rate of sudden death was 23% for patients with markedly reduced LF power and declined to 7% in those with better-preserved LF power. This finding is supported by the fact that, like the patient with heart failure, the patient with end-stage renal disease also has a feedback-mediated cardiac sympathetic overactivity.

Autonomic dysregulation in CKD patients results in greater renin release, decreasing renal blood flow (DIBONA, 2005), and also angiotensin II (TOTO and PALMER, 2008), leading to renal vascular deterioration, which promotes increased of glomerular capillary pressure, increased proteinuria and glomerulosclerosis (ZHANG and WANG, 2014). In addition, patients with CKD are more likely to have anemia, inflammation, abnormalities in mineral metabolism (eg reduced vitamin D3), increased parathyroid hormone, hyperphosphatemia, and accelerated vascular calcification, all

associated with autonomic dysregulation, leading to increased cardiovascular mortality risk (ZHANG and WANG, 2014). Furthermore, it has been found that oxidative stress, present in CKD patients, especially diabetic and hypertensive patients, also leads to autonomic dysfunction (FADAEE et al., 2017). This scenario leads to the feedback of cardiac sympathetic activity and, consequently, to changes in autonomic reflex controls and important cardiovascular implications that possibly justify the high cardiovascular mortality rate in ESKD patients (CHRISTENSEN et al., 2012). In front of this, we understand that increasing the LF band, as well LF/HF ratio represents increasing responsiveness in a context where the modulation capacity would be saturated.

Although cardiac autonomic modulation was not sufficient to evaluate the real effect of pre-dialysis circuit-resistance training, it is not possible to rule out a probable reduction in neuromuscular sympathetic nerve activity, which could be explored using the microneurography technique (VALLBO et al., 2018). Physical exercise can give its practitioners important effects in increasing baroreflex, and cardiopulmonary sensitivity and muscle metaboreceptors. On the other hand, exercise decreases angiotensin II levels, reactive oxygen species and increases nitric oxide synthesis (BACURAU et al., 2016). All of these changes, in theory, contribute to the reduction of sympathetic nerve activity. In a previous study, with a sample very similar to this one, we found that physical training reduces BP in response to chemoreflex muscle activation (ECHES et al., 2019).

In our study we did not verify alteration in vasomotor autonomic modulation. However, it has been described that exercise promotes the release of several substances, including nitric oxide, which helps in endothelium-dependent and independent vasomotor function, improving endothelial function and reducing HRV (PEARSON and SMART 2017). It is noteworthy that middle layer of the artery, characterized by diffuse

deposition of mineral through the vessel, results in thickening and stiffening of the vessel, causing hemodynamic changes. It is possible that the exposure time to physical training may not have been sufficient to attenuate the structural modification of vessel calcification in these patients and, thus, preventing the alteration of vasomotor variability.

Decreased baroreflex sensitivity indicates that there has been an increase in sympathetic modulation (La ROVERE, 2003). Since changes caused by CKD, such as vascular calcification and arterial stiffness, are associated with reductions in BS (CHESTERTON et al., 2005). Moreover, these reductions have also been associated with increased cardiovascular events and CVD mortality in patients with CKD, especially those with diabetes and hypertension (La ROVERE, 2003; JOHANSSON et al., 2007).

Physical exercise, as a therapeutic strategy, has been shown to improve the autonomic function and baroreflex sensitivity of ESKD patients (KOUIDI et al., 2010; SVERSSON et al., 2007). In the study by Deligiannis, Kouidi and Tourkantonis (1999), heart rate variability improved after 6 months of aerobic training, 3 times a week, interdialyzed, on non-dialysis days. Also, the study by Kouidi and colleagues (2010) showed an improvement in SDNN, rMSSD, pNN50, and LF / HF ratio (all autonomic modulation variables) after 1 year of aerobic training that occurred during hemodialysis. Thus, it is possible that any effect resulting from pre-dialysis circuit-resistance training depends on more intervention time.

The results from interventions with physical exercise to improve autonomic function in patients with CKD are very promising. Generally, studies have opted for aerobic training as a strategy (DELIGIANNIS, KOUIDI and TOURKANTONIS, 1999; KOUIDI et al., 2010). In this sense, muscle endurance training could add up to this type

of strategy, as it is already proven to be efficient in improving HRV in healthy populations (LOPES et al., 2007), it can also help in improving the other dysfunctions presented by CKD patients, such as reduced strength and muscle mass, and physical function (SOUZA et al., 2015). As demonstrated in a previous study of our laboratory performed with the same patients in this study (PORTO, 2018) demonstrated an increase in handgrip strength, and its functionality with the sit and lift test, after 16 weeks of resistance training, performed 3x per week, just before hemodialysis.

## **CONCLUSION**

We conclude that pre-dialysis circuit resistance training is able to increase cardiac autonomic modulation that may represent greater exercise-induced cardiac sensitization to autonomic modulation, but does not alter vasomotor autonomic modulation or baroreflex sensitivity.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente tese teve o objetivo de avaliar o efeito de 16 semanas de treinamento resistência muscular, realizado em forma de circuito, logo antes da hemodiálise, sobre a modulação autonômica cardíaca e periférica, a sensibilidade barorreflexa, e sobre a pressão arterial de repouso, casual e durante manobra excitatória com dinamômetro de preensão manual, em pacientes hemodialíticos. E nossos resultados foram expressos em 2 artigos.

A conclusão do artigo 1 é que 16 semanas de treinamento de resistência muscular em forma de circuito em pacientes hemodialíticos foi capaz de reduzir a pressão arterial sistólica e diastólica medida de maneira casual antes e após a hemodiálise, além de promover um menor aumento da pressão arterial sistólica durante a manobra excitatória, após o período de intervenção, nos pacientes que realizaram o treinamento. E a conclusão do artigo 2 é que o treinamento de resistência muscular foi capaz de aumentar a modulação autonômica cardíaca, que pode representar maior sensibilização cardíaca induzida por exercício à modulação autonômica, mas não altera a modulação autonômica vasomotora ou a sensibilidade barorreflexa.

Por conta desses resultados, esta estratégia utilizada é recomendada, não só para melhora do sistema cardiovascular, e por consequência proteção contra eventos cardiovasculares nesta população, mas também por questões sociais, pois o treinamento foi realizado dentro do ambiente da clínica e logo antes da sessão de hemodiálise, facilitando a participação dos pacientes, que em geral não praticam exercício físico, pois não encontram locais adequados.

## REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) contida na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 154 de 15 de junho de 2004 (ANVISA, 2004).

Anderson JE, Boivin MR. Effect of exercise training on interdialytic ambulatory and treatment-related blood pressure in hemodialysis patients. **Ren Fail.** 2004;26(5):539-44.

Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. **Sports Med.** 2003;33(12):889-919.

Bacurau AV, Cunha TF, Souza RW, Voltarelli VA, Gabriel-Costa D, Brum PC. Aerobic Exercise and Pharmacological Therapies for Skeletal Myopathy in Heart Failure: Similarities and Differences. **Oxid Med Cell Longev.** 2016;2016:4374671.

Bessa B, de Oliveira Leal V, Moraes C, Barboza J, Fouque D, Mafra D. Resistance training in hemodialysis patients: a review. **Rehabil Nurs.** 2015;40(2):111-26.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portal Brasil. Doença renal crônica atinge 10% da população mundial. 2015. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2015/03/doenca-renal-cronica-atinge-10-dapopulacao-mundial>>. Acesso em: 25 set. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portal Brasil. Incidência de doença renal crônica no Brasil. 2017. Disponível em: <http://agenciabrasil.ebc.com.br/geral/noticia/2017-06/pacientes-com-doenca-renal-cronica-triplicam-em-16-anos-no-brasil>.

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS - TABNET Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS). Valor apresentado por ano atendimento segundo procedimento: Brasil. 2017b. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sia/cnv/qauf.def>>. Acesso em: 6 abr. 2018.

Bruck K, Stel VS, Fraser S, De Goeij MCM, Caskey F, Abu-Hanna A, Jager KJ. Translational research in nephrology: chronic kidney disease prevention and public health. **Clin. Kidney J.** 2015;8(6):647–55.

Borges PDRR, Bedendo J, Fernandes CAM. Epidemiological profile of deaths in renal replacement therapy and cost of treatment. **Acta Paul Enferm.** 2013;26(5):472-7.

Bos WJW, Van Goudoever J, Van Montfrans GA, Van Den Meiracker AH, Wesseling KH. Reconstruction of brachial artery pressure from noninvasive finger pressure measurement. **Circulation.** 1996;94:1870-5.

Chan D, Cheema BS. Progressive resistance training in end-stage renal disease: systematic review. **Am J Nephrol.** 2016;44(1):32-45.

Chesterton LJ, Sigrist MK, Bennett T, Taal MW, McIntyre CW. Reduced baroreflex sensitivity is associated with increased vascular calcification and arterial stiffness. **Nephrol Dial Transplant.** 2005;20(6):1140-7.

Chou JA, Streja E, Nguyen DV, Rhee CM, Obi Y, Inrig JK, Amin A, Kovesdy CP, Sim JJ, Kalantar-Zadeh K. Intradialytic hypotension, blood pressure changes and mortality risk in incident hemodialysis patients. **Nephrol Dial Transplant.** 2018;33(1):149-59.

Chou YH, Huang WL, Chang CH, Yang CCH, Kuo TBJ, Lin SL, Chiang WC, Chu TS. Heart Rate Variability as a Predictor of Rapid Renal Function Deterioration in Chronic Kidney Disease Patients. **Nephrology (Carlton).** 2019;24(8):806-13.

Christensen JH. Cardiac autonomic dysfunction in hemodialysis patients assessed by heart rate variability. **Minerva Urol Nefrol.** 2012;64(3):191-8.

Cigarroa I, Barriga R, Michéas C, Zapata-Lamana R, Soto C, Manukian T, Efectos de un programa de ejercicio de fuerza-resistencia muscular en la capacidad funcional,

fuerza y calidad de vida de adultos con enfermedad renal crónica en hemodiálises. **Rev Med Chile.** 2016;144:844-52.

Coelho DM, Ribeiro JM, Soare DD. Exercícios Físicos Durante a Hemodiálise: Uma Revisão Sistemática. **J Bras Nefrol.** 2008;30(2):88-98.

Collier R. Number of patients on dialysis increases 30%. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease in the United States, 2019. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2019. **CMAJ.** 2017;189(7):E292.

Coote JH, Hilton SM, Perez-Gonzalez JF. The reflex nature of the pressor response to muscular exercise. **J Physiol.** 1971;215:789–804.

Das M, Aronow WS, McClung JA, Belkin RN. Increased prevalence of coronary artery disease, silent myocardial ischemia, complex ventricular arrhythmias, atrial fibrillation, left ventricular hypertrophy, mitral annular calcium, and aortic valve calcium in patients with chronic renal insufficiency. **Cardiol Rev.** 2006;14:14-7.

Daugirdas JT. Dialysis hypotension: a hemodynamic analysis. **Kidney Int.** 1991;39:233–46.

Deligiannis A, Kouidi E, Tourkantonis A. Effects of physical training on heart rate variability in patients on hemodialysis. **Am J Cardiol.** 1999;84:197–202.

DePaul V, Moreland J, Eager T, Clase CM. The effectiveness of aerobic and muscle strength training in patients receiving hemodialysis and EPO: a randomized controlled trial. **Am J Kidney Dis.** 2002;40(6):1219-29.

DiBona GF. Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.** 2005;289:R633–41.

Di Iorio B, Di Micco L, Torraca S et al. Variability of blood pressure in dialysis patients: a new marker of cardiovascular risk. **J Nephrol.** 2013;26:173–82.

Dursun B, Demircioglu F, Varan HI, Basarici I, Kabukcu M, Ersoy F, Ersel F, Suleymanlar G. Effects of different dialysis modalities on cardiac autonomic dysfunctions in end-stage renal disease patients: one year prospective study. **Ren Fail.** 2004;26:35–8.

Eches EHP, Porto DB, Delfino VDA, Cardoso Jr CG. Pre-dialysis circuit training reduces blood pressure and mitigate the blood pressure during metabolic stimulus in end stage kidney disease. Article presented in the thesis: Effect of muscular resistance training on autonomic modulation and hemodynamic responses in hemodialytic patients. **As a partial requirement for the defense examination of the doctoral dissertation of the Associate Graduate Program in Physical Education UEM / UEL, 2019.**

Ewen S, Ukena C, Linz D, Schmieder RE, Böhm M, Mahfoud F. The Sympathetic Nervous System in Chronic Kidney Disease. **Curr Hypertens Rep.** 2013;15(4):370-6.

Fadaee SB, Beetham KS, Howden EJ, Stanton T, Isbel NM, Coombes JS. Oxidative stress is associated with decreased heart rate variability in patients with chronic kidney disease. **Redox Rep.** 2017;22(5):197-204.

Frih B, Jaafar H, Mkacher W, Salah ZB, Hammami M, Frih A. The Effect of interdialytic combined resistance and aerobic exercise training on health related outcomes in chronic hemodialysis patients: the tunisian randomized controlled study bechir. **Front Physiol.** 2017;8:288.

Gordon CC, Chumlea WM, Roche AL. Stature, recumbent length, and weight. In: Lohman TG, Roche AF, Martoreli R. (Ed.) *Anthropometric Standardizing Reference Manual.* Champaign, Illinois: Human Kinetics Books, p. 3-8, 1988.

Hildreth CM. Prognostic indicators of cardiovascular risk in renal disease. **Front Physiol.** 2012;2:121.

Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM, Lindholm B, Bàràny P, Heimbürger O, Cederholm T, Stenvinkel P, Carrero JJ. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. **Clin J Am Soc Nephrol.** 2014;9(10):1720-8.

James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). **JAMA.** 2014;5;311(5):507-20.

Johansson M, Gao SA, Friberg P, Annerstedt M, Carlström J, Ivarsson T, et al. Baroreflex effectiveness index and baroreflex sensitivity predict all-cause mortality and sudden death in hypertensive patients with chronic renal failure. **J Hypertens.** 2007; 25:163–8.

Kaufman MP, Longhurst JC, Rybicki KJ, Wallach JH, Mitchell JH. Effects of static muscular contraction on impulse activity of groups III and IV afferents in cats. **J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.** 1983;55: 105–12.

Kaufman MP, Rybicki KJ, Waldrop TG, Ordway GA. Effect of ischemia on responses of group III and IV afferents to contraction. **J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.** 1984;57:644–50.

Koufaki P, Mercer T. Assessment and monitoring of physical function for people with CKD. **Adv Chronic Kidney Dis.** 2009;16:410–9.

Kouidi E, Karagiannis V, Grekas D, Iakovides A, Kaprinis G, Tourkantonis A, Deligiannis A. Depression, heart rate variability, and exercise training in dialysis patients. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.** 2010;17:160–7.

La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, Ferrari R, Franchini M, Gnemmi M, Opasich C, Riccardi PG, Traversi E, Cobelli F. Short-Term Heart Rate Variability Strongly Predicts Sudden Cardiac Death in Chronic Heart Failure Patients. **Circulation**. 2003;107:565–70.

Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, Klag MJ, Mailloux LU, Manske CL, Meyer KB, Parfrey PS, Pfeffer MA, Wenger NK, Wilson PW, Wright JT Jr. 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? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. **Am J Kidney Dis**. 1998;32(5):853-906.

Lewis MI, Fournier M, Wang H, Storer TW, Casaburi R, Cohen AH, Kopple JD. Metabolic and morphometric profile of muscle fibers in chronic hemodialysis patients. **J Appl Physiol (1985)**. 2012;112(1):72-8.

Lewis MI, Fournier M, Wang H, Storer TW, Casaburi R, Kopple JD. Effect of endurance and/or strength training on muscle fiber size, oxidative capacity, and capillarity in hemodialysis patients. **J Appl Physiol (1985)**. 2015;119(8):865-71.

Lopes FL, Pereira FM, Reboredo MM, Castro TM, Vianna JM, Novo Jr JM, Silva LP. Redução da variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos de meia-idade e o efeito do treinamento de força. **Rev Bras Fisioter**. 2007;11(2):113-9.

Lopes HF, Consolim-Colombo FM, Barreto-Filho JAS, Riccio GMG, Negrão CE, Krieger EM. Increased sympathetic activity in normotensive offspring of malignant hypertensive parents compared to offspring of normotensive parents. **Braz J Med Biol Res**. 2008;41(10):849-53.

Malachias, MVB. 7th Brazilian guideline of arterial hypertension: presentation. **Arq Bras Cardiol**. 2016;107(3):15-9.

Marinho AWGB, Penha AP, Silva MT, Galvão TF. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. **Cad saúde colet. [online]**. 2017;25(3):379-88.

Molsted S, Eidemakb I, Sorensena HT, Kristensena JH. Five Months of Physical Exercise in Hemodialysis Patients: Effects on Aerobic Capacity, Physical Function and Self-Rated Health. **Nephron Clin Pract**. 2004;96:c76–c81

Moraes C, Marinho SM, Nobrega AC, Bessa BO, Jacobson LV, Stockler-Pinto MB, Silva WS, Mafra D. Resistance exercise: a strategy to attenuate inflammation and protein-energy wasting in hemodialysis patients? **Int Urol Nephrol**. 2014;46(8):1655-62.

National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. **JAMA**. 200;289:2560-72.

National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **Am J Kidney Dis**. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.

Ouzouni S, Kouidi E. Effects of intradialytic exercise training on health-related quality of life indices in haemodialysis patients. **Clin Rehabil**. 2009;23:53–63.

Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G . Blood pressure variability: assessment, predictive value, and potential as a therapeutic target. **Curr Hypertens Rep**. 2015;17:537.

Pearson MJ, Smart NA. Effect of exercise training on endothelial function in heart failure patients: A systematic review meta-analysis. **Int J Cardiol**. 2017;15;231:234-43.

Peres LAB, Matsuo T, Ann HK, Camargo MTA, Rohde NRS, Uscocovich VSM, Scremin AF, Oliveira AM, Dal Bello BL, Sommer CG, Santos DC, Vieira ET. Causas de óbitos em pacientes renais crônicos em programa dialítico. **Rev Bras Clin Med.** 2010;8(6):495-9.

Porto DB. Efeitos do treinamento de resistência muscular em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise sobre indicadores de desempenho neuromuscular, funcionalidade e composição corporal. **Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Associado em Educação Física UEM-UEL.** 2018.

Pumprla J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. **Int J Cardiol.** 2002;84(1):1-14.

Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. **Med Bio Eng Comput.** 2006;44(12):1031-51.

Ritz E, McClellan WM. Overview: increased cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction: an emerging issue with far-reaching consequences. **J Am Soc Nephrol.** 2004;15(3):513-6.

Robertson RJ, Goss FL, Rutkowski J, Lenz B, Dixon C, Timer J, Frazee K, Dube J, Andreacci J. Concurrent validation of the OMNI perceived exertion scale for resistance exercise. **Med Sci Sports Exerc.** 2003;35(2):333-41.

Romão Júnior JE. Doença renal crônica: definição epidemiologia e classificação. **J Bras Nefrol.** 2004;26(3):1-3.

Roshanravan B, Robinson-Cohen C, Patel KV, Ayers E, Littman AJ, de Boer IH, Ikizler TA, Himmelfarb J, Katznel LI, Kestenbaum B, Seliger S. Association between physical performance and all-cause mortality in CKD. **J Am Soc Nephrol.** 2013;24(5):822-30.

Sala E, Noyszewski EA, Campistol JM, Marrades RM, Dreha S, Torregrossa JV, Beers JS, Wagner PD, Roca J. Impaired muscle oxygen transfer in patients with chronic renal failure. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.** 2001;280(4):R1240-8.

Saran, R; Robinson, B; Abbott, KC; Agodoa, LYC; Bhave, N; Bragg-Gresham, J; Balkrishnan, R; Dietrich, X; Eckard, A; Eggers, PW; et al.. US renal data system 2017 annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. **Am J Kidney Dis.** 2018;71(3):s1.

Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2017 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. **Am J Kidney Dis.** 2018b;71(4):501.

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;65:719–24.

Smart NA, Williams AD, Lvinger I, Selig S, Howden E, Coombes JS, Fassett RG. Exercise & Sports Science Australia (ESSA) position statement on exercise and chronic kidney disease. **J Sci Med Sport.** 2013;16(5):406-11.

Song WJ, Sohng KY. Effects of progressive resistance training on body composition, physical fitness and quality of life of patients on hemodialysis. **J Korean Acad Nurs.** 2012;42:947–56.

Souza VA, Oliveira D, Mansur HN, Fernandes NMS, Bastos MG. Sarcopenia na doença renal crônica. **J Bras Nefrol.** 2015;37(1):98-105.

Svensson M, Schmidt EB, Jorgensen KA, Christensen JH. The effect of n-3 fatty acids on heart rate variability in patients treated with chronic hemodialysis. **J Ren Nutr.** 2007;17:243–9.

Tereshchenko LG, Kim ED, Oehler A, Meoni LA, Ghafoori E, Rami T, Maly M, Kabir M, Hawkins L, Tomaselli GF, Lima JA, Jaar BG, Sozio SM, Estrella M, Kao WH,

Parekh RS. Electrophysiologic substrate and risk of mortality in incident hemodialysis. **J Am Soc Nephrol.** 2016;27:3413–20.

The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. **N Engl J Med.** 2015;373:2103-16

Thio CHL, van Roon AM, Lefrandt JD, Gansevoort RD, Snieder H. Heart rate variability and its relation to chronic kidney disease: Results from the PREVEND Study. **Psychosom Med.** 2018.

Toto R, Palmer BF. Rationale for combination angiotensin receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment and end-organ protection in patients with chronic kidney disease. **Am J Nephrol.** 2008;28:372–380.

Tory K, Horvath E, Suveges Z, Fekete A, Sallay P, Berta K, Szabó T, Szabó AJ, Tulassay T, Reusz GS. Effect of propranolol on heart rate variability in patients with end-stage renal disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized crossover pilot trial. **Clin Nephrol.** 2004;61:316–323.

Varela Am, Pecoits Filho RFS. Interações Entre a Doença Cardiovascular e a Doença Renal Crônica. **J Bras Nefrol.** 2006;28(3).

Vallbo ÅB. Microneurography: how it started and how it works. **J Neurophysiol.** 2018;120(3):1415-27.

Van Vilsteren MCBA, de Greef MHG, Huisman RM. The effects of a low-to-moderate intensity pre-conditioning exercise programme linked with exercise counselling for sedentary haemodialysis patients in The Netherlands: results of a randomized clinical trial. **Nephrol Dial Transplant.** 2005;20:141–6

Zanotto T, Mercer TH, van der Linden ML, et al. Baroreflex function, haemodynamic responses to an orthostatic challenge, and falls in haemodialysis patients. **PLoS One.** 2018;13(12):e0208127.

Zelle DM, Klaassen G, van Adrichem E, Bakker SJ, Corpeleijn E, Navis G. Physical inactivity: a risk factor and target for intervention in renal care. **Nat Rev Nephrol.** 2017;13:152–68.

Zhang J, Wang N. Prognostic significance and therapeutic option of heart rate variability in chronic kidney disease. **Int Urol Nephrol.** 2014;46(1):19-25.

## **APÊNDICE**

## **APÊNDICE 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

**Título da pesquisa:** “EFEITO DO TREINAMENTO DE RESISTÊNCIA MUSCULAR NA APTIDÃO NEUROMUSCULAR DE PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE”

Prezado (a) Senhor (a): Gostaríamos de convidá-lo (a) a participar da pesquisa “EFEITO DO TREINAMENTO DE RESISTÊNCIA MUSCULAR NA APTIDÃO NEUROMUSCULAR DE PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE”, realizada no Instituto do Rim de Londrina, no Histocom e no Centro de Educação Física e Esporte (CEFE) da Universidade Estadual de Londrina. O objetivo da pesquisa é “Analisar o efeito do treinamento de resistência muscular sobre parâmetros da aptidão neuromuscular de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise”.

A sua participação é muito importante e ela se dará da seguinte forma: O (a) senhor (a) poderá ser sorteado (a) para compor um grupo que fará treinamento físico supervisionado, adicionalmente ao tratamento hemodialítico ou compor o grupo que seguirá com o tratamento médico convencional, seja este, tratamento na modalidade hemodialítica (para àqueles que já fazem hemodiálise) ou tratamento conservador, isto é, sem hemodiálise (para aqueles que ainda não fazem hemodiálise). Ressaltamos que para aqueles sorteados para compor o grupo controle em hemodiálise, será oportunizado ao término do estudo a participarem do mesmo programa de treinamento oferecido ao grupo intervenção com exercícios, desde que, o mesmo demonstre ser benéfico ou não-maléfico. Antes de iniciar qualquer participação nestes grupos que farão treinamento físico ou não, o (a) senhor (a) passará por uma bateria de exames onde serão obtidas medidas corporais, avaliada sua força muscular, determinada a quantidade de fluidos corporais e coletado na clinica de hemodiálise 18 ml amostras de sangue para realização de exames bioquímicos, para avaliar a sua condição de saúde. Todos esses exames serão repetidos, novamente, no final do estudo. Com exceção das avaliações de força muscular, as quais serão realizadas no Centro de Educação Física - CEFE da Universidade Estadual de Londrina - UEL, todas as demais avaliações e intervenções, inclusive as sessões de treinamento físico, serão realizadas no próprio Instituto do Rim de Londrina/Histocom. É importante mencionar que o seu deslocamento até o CEFE da Universidade Estadual de Londrina será viabilizado por carros particulares dos próprios pesquisadores que transportarão até quatro

voluntários por veículo, sem nenhum ônus ao (a) senhor (a). Gostaríamos de esclarecer que sua participação é totalmente voluntária, podendo você: recusar-se a participar, ou mesmo desistir a qualquer momento sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa. Informamos ainda que as informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade. **Para tanto, nós nos comprometemos** armazenar todo o material biológico a ser coletado com único fim de eventuais confirmações de resultados. Após o término do projeto e disseminação de seus resultados, o respectivo material armazenado e não utilizado, será descartado dentro das normas de biossegurança do Instituto do Rim de Londrina/Histocom. **Benefícios esperados:** O (a) senhor (a) poderá beneficiar-se diretamente desta pesquisa, visto que o programa de treinamento de resistência

123  
muscular proposto poderá ajudá-lo (a) na preservação e/ou aprimoramento da sua força e massa muscular, melhorando suas atividades cotidianas. Além disso, o treinamento físico poderá torná-lo mais ativo fisicamente fora do ambiente da hemodiálise. Outros benefícios que podem ser advindos do treinamento são: i) a interrupção do comportamento sedentário; ii) a interação social com os demais participantes; e iii) a publicação científica decorrente dos resultados do estudo. Considerando a gravidade da doença renal crônica, **os riscos envolvidos** com a presente proposição científica são diversos. Contudo, é importante mencionar que a prudência de se realizar as intervenções dentro de uma clínica de hemodiálise, com todo o suporte de socorro de urgência, no caso de uma necessidade, está garantida. Em menor escala, é possível que o (a) senhor (a) sinta dores nos segmentos corporais exercitados. Todavia, isto será atenuado com a evolução do programa de exercícios à medida que as adaptações musculares ocorram, respeitando sua individualidade. Em síntese, é importante mencionar que: i) O estudo será desenvolvido dentro da clínica de hemodiálise e esta dispõe de uma equipe médica permanente, pronta para intervir em qualquer eventualidade; ii) A intensidade dos esforços e o volume de treinamento serão elaborados para sujeitos iniciantes; e iii) Não há evidências científicas que esta modalidade de treinamento seja prejudicial à pacientes com DRC. Diante disto, acredita-se que não haverá riscos adicionais além daqueles inerentes a doença para os voluntários desta pesquisa. Caso você tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos pode nos

contactar (**CRIVALDO GOMES CARDOSO JUNIOR**, Rod. Celso Garcia Cid, km 380

- Campus Universitário - Cx Postal 6001 – Londrina/PR CEP 86051-990, TELEFONE (43) 9 9678.4527, (43) 33715840), ou procurar o **Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina** (LABESC - Laboratório Escola "Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos - CEP/UEL - Rodovia Celso Garcia Cid, Km 380 (PR 445) Campus Universitário - ao lado do Banco Itaú – Londrina/PR - CEP: 86057-970) TELEFONE (43) 3371-5455.

Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas, devidamente preenchida, assinada e entregue a você. Londrina, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

**Pesquisador Responsável:** Crivaldo Gomes Cardoso Junior RG: 23.241.199-2

---

(**nome por extenso do sujeito de pesquisa**), tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos desta pesquisa, concordo em participar **voluntariamente** da mesma.

Assinatura (ou impressão dactiloscópica):

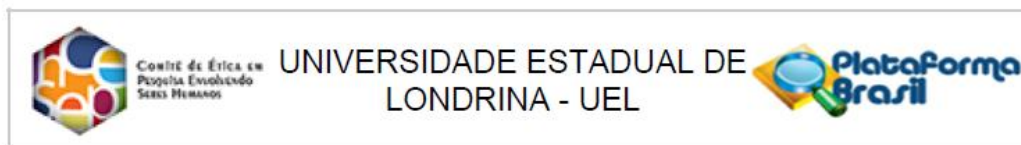
---

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

Obs: Caso o participante da pesquisa seja menor de idade, deve ser incluído o campo para assinatura do menor e do responsável.

**ANEXO**

## Anexo 1: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisas



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** EFEITO DO TREINAMENTO DE RESISTÊNCIA MUSCULAR NA APTIDÃO NEUROMUSCULAR DE PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE

**Pesquisador:** Crivaldo Gomes Cardoso Junior

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 61824916.0.0000.5231

**Instituição Proponente:** CEFE - Departamento de Educação Física

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.863.432

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

LONDRINA, 13 de Dezembro de 2016

Assinado por: \*

Alexandrina Aparecida Maciel Cardelli  
(Coordenador)

**Endereço:** LABESC - Sala 14

**Bairro:** Campus Universitário

**UF:** PR

**Telefone:** (43)3371-5455

**Município:** LONDRINA

**CEP:** 86.057-970

**E-mail:** cep268@uel.br