

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: NEFROLOGIA

RESPOSTA CRONOTRÓPICA AO EXERCÍCIO EM PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA EM PROGRAMA DE HEMODIÁLISE

Tese de Doutorado

Paulo Ricardo Moreira

Porto Alegre, 2003

PAULO RICARDO MOREIRA

**RESPOSTA CRONOTRÓPICA AO EXERCÍCIO EM PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA EM PROGRAMA DE HEMODIÁLISE**

Porto Alegre

2003

PAULO RICARDO MOREIRA

**RESPOSTA CRONOTRÓPICA AO EXERCÍCIO EM PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA EM PROGRAMA DE HEMODIÁLISE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Nefrologia.

Orientador: Prof. Dr. Elvino José Guardão Barros

Porto Alegre

2003

DEDICATÓRIAS

À minha esposa Glaucia
e a minha filha Virginia,
agradeço de todo o coração,
pela compreensão e estímulo,
e tolerância com as horas roubadas.

AGRADECIMENTOS

Desejo expressar meus agradecimentos a todos os que contribuíram para a elaboração dessa tese, em particular,

- ao Prof. Dr. Elvino José Guardão Barros, pelo apoio e incentivo, além da orientação dedicada para a realização deste trabalho;
- aos Fisioterapeuta Antônio Marcos Silva pela eficiente colaboração na coleta dos dados e na condução do programa de treinamento físico;
- ao Fisioterapeuta Prof. Rodrigo Della Mea Plentz pela colaboração na coleta dos dados e constante incentivo;
- aos acadêmicos do Curso de Fisioterapia da Universidade de Cruz Alta, pelo incansável trabalho junto aos pacientes;
- aos colegas do Laboratório de Fisiologia do Esforço da Universidade de Cruz Alta pela cooperação e cedência de seus equipamentos;
- aos colegas Drs Jorge Bandarra Westphalen e Eduardo Campos da Clínica Renal Santa Lúcia pelo apoio incondicional;
- e principalmente a todos os pacientes da Clínica Renal Santa Lúcia e da Clínica Renal de Santo Ângelo, pela participação entusiasmada.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	7
1 INTRODUÇÃO	8
1.1 Consumo de oxigênio	9
1.2 Débito cardíaco	12
1.3 Incompetência cronotrópica	14
1.4 Anemia	16
1.5 Disfunção autonômica	17
1.6 Variabilidade da frequência cardíaca	18
1.7 Medidas do domínio do tempo da VFC	18
1.8 Medidas do domínio da frequência da VFC	19
1.9 Mapa do retorno tridimensional	20
1.10 Miopatia urêmica	21
1.11 Treinamento físico	23
2 OBJETIVOS	26
2.1 Geral	26
2.2 Específicos	26
3 REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO	27
4 ARTIGO: Effects of physical training on chronotropic response and autonomic dysfunction in patients on haemodialysis.....	37
5 ARTIGO: Efeitos do treinamento físico na resposta cronotrópica e na disfunção autonômica de pacientes em hemodiálise.....	58
6 ARTIGO: Impaired chronotropic response to exercise in patients on chronic hameodialysis.....	80
7 ARTIGO: Diminuição da resposta cronotrópica ao exercício em pacientes em hemodiálise	96

LISTA DE ABREVIATURAS

IRC – insuficiência renal crônica

HD – hemodiálise

CAPD – diálise peritoneal ambulatorial contínua

$VO_{2\text{máx}}$ – consumo máximo de oxigênio

VO_2 - consumo de oxigênio

$VO_{2\text{pico}}$ - VO_2 no pico do exercício

R – razão de troca respiratória

FC – frequência cardíaca

$FC_{\text{máx}}$ – frequência cardíaca máxima

RFC - reserva da frequência cardíaca

dif a-v O_2 – diferença artério-venosa de oxigênio

RM – reserva metabólica

IC – índice cronotrópico

VFC - variabilidade da frequência cardíaca

ECG – eletrocardiograma

Kt/V – modelo de cinética de uréia para avaliação da adequação da hemodiálise

LF – componente de baixa frequência da análise espectral

VLf - componente de muito baixa frequência da análise espectral

HF - componente de alta frequência da análise espectral

INTRODUÇÃO

Pacientes portadores de insuficiência renal crônica terminal (IRC), em tratamento com hemodiálise (HD), apresentam uma baixa capacidade funcional. Esta capacidade de trabalho físico pode aumentar após um programa de treinamento físico, produzindo um incremento da capacidade aeróbica de 21% a 41% (BARNEA *et al.*,1980;PAINTER *et al.*,1986a;ZABETAKIS *et al.*,1982;SHALOM *et al.*,1984). Os fatores responsáveis pela debilidade física dos pacientes em hemodiálise são complexos e variáveis. A anemia e a miopatia urêmicas são certamente os fatores mais importantes (PAINTER,1994). No entanto, a miocardiopatia, a hipertensão arterial, o hiperparatireoidismo, o metabolismo energético anormal, a neuropatia, a desnutrição e a depressão são outros fatores prejudiciais à capacidade física destes pacientes (CLYNE *et al.*,1994; PAINTER,1988; JETTE *et al.*,1997).

Por essas razões, quando um indivíduo apresenta-se com um diagnóstico de insuficiência renal crônica, costuma seguir-se um longo período de restrição da atividade física. Esta inatividade leva a uma espiral progressiva de descondiçãoamento que posteriormente limita ainda mais sua capacidade física (PAINTER,1994). Pacientes em diálise são menos ativos do que a população em geral e este funcionamento físico diminuído tem sido relacionado a baixa qualidade de vida e alta mortalidade (DEOREO,1997;JONHANSEN *et al.*,2000).

Os pacientes urêmicos com filtração glomerular ao redor de 15 ml/min, apresentam uma capacidade de exercício ao redor de 90% do esperado para um indivíduo normal, e de 65% quando a filtração glomerular diminuir para 5 ml/min (CLYNE *et al.*,1994). O consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$) nos pacientes em HD e em diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD) (PAINTER *et al.*,1986b) foi avaliado e os valores obtidos ficaram entre 15,3 e 21 ml/kg/min., os quais representam a metade do observado em indivíduos sedentários normais da

mesma faixa etária (PAINTER *et al.*,1988;JETTE *et al.*,1997;GOLDBERG *et al.*,1986;MOORE *et al.*,1993a;HARTER e GOLDBERG,1985; SAGIV *et al.*,1991;BOONE,1987;BARNEA *et al.*,1980).

1.1 Consumo de oxigênio

O consumo de oxigênio (VO_2) é uma medida objetiva da capacidade funcional, resultante do metabolismo aeróbico muscular, necessário para produção de um trabalho físico (ASTRAND e RODAHL,1970). O VO_2 pode ser medido durante um teste de esforço progressivo em esteira ou bicicleta ergométrica. Quando acoplado ao teste de esforço cardiopulmonar progressivo, faz-se uma aferição dos gases respiratórios e o teste é chamado de teste ergoespirométrico, que avalia parâmetros cardio-pulmonares (ARAUJO,1998). Durante o teste os indivíduos usam um dispositivo bucal que coleta diretamente amostras dos gases expirados que serão analisados quanto ao seu volume e conteúdo de oxigênio e produção de dióxido de carbono. O VO_2 aumenta linearmente com a intensidade do exercício até que, em muitos casos, um platô é alcançado e o VO_2 estabiliza, apesar da continuação do exercício. Este platô é conhecido como $VO_{2m\acute{a}x}$. Entretanto, se nenhum platô é alcançado, o VO_2 ao pico do exercício ($VO_{2\ pico}$) é mais adequadamente utilizado como o $VO_{2m\acute{a}x}$. Aproximadamente 20% da população geral é incapaz de atingir um platô de VO_2 (HOLLY,1992), mas indivíduos descondicionados, incluindo aqueles com IRC, são muito menos prováveis de obtê-lo. Portanto, a maioria das medidas de VO_2 em esforço máximo, na população de pacientes com IRC, são realmente medidas de VO_{2pico} .

O $VO_{2m\acute{a}x}$ ou VO_{2pico} pode ser expresso, em valores absolutos, em litros por min (l/min). Esta medida reflete o consumo energético corporal e o gasto calórico, considerando-se que cada litro de O_2 consumido equivale, a aproximadamente, 5 kcal (ASTRAND e RODAHL,1970). O consumo de O_2 também pode ser expresso em mililitros de O_2 por quilograma de peso corporal por minuto (ml/kg/min) ou em

unidades metabólicas (METs 1 MET= 3,5 ml/kg/min). Esta variável, permite uma comparação mais equilibrada entre os indivíduos de diferentes pesos. O VO_2 é considerado isoladamente o melhor índice de capacidade física ou capacidade aeróbica cardiopulmonar (ASTRAND e RODAHL, 1970). Ele é influenciado por diversos fatores, como capacidade de transporte de O_2 do sangue (dependente do número de glóbulos vermelhos e concentração de hemoglobina), rede capilar muscular, capacidade oxidativa periférica, tamanho da massa muscular envolvida, diferenças constitucionais e altitude, entre outros fatores. A magnitude do $VO_{2máx}$, é uma variável confiável e representativa da capacidade funcional cardiorrespiratória e tem sido considerado um dos principais parâmetros utilizados na avaliação do metabolismo aeróbico (YAZBEK JR *et al.*, 2001).

Admite-se que o $VO_{2máx}$ é atingido quando o indivíduo satisfizer os seguintes critérios (YAZBEK JR *et al.*, 2001):

- Razão de troca respiratória (R) maior do que 1,0 ao final do teste;
- Aumento do VO_2 menor que 150 ml ou 2,1 ml/kg/min no término do exercício, para um incremento de 2,5% na velocidade da esteira;
- Frequência cardíaca máxima ($FC_{máx}$) superior a 85% da $FC_{máx}$ predita para a idade ao final do exame;
- Concentração sangüínea de ácido láctico maior do que 8 mmol/l nos primeiros cinco minutos da recuperação;
- Dados subjetivos de cansaço físico.

Embora o $VO_{2máx}$ varie com a idade e o sexo em pessoas saudáveis, o custo energético das atividades ambulatoriais é relativamente independente destes fatores. A expressão do VO_{2pico} em mililitros por kilograma por minuto, permite a comparação com as necessidades metabólicas do trabalho ambulatorial. Assim o VO_2 de repouso aproxima-se de 3,5 ml/kg/min, enquanto caminhar em um nível plano a 4,8 km/h exige aproximadamente um VO_2 de 11 ml/kg/min . Uma variedade de atividades de auto-cuidados e de cuidados do lar, tais como o ato de banhar-se, cozinhar, realizar limpeza com aspirador de pó e a realização de

pequenas compras, são calculadas para exigir um VO_2 de 7 a 14 ml/kg/min. Atividades domésticas mais vigorosas, como carregar compras por um lance de escada ou jardinagem requerem níveis de VO_2 de 20 a 25 ml/kg/min (ASTRAND e RODAHL, 1970). Entretanto, a capacidade funcional máxima, ou $VO_{2\text{pico}}$ obtidas em laboratório de exercício, reflete uma capacidade funcional que pode ser sustentada somente por pouco tempo. Os valores de VO_2 que podem ser sustentados confortavelmente por mais tempo, não são geralmente maiores do que 50% a 70% do $VO_{2\text{pico}}$ (ASTRAND e RODAHL, 1970). Assim, o custo energético da maioria das atividades de auto-cuidados e pequenos cuidados do lar pode ser mantido pela média dos pacientes que estão em programa de hemodiálise. Entretanto, estas atividades utilizam uma relativamente elevada proporção da capacidade máxima de muitos pacientes, especialmente entre as mulheres. Já, para os pacientes mais limitados, mesmo atividades de rotina de auto-cuidados pode ser fatigante, exigindo um nível de esforço insustentável (PAINTER, 1988).

Painter e Hanson (1987) apresentaram um modelo para explicar a capacidade física dos urêmicos, utilizando-se a equação de Fick:

$$VO_2 = Q \times \text{dif a-v } O_2$$

onde, Q refere-se a débito cardíaco e dif a-v O_2 é a diferença entre o conteúdo arterial e venoso de oxigênio. A equação de Fick demonstra que um aumento do VO_2 resulta tanto de um aumento do débito cardíaco (Q), quanto de um aumento da diferença artério-venosa de O_2 (dif a-v O_2). A diferença artério-venosa de O_2 representa a capacidade do músculo em utilizar o O_2 disponível e transformá-lo em energia e trabalho muscular. O tecido muscular capta o O_2 arterial e o utiliza para a produção aeróbica de energia, gerando através do ciclo de Krebs, CO_2 e água. O VO_2 é influenciado pelos mecanismos de entrega de oxigênio ao músculo e pela utilização do oxigênio pelo músculo (MOORE *et al.*, 1993b).

Uma entrega de oxigênio eficiente necessita de um conteúdo sangüíneo de oxigênio elevado e de uma circulação sangüínea adequada. O conteúdo arterial de oxigênio depende da função pulmonar e da concentração de hemoglobina. A circulação sangüínea adequada necessita de uma boa função cardíaca, ausência

de doença vascular periférica, e apropriada redistribuição do fluxo sanguíneo para o músculo em exercício, mediada pelo sistema nervoso simpático (PAINTER,1994). A utilização muscular do oxigênio é influenciada pela massa do músculo em exercício, pelo número e tipo de unidades motoras recrutadas, pela proximidade dos miócitos e capilares, e pelo número e função das mitocôndrias musculares. Anormalidades em algum ou em todos estes sistemas pode levar à redução do $VO_{2m\acute{a}x}$ e diminuição da capacidade de exercício (MOORE *et al.*,1993b).

A capacidade de transporte de oxigênio para o músculo em exercício é determinado pela frequência cardíaca, volume sistólico e conteúdo arterial de oxigênio (aO_2) ou taxa de hemoglobina. A extração do oxigênio pelo músculo esquelético é avaliada pelo conteúdo venoso de oxigênio (vO_2) e $dif\ a-v\ O_2$ (PAINTER e HANSON,1987)

Este modelo aplicado aos pacientes com IRC em HD, sugere que a capacidade física limitada é uma consequência de uma interação alterada tanto nos mecanismos de transporte quanto de extração de oxigênio. Na insuficiência renal crônica, o transporte de oxigênio pode estar alterado por: débito cardíaco reduzido, bloqueio da frequência cardíaca máxima e conteúdo arterial de oxigênio diminuído por causa da anemia (MOORE *et al.*,1993b). A extração de oxigênio pode estar comprometida em função da miopatia urêmica e da atrofia de desuso (DIESEL *et al.*,1990).

1.2 Débito cardíaco

Um dos fatores determinantes do $VO_{2\ m\acute{a}x}$ é o débito cardíaco. O débito cardíaco é uma função do volume sistólico e da frequência cardíaca (FC). Nos estágios iniciais de um esforço físico, o aumento do volume sistólico e da FC contribuem conjuntamente, para o aumento do débito cardíaco. Contudo, para FC superiores a 110-120 bpm ou para níveis de exercício acima de 50% da capacidade máxima, o aumento da FC torna-se o fator primordial para o

acréscimo adicional do débito cardíaco (FROELICHER *et al.*,1993) No decurso do exercício dinâmico a FC aumenta linearmente com a carga imposta e com o VO_2 (WILKOFF e MILLER,1992). Entretanto, nos pacientes com insuficiência cardíaca, a resposta fisiopatológica ao esforço parece não apresentar boa correlação com os parâmetros hemodinâmicos, nem com índices de comprometimento da função ventricular esquerda (WEBER *et al.*,1984,FINK *et al.*,1986;).

Estudos recentes, tem sugerido que o grau de incapacidade funcional poderá estar dependente da incapacidade de aumentar a FC proporcionalmente ao grau de exercício e as necessidades metabólicas, a denominada incompetência cronotrópica (CLARK *et al.*, 1995; COLUCCI *et al.*,1989). Pacientes que apresentam FC inapropriadamente diminuídas durante um esforço físico tem uma oferta de oxigênio tecidual reduzida (WILKOFF e MILLER ,1992). A incapacidade em aumentar a frequência cardíaca proporcional ao grau de exercício e às necessidades metabólicas (incompetência cronotrópica) é bem estabelecida em pacientes em hemodiálise (MOORE *et al.*, ,1993a), sendo um fenômeno que, por razões não conhecidas, aproxima-se do normal após um transplante bem sucedido (PAINTER *et al.*,1987).

O percentual da FC_{max} predita atingido pelos pacientes urêmicos, quando submetidos a teste ergométrico máximo tem variado de 70 a 92% (PAINTER *et al.*,1986;SAGIV *et al.*,1991;MOORE *et al.*,1993a). Uma vez que a capacidade aeróbica diminuída seja usualmente associada a uma FC_{max} também diminuída, Sagiv *et al.* (1991) sugerem que o sistema cardiovascular não é devidamente estimulado e, portanto, não constitui um fator limitante à tolerância ao exercício nos urêmicos. O mesmo ponto de vista é compartilhado por Noakes *et al.* (1993), referindo que a miopatia urêmica, leva a uma diminuição da atividade contrátil, limitando a demanda de oxigênio e diminuindo o estímulo muscular sobre a função cardiovascular. Por outro lado, Moore *et al.* (1993b) sugerem que a FC_{max} está diminuída por causa de um defeito na função cardiovascular central, provavelmente devido a disfunção autonômica. Kettner-Melsheimer *et al.* (1987) encontraram aumentos menores da FC e da pressão arterial em pacientes em diálise, que não pôde ser atribuído à diminuição da atividade do sistema

simpático-adrenal nestes pacientes, pois a resposta hormonal dos pacientes em diálise foi semelhante à dos controles normais (KETTNER-MELSHEIMER *et al.*,1987). Entretanto, Blake *et al.* (1989), realizando um teste ergométrico máximo, em pacientes urêmicos que não apresentavam nenhuma doença cardiocirculatória, encontraram uma resposta de frequência cardíaca, pressão arterial e de função ventricular normal, sugerindo que a resposta cardiocirculatória ao exercício estaria normal. Entretanto, os mesmos autores (BLAKE *et al.*,1989) obtiveram um nível de norepinefrina pós exercício elevado, demonstrando um fluxo adrenérgico elevado para um dado nível de exercício, um metabolismo do neurotransmissor alterado ou uma diminuição da sensibilidade dos receptores β adrenérgicos as catecolaminas, achado semelhante ao encontrado em pacientes com insuficiência cardíaca (COLUCCI *et al.*,1989).

1.3 Incompetência cronotrópica

Na ausência de uma definição precisa de incompetência cronotrópica, a maior parte dos autores (WILKOFF e MILLER,1992, COLUCCI *et al.*,1989) considera que o conceito de incapacidade em atingir uma percentagem arbitrária da FC máxima teórica apresenta vantagens pela maior facilidade de aplicação na prática clínica. Portanto, o diagnóstico de incompetência cronotrópica estabelece-se quando não é atingida uma percentagem, arbitrária, da FC máxima teórica (em geral 80-85%) preconizada para a idade. Para este efeito recorre-se habitualmente à formula que define FC máxima teórica como 220- idade em anos.

A influência da idade na resposta da FC ao exercício, parece estar relacionada não só com alterações do sistema nervoso autônomo, mas também com alterações intrínsecas cardíacas, verificando-se com o envelhecimento, uma redução linear da FC máxima atingida com o esforço (WILKOFF e MILLER,1992). O problema da equação do cálculo da $FC_{m\acute{a}x}$ baseada na idade, é que este valor é confundido pelos efeitos da idade, frequência cardíaca de repouso e mais importante, influenciado pela condição física, entre outros fatores.

Wilkoff *et al.* (1989) avaliaram um método que descreve a resposta da FC durante o exercício baseado no fato da existência de uma relação linear entre a frequência cardíaca e o trabalho metabólico. Antes do exercício, uma pessoa tem uma determinada reserva metabólica (RM) que é a diferença entre seu $VO_{2\text{ máx}}$ (ou capacidade de exercício) e o seu consumo de oxigênio de repouso, tipicamente 3,5ml/kg/min, ou 1 equivalente metabólico (MET). Assim que o exercício (teste ergoespirométrico) desenvolve-se, a RM é utilizada. Da mesma forma, no repouso há uma reserva de frequência cardíaca (RFC) potencial, que é a diferença entre a frequência cardíaca de pico provável (estimada, por exemplo, por 220-idade) e a frequência cardíaca de repouso. Assim que o exercício se desenvolve, da mesma forma que a RM, a RFC é utilizada. Portanto, durante cada estágio do teste ergoespirométrico, a percentagem da RM utilizada pode ser expressa como:

$$\%RM \text{ utilizada} = [(METs_{\text{estágio}} - METs_{\text{repouso}}) / (METs_{\text{pico}} - METs_{\text{repouso}})] \times 100$$

Da mesma forma, a percentagem da RFC utilizada em cada estágio do teste ergoespirométrico é:

$$\%RFC \text{ utilizada} = [(FC_{\text{estágio}} - FC_{\text{repouso}}) / (220 - \text{idade} - FC_{\text{repouso}})] \times 100$$

Em um grupo de adultos saudáveis não hospitalizados, a relação da RFC utilizada e a RM utilizada (%RFC utilizada / %RM utilizada) revelou uma relação linear estreita com um ângulo em torno de 1 e um intervalo de confiança de 95% de 0,8 a 1,3. Esta relação entre a RFC e a RM passou-se a chamar-se de índice cronotrópico (IC) levando em conta a idade, a frequência cardíaca de reserva e a capacidade funcional, e o seu valor é independente do estágio de exercício considerado ou o protocolo utilizado (WILKOFF *et al.*, 1989)

Tem sido demonstrado que a incompetência cronotrópica do exercício tem valor preditivo de mortalidade e risco de doença cardíaca coronariana, mesmo após ajuste para idade, capacidade física, fatores de risco cardiovascular e alterações do segmento ST ao exercício (LAUER *et al.*, 1999). Além disto, o mesmo estudo evidenciou que a combinação de incompetência cronotrópica, especialmente quando avaliada por um índice cronotrópico inferior, e defeitos de perfusão miocárdica com tálpio, não são raros e estão associados com um risco particular de alta mortalidade. No entanto, o estudo de Lauer *et al.* (1999)

demonstra que a associação com defeitos da perfusão miocárdica não explica inteiramente o risco aumentado sendo que, os mecanismos pelos quais a incompetência cronotrópica tem valor preditivo para mortalidade não estão bem claros. A incompetência cronotrópica pode ser o reflexo de uma modulação do tônus autonômico que evidencia uma perturbação cardiovascular mais grave, como a que ocorre em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (COLUCCI *et al.*,1989). Há também, uma conhecida associação entre disfunção autonômica e risco cardiovascular, caracterizado por morte súbita no período pós infarto agudo do miocárdio (SCHWARTZ *et al.*,1992).

Este modelo matemático, proposto por Wilkoff *et al.* (1989), para avaliação da resposta cronotrópica ao exercício, quando aplicado à pacientes com IRC em HD, (MOREIRA *et al.*,2001), evidenciou um índice cronotrópico diminuído. A resposta cronotrópica diminuída correlacionou-se com a diminuição da capacidade funcional medida pelo VO_2 . É provável que os mesmos fatores evidenciados nos pacientes com insuficiência cardíaca estejam presentes nos pacientes com insuficiência renal crônica.

1.4 Anemia

A modificação da história natural da anemia dos urêmicos através do uso da eritropoetina recombinante humana (EPO), proporcionou vários estudos (ROBERTSON *et al.*,1990;GRUNZE *et al.*,1990;GUTHRIE *et al.*,1993;BÁRANY *et al.*,1993) demonstrando um aumento do $VO_{2\text{ máx}}$ com a sua utilização. Entretanto, Mayer *et al.* (1989) em um estudo avaliando o uso de EPO e a capacidade física demonstraram que, enquanto a taxa de hemoglobina aumentou em 83%, variando de 6 a 11 g/dl, o $VO_{2\text{ máx}}$ elevou-se 44%, variando de 16 a 23 ml/kg/min. Robertson *et al.* (1990) encontraram que, para cada aumento de 1,0 unidade na concentração do hematócrito o $VO_2\text{ máx}$ aumentava somente 0,67. Os fatores que explicariam esta desproporção de 30-40% entre a taxa de hemoglobina e o $VO_2\text{ máx}$ seriam uma redução no débito cardíaco com o uso da EPO (GUTHRIE *et al.*,1993) ou uma incapacidade do músculo de extrair o O_2 extra liberado

(MOORE e MITCHEL.,1993). Estes estudos com EPO sugerem que há uma disfunção muscular limitando a extração de oxigênio. Moore *et al.* (1993b) relataram que em indivíduos saudáveis, a modificação fracional do VO_2 máx por alteração na hemoglobina (seguindo-se flebotomia e/ou reinfusão de concentrado de hemácias), varia de 0.5 a 0.9, enquanto que nos pacientes em hemodiálise, varia de 0.03 a 0.45.

1.5 Disfunção autonômica

A doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade em pacientes em hemodiálise, correspondendo a 44% da mortalidade geral (USRDS,1997). Vários mecanismos foram propostos para explicar este excesso de mortalidade, incluindo hipertensão arterial, calcificações intraarteriais associadas ao hiperparatireoidismo e disfunção autonômica.

Pickering *et al.* (1972) foram os primeiros a relatar uma diminuição da sensibilidade do reflexo baroreceptor em pacientes com insuficiência renal crônica. Esta diminuição do reflexo baroreceptor foi constatada por outros autores através da resposta da pressão arterial à manobra de Valsalva (BONDIA *et al.*,1988,HEBER *et al.*,1989). A manobra de Valsalva testa a integridade completa do sistema nervoso autônomo: baroreceptores de alta e baixa pressão da circulação cardiopulmonar, os ramos aferentes e eferentes destes sistemas, e a função simpática e parassimpática. Este teste é útil na detecção de um defeito, mas não na identificação do local da anormalidade (CAMPESE *et al.*,1981).

Disfunção autonômica ocorre em mais do que 50% dos pacientes em hemodiálise e pode ser um fator importante na hipotensão durante o tratamento dialítico (EWING *et al.*, 1975, CAVALCANTI *et al.*,1997) e na ocorrência de arritmias cardíacas (JASSAL *et al.*,1997). Deligiannis *et al.* (1999) demonstraram que um programa de treinamento físico aumentou o índice de VFC com diminuição da incidência de arritmias cardíacas em pacientes submetidos a hemodiálise.

Vários autores (EWING *et al.*,1975, BONDIA *et al.*,1988, CAMPESE *et al.*,1981) relataram uma diminuição da função do sistema nervoso parassimpático tanto em pacientes pré-diálise quanto em hemodiálise. Os resultados da investigação da atividade simpática são contraditórios. Uma diminuição do controle reflexo da pressão sangüínea tem sido menos encontrado do que o dano parassimpático (AXELROLD *et al.*,1987). Mais recentemente, a análise espectral da variabilidade da freqüência cardíaca permitiu melhor conhecimento do envolvimento do sistema autonômico cardiovascular na uremia. A opinião corrente de um dano predominante parassimpático tem sido modificada em favor de uma disfunção envolvendo tanto o sistema simpático quanto o parassimpático (VITA *et al.*,1999)

1.6 Variabilidade da freqüência cardíaca

O coração recebe influências do sistema nervoso autonômico na manutenção da sua homeostase, especialmente na modificação da freqüência de seus batimentos. O controle autonômico da FC é exercido sobre o nóculo sinusal batimento a batimento, determinando flutuações que apresentam dois componentes distintos: primeiro, o estímulo vagal, que se inicia rapidamente ocasionando uma modulação da FC. Esta gera oscilações de ciclos curtos facilmente identificados como arritmia sinusal respiratória. Segundo, o estímulo simpático, que modula a atividade vasomotora e a FC, gera oscilações de ciclo longo que são mediadas pelo reflexo baroreceptor. A integração entre a modulação rápida (vago) e lenta (simpático) determina a VFC (HUIKURI *et al.*, 1990, KLEIGER *et al.*, 1991). Uma VFC reduzida tem um valor prognóstico independente em pacientes de HD, identificando os pacientes com um risco aumentado de mortalidade, por todas as causas, e por morte súbita (HAYANO *et al.*, 1999)

A VFC pode ser avaliada de dois modos: pelo cálculo de índices baseados em operações estatísticas do intervalo R-R (análise do domínio do tempo) ou por análise espectral (análise do domínio da freqüência) de um conjunto de intervalos

R-R. As análises podem ser realizadas em traçados eletrocardiográficos (ECG) registrados em períodos variando de 0,5 a 5 minutos até registros de 24 horas.

1.7 Medidas no domínio do tempo da VFC

Medidas da VFC no domínio do tempo podem ser usadas para resumir informações a respeito das flutuações da FC de ciclo curto ou longo, aferidas através dos intervalos R-R. Em um traçado de ECG, cada onda R ou complexo QRS é detectado e considerado normal (N) ou anormal, desprezando-se os artefatos e ectopias. De uma série de intervalos N-N, várias medidas estatísticas são calculadas. Os índices mais popularizados até o momento, com suas abreviações conhecidas internacionalmente, são os seguintes:

- Desvio padrão de todos os intervalos RR normais (SDNN);
- Média dos desvios padrão dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 minutos (SDNNi);
- Desvio padrão das médias dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 minutos (SDANNi);
- Raiz quadrada da média das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes, também chamada de raiz quadrada média das diferenças sucessivas (RMSSD);
- Percentagem das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes que excedem a 50 milissegundos (PNN50).

Um índice útil e comum é o SDNN. Esta medida resume todas as fontes de variação nos intervalos NN do período de observação. Em pacientes de HD, SDNN como um marcador da modulação autonômica cardíaca, foi inversamente associado com anemia e duração da hemodiálise (TAMURA *et al.*, 1998)

1.8 Medidas no domínio da freqüência da VFC

A principal vantagem da análise espectral dos sinais é a possibilidade de medidas das freqüências específicas das oscilações. Portanto, não somente

medidas da quantidade da variabilidade como a frequência de oscilações (número de oscilações da frequência cardíaca por segundo) podem ser obtidas. No estudo da variabilidade da frequência cardíaca usualmente este método identifica oscilações em 3 bandas de frequência. Estas oscilações podem ser classificadas como sendo de alta frequência (HF), entre 0,15 a 0,4 Hz, de baixa frequência (LF), entre 0,06 a 0,15 Hz, e de muito baixa frequência (VLF), entre 0,02 a 0,07 Hz. Os componentes de HF podem ser usados como expressão isolada da modulação vagal sobre o nó sinusal, sendo portanto um marcador da atividade parassimpática aferente. Os componentes de LF são relacionados a atividade dos baroreceptores sendo influenciados tanto pela modulação simpática como pela modulação parassimpática. Finalmente, as oscilações de VLF tem sido relacionadas as regulações humorais, de temperatura e com a atividade vasomotor lenta. A relação LF/HF tem sido considerada um índice do equilíbrio simpatovagal (VITA *et al.*,1999).

1.9 Mapa de Retorno Tridimensional

Os índices da variabilidade da frequência cardíaca já foram amplamente utilizados para detectar a modulação parassimpática sobre o nó sinusal, mas estes índices podem não detectar corretamente a modulação simpática. Recentemente foi introduzida um novo método, o mapa de retorno tridimensional, que apresenta acurácia para avaliar o sistema nervoso autônomo. Este método foi capaz de detectar a modulação parassimpática e simpática sobre o nó sinusal. Os índices P_2 e P_3 do mapa de retorno tridimensional representam a modulação vagal sobre o nó sinusal. O índice P_1 , que sempre é medido durante as frequências cardíacas mais altas, correspondendo ao período de exercício, indica sua capacidade em detectar a modulação simpática. Finalmente, o índice MN, composto pelo produto de $P_1 \cdot P_2 \cdot P_3 \cdot 10^{-3}$, talvez possa refletir tanto a modulação simpática, quanto a parassimpática, sobre o nó sinusal (MORAES,1999).

1.10 Miopatia urêmica

A miopatia urêmica é uma alteração comum em pacientes com insuficiência renal em programa de hemodiálise. Manifesta-se como fraqueza e atrofia muscular, resistência física limitada e diminuição da tolerância aos esforços (CAMPISTOL, 2002). A miopatia urêmica leva a uma redução da força muscular de 30 a 40 % comparada com indivíduos normais (MOORE *et al.*,1993b, BOHANON *et al.*,1994). Esta redução depende de alterações estruturais e metabólicas. O achado histológico mais comum na miopatia urêmica tem sido a atrofia de fibras, demonstrada por uma diminuição da área transversal da fibra muscular (KOUIDI *et al.*,1998), principalmente envolvendo as fibras do tipo II, e particularmente o subtipo IIb, que são as fibras de contração rápidas com metabolismo anaeróbico (MOORE *et al.*,1993b). Outras alterações histológicas significativas incluem o achado de fibras musculares com ruptura e fibras com processos alternados de degeneração e regeneração acompanhados de alterações nucleares. Além destes achados, há uma grande variação na área transversal das miofibrilas e fibras sem capilar (dissociação capilar-miofibrila), reduzindo a capacidade oxidativa, por impedir a perfusão sangüínea e o transporte de oxigênio (MOORE *et al.*,1993b). O fluxo sangüíneo muscular em pacientes urêmicos está reduzido durante o exercício, provavelmente devido a uma limitação na vasodilatação própria do exercício (BRADLEY *et al.*,1990), semelhante ao encontrado em pacientes com insuficiência cardíaca (WILSON *et al.*,1992). O hiperparatireoidismo secundário tem sido claramente associado com a miopatia urêmica. O excesso do hormônio paratormônio (PTH) causa um aumento da captação intracelular do cálcio e uma diminuição do consumo de oxigênio mitocondrial da célula muscular (TAKEDA *et al.*,1991), além de causar um bloqueio da síntese do ácido guanidinoacético, um precursor da creatina, um substrato essencial do metabolismo energético muscular (GARIBOTTO *et al.*,1994). A anorexia e a baixa ingesta de nutrientes, manifestações comuns da uremia, tem sido associadas com a fadiga e a diminuída capacidade de exercício em pacientes em hemodiálise (GUARNIERI *et al.*,1983). Os mesmos autores,

demonstraram que o catabolismo protéico está aumentado na uremia, associado à desnutrição (GUARNIERI *et al.*,1983), à acidose metabólica (BEVINGTON *et al.*, 1995) e a resistência hormonal à ação da insulina (CONTRERAS *et al.*,1992), da epinefrina, serotonina e 25-hidroxicolecalciferol (CASTELINO *et al.*,1987). Cleminson *et al.* (1992) descreveram uma diminuição do funcionamento do metabolismo energético das células musculares no indivíduo urêmico, em função de uma diminuição da carga energética ($[(ATP+1/2ADP)/(ATP+ADP+AMP)]$). Entretanto estes achados não foram confirmados em estudos posteriores. Estudos enzimáticos em pacientes urêmicos mostraram uma produção normal de trifosfato de adenosina (ATP)(THOMPSON *et al.*, 1994; MIRO *et al.*,2002). Mas, Conjard *et al.*(1995) demonstraram uma grande diminuição das atividades da beta-hidroxilacil-coenzima A, uma enzima chave da beta-oxidação, da citrato sintetase, que inicia o ciclo do ácido tricarboxílico (ciclo de Krebs) e da frutose-1-6-difosfato, que contribue para a síntese do glicogênio em lactato, configurando anormalidades nas maiores rotas do metabolismo energético muscular. Pacientes urêmicos, mostraram um pH intracelular mais baixo que os indivíduos controles normais (MOORE *et al.*,1993b). A acidose intracelular inibe a produção da fosfofrutoquinase, enzima marcapasso da glicólise anaeróbica, levando a uma diminuição da produção de lactato ao exercício isquêmico (NAKAO *et al.*,1982).

A deficiência de carnitina tem sido relacionada ao desenvolvimento da miopatia urêmica (GUARNIERI *et al.*,2001). A carnitina é um constituinte natural das células, localizada no interior da membrana mitocondrial, desempenhando um papel fundamental no metabolismo muscular através da oxidação dos ácidos graxos. Pacientes em hemodiálise apresentam um conteúdo muscular de carnitina diminuído (HIATT *et al.*,1992), que está inversamente relacionado com o tempo de HD e diretamente relacionado com o desempenho físico (AHMAD *et al.*,1990). Uma condição de depleção de carnitina associada com uma diminuição da razão carnitina livre/acil-carnitina pode causar vários distúrbios metabólicos no nível celular, incluindo uma diminuição da oxidação de ácidos graxos, acúmulo de radicais acil tóxicos e inibição de enzimas chaves de rotas metabólicas (BRASS ,1997). Estas anormalidades metabólicas podem levar a várias alterações clínicas

observadas em pacientes em hemodiálise: fraqueza muscular e miopatia, caquexia e perda de proteína corporal, resistência a insulina e intolerância a glicose, anormalidades lipídicas plasmáticas, anemia refratária a eritropoietina, cardiomiopatia e sintomas intradialíticos (cãibras, hipotensão e arritmias cardíacas) (MANTOVANI *et al.*,1999). Trabalhos recentes (SEMENIUK *et al.*,2000; BRASS *et al.*,2001; HUROT *et al.*,2002; CONSTANTIN-TEODOSIU *et al.*,2002) têm demonstrado que a suplementação de carnitina em pacientes de hemodiálise pode melhorar: 1) o nível de hemoglobina com diminuição da dose de eritropoietina; 2) a tolerância aos exercícios devido ao aumento da capacidade aeróbica; 3) o perfil lipídico devido a diminuição do colesterol e possivelmente triglicerídeos; e 4) a sensação de bem-estar geral dos pacientes.

1.11 Treinamento físico

O treinamento físico em indivíduos normais resulta em um aumento da capacidade funcional, reduz o risco de doenças cardiovasculares e melhora a estrutura psicológica (MCCINNIS,1992). Benefícios similares tem sido relatados em pacientes em diálise (GOLDBERG *et al.* 1980;ZABETAKIS *et al.*1982;PAINTER *et al.*,1986a) mesmo que o impacto real seja prejudicado pela dificuldade de aderência com qualquer programa de exercícios, tanto de indivíduos doentes quanto saudáveis (WILLIAMS *et al.*,1991;KING *et al.*,1992). Qualquer destes benefícios irá aumentar o potencial de reabilitação destes pacientes, com uma melhora da qualidade de vida.

Vários estudos tem relatado os efeitos do treinamento aeróbico em pacientes em diálise (GOLDBERG *et al.*,1980;ZABETAKIS *et al.*,1982;PAINTER *et al.*,1986a). O tipo e duração dos programas de treinamento são variáveis (8 semanas a 6 meses), mas todos os estudos realizaram comparações entre os pacientes antes e após o programa de treinamento. A maioria dos estudos mostrou uma melhora do $VO_2 \text{ máx}$ ao redor de 16,4 %. Embora o percentual de melhora do $VO_2 \text{ máx}$ seja comparável aquele obtido em indivíduos sedentários normais, nenhum estudo produziu uma normalização do $VO_2 \text{ máx}$, e os valores

obtidos após o treinamento permaneceram significativamente abaixo do predito para indivíduos normais da mesma faixa etária (JOHANSEN,1999). O pequeno número de pacientes incluídos nestes estudos (6-14 pacientes), os diferentes protocolos de treinamento utilizados, e a ausência de grupo controle, limita a capacidade de extrapolação dos resultados benéficos do treinamento físico neste grupo de pacientes. Além do que, as exigências físicas necessárias para a realização dos testes físicos e do treinamento, limitam estes estudos somente aos pacientes mais saudáveis da população de pacientes em hemodiálise (JOHANSEN,1999).

Pacientes em diálise são menos ativos do que a população em geral (JOHANSEN *et al.*,2000). Esta reduzida mobilidade é produzida por sensações de fadiga muscular, produzidos por sintomas relacionadas a síndrome de miopatia-neuropatia periférica, assim como por anemia e sensação de fadiga geral (PAINTER *et al.*,1999). Idade e comorbidade são determinantes importantes do desempenho físico em pacientes em hemodiálise (JOHANSEN *et al.*,2001). Da mesma forma, concentrações mais elevadas de albumina e Kt/V foram associadas com um melhor desempenho físico. A albumina tem sido proposta como um marcador do estado nutricional e de inflamação nesta população, sendo fortemente associada com mortalidade e com desempenho físico. A associação com desempenho físico sugere que o estado nutricional e/ou inflamação são importantes determinantes do desempenho físico. A inflamação pode levar a catabolismo muscular e perda de massa muscular, com influência negativa no desempenho físico. (JOHANSEN *et al.*,2001). Em uma avaliação de 38 pacientes urêmicos (JOHANSEN *et al.*,2003), foi evidenciado que os pacientes apresentavam uma atrofia muscular, sem perda da qualidade de contração e com ativação normal do sistema nervoso central, mas a atrofia estava associada com uma redução da atividade física. Em um estudo recente (SAKKAS *et al.*,2003), foi demonstrado que 6 meses de treinamento físico corrige a atrofia dos pacientes urêmicos, aumentando a área transversal da fibra muscular e induzindo alterações na capilarização. O mesmo estudo (SAKKAS *et al.*,2003) demonstra que o músculo do paciente urêmico, responde ao estímulo do exercício da mesma forma

que indivíduos normais. Este estudo suporta a aplicação de treinamento físico como uma medida efetiva para corrigir a atrofia associada a uremia.

Em resumo, os trabalhos avaliando a intolerância aos exercícios dos pacientes urêmicos, mostram que há uma população heterogênea, na qual alguns pacientes tem uma baixa capacidade física devida a baixa capacidade de transporte de oxigênio (FC máx diminuída e anemia), enquanto outros tem uma baixa capacidade de extração de oxigênio (miopatia) (MOORE *et al.*, 1993b). Um programa de treinamento físico resulta em um aumento da capacidade funcional, reduz o risco de doenças cardiovasculares e melhora o estado psicológico.

Por outro lado, se a incompetência cronotrópica é um fator limitante da capacidade de exercício de pacientes urêmicos e há evidências de que estes pacientes tenham um grau de disautonomia, é necessário que se proceda um estudo analisando a resposta da FC utilizando-se o conceito de relação cronotrópica-metabólica e correlacionando-se os achados com a análise espectral da VFC.

O objetivo deste trabalho é avaliar o comportamento da frequência cardíaca e sua relação com a disautonomia urêmica na capacidade física dos pacientes com insuficiência renal crônica em programa de hemodiálise e a modificação destes fatores com um programa de treinamento.

2 OBJETIVOS

2.1. Geral

Avaliar a resposta cronotrópica e o sistema nervoso autonômico através da variabilidade da frequência cardíaca dos pacientes em hemodiálise submetidos a um teste ergoespirométrico máximo, e a modificação destes parâmetros após um programa de treinamento físico.

2.2 Específicos

1. Determinar o comportamento da frequência cardíaca ao teste máximo utilizando-se o conceito da relação metabólica cronotrópica.
2. Determinar o comportamento da frequência cardíaca ao teste máximo e sua modificação com um programa de treinamento físico.
3. Avaliar a resposta da frequência cardíaca ao exercício através da relação metabólica-cronotrópica e a presença concomitante de disautonomia através da variabilidade da frequência cardíaca.
4. Avaliar a resposta da frequência cardíaca na recuperação do teste ergoespirométrico e sua modificação com o treinamento físico.
5. Avaliar a capacidade aeróbica dos pacientes de hemodiálise e a sua modificação com o treinamento físico.

3 REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO

1. Ahmad S, Robertson T, Golper TA, Wolson M, Kurtin P, Katz LA, Hirschberg R, Nicora R, Ashbrook DW, Kopple JD. Multicenter trial of L- Carnitine in maintenance hemodialysis patients. II. Clinical and biochemical effects. *Kidney Int* 1990;38:912-918
2. Araujo CGS. A ergoespirometria como um procedimento em medicina do exercício: necessidade, opção ou luxo? *Jornal de Medicina do Exercício* 1998; 20:4-5.
3. Astrand P, and Rodahl K. *Textbook of Work Physiology*. McGraw-Hill. New York, 1970, p.117-118
4. Axelrod S, Lishner M, Oz O, Berheim J, Ravid M. Spectral analysis of fluctuations in heart rate: an objective evaluation of autonomic nervous control in chronic renal failure. *Nephron* 1987;45:202-206
5. Bárány P, Freyschuss U, Pettersson E, Bergström J. Treatment of anaemia in hemodialysis patients with erythropoietin: long-term effects on exercise capacity. *Cli Sci* 1993; 84: 441-447
6. Barnea N, Drory Y, Iaina A, Lapidot C, Reisin E, Eliahou H, Kellermann JJ. Exercise tolerance in-patients on chronic hemodialysis. *Israel J Med Sci* 1980; 16(1):17-21
7. Bevington A, Brough D, Baker FE, Hattersley J, Walls J. Metabolic acidosis is a potent stimulus for cellular inorganic phosphate generation in uraemia. *Cli Sci* 1995;88:405-412
8. Blake JW, Solangi KB, Hermann MV, Goodman AA, Meggs LG. Left ventricular response to exercise and autonomic control mechanisms in end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 1989;149:433-436

9. Bohannon RW, Hull D, Palmeri D. Muscle strength impairments and gait performance deficits in kidney transplantation candidates. *Am J Kidney Dis* 1994;24(3):480-485
10. Bondia A, Taberero JM, Macias JF, Martin-Luengo C. Autonomic nervous system in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1988;2:174-180
11. Boone JI. Exercise and the hemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 1987; 16(5):243-249
12. Bradley JR, Anderson JR, Evans DB, Cowley AJ. Impaired nutritive skeletal muscle blood flow in patients with chronic renal failure. *Clin Sci* 1990;79:239-245
13. Brass EP, Adler S, Sietsema KE, Hiatt WR, Orlando AM, Amato A. Intravenous L-carnitine increases plasma carnitine, reduces fatigue, and may preserve exercise capacity in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(5):1018-28
14. Brass EP. Carnitine in renal failure, in Kopple J, Massry S (eds): *Nutritional Management of renal disease*. Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1997, pp 191-201
15. Campese VM, Romoff MS, Levitan D. Mechanisms of autonomic nervous system dysfunction in uremia. *Kidney Int* 1981; 20:246-253
16. Campistol JM. Uremic myopathy. *Kidney Int* 2002; 62:1901-1913
17. Castellino P, Bia M, DeFronzo RA. Metabolic response to exercise in dialysis patients. *Kidney Int.* 1987; 32: 877-883
18. Cavalcanti S, Severi S, Chiari L, Avanzolini G, Enzmann G, Bianco F, Panzetta G. Autonomic nervous function during haemodialysis assessed by spectral analysis of heart-rate variability. *Clin Science* 1997;92:351-359
19. Clark AL, Coats AJS. Chronotropic incompetence in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1995; 49:225-31
20. Cleminson WG, Manchester KL, Diesel WJ, Margolius LP. Adenine nucleotide concentrations and energy charge in muscle of chronic haemodialysis patients. *Nephron* 1992; 60:232-234

21. Clyne N, Jogestrand T, Lins LE, Pehrsson SK. Progressive decline in renal function induces a gradual decrease in total hemoglobin and exercise capacity. *Nephron* 1994;67:322-326
22. Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, Quigg RJ, Creager MA, Marsh JD, et al . Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. Role of postsynaptic β -adrenergic desensitization . *Circulation* 1989; 80: 314-323
23. Conjard A, Ferrier B, Martin M, Caillette A, Carrier H, Baverel G. Effects of chronic renal failure on enzymes of energy metabolism in individual human muscle fibers. *J Am Soc Nephrol* 1995;6(1):68-74
24. Constantin-Teodosiu D, Young S, Wellock F, Short AH, Burden RP, Morgan AG, Greenhaff PL. Gender and age differences in plasma carnitine, muscle strength, and exercise tolerance in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1808-1813
25. Contreras I, Caro JF, Aveledo L, Diaz K, Durrego P, Weisinger JR. In chronic uremia, insulin activates receptor kinase but not pyruvate dehydrogenase. *Nephron* 1992; 61:77-81
26. 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
27. DeOreo P. Hemodialysis patient-assessed functional health status predicts continued survival, hospitalization, and dialysis-attendance compliance. *Am J Kidney Dis* 1997;30:204-212
28. Diesel W, Noakes TD, Swanepoel C, Lambert M. Isokinetic muscle strength predicts maximum exercise tolerance in renal patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1990;16:109-114
29. Ewing DJ, Winney R. Autonomic function in patients with chronic renal failure on intermittent hemodialysis. *Nephron* 1975;15:424-429
30. Fink L, Wilson JR, Ferrarum N. Exercise ventilation and pulmonary artery wedge pressure in chronic stable congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1986; 57:249-53

31. Froelicher VF, Myers J, Follansbee WP, Labovitz AJ. Exercise and the heart. 3^a ed., St. Louis, Missouri, Mosby, 1993, p17-18
32. Garibotto G, Russo R, Sofia A, Sala MR, Robaudo C, Moscatelli P, Deferrari G, Tizianello E. Skeletal muscle protein synthesis and degradation in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1994; 45:1432-1439
33. Goldberg AP, Geltamann EM, Gavin JR, Carney RM, Hagberg JM, Delemz JA, Naumovich A, Oldfield MH, Harter HR. Exercise training reduces coronary risk and effectively rehabilitates hemodialysis patients. *Nephron* 1986;42:311-316
34. Goldberg AP, Hagberg J, Delmez JA, Carney RM, McKeivitt PM, Ehsani AA, Harter HR. The metabolic and psychological effects of exercise training in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 1980;33:1620-1628
35. Grunze M, Kohlmann M, Mulligan M, Grüner I, Koepfel M, Bommer J. Mechanisms of improved physical performance of chronic hemodialysis patients after erythropoietin treatment. *Am J Nephrol* 1990;10(S2):15-23
36. Guarnieri G, Situlin R, Biolo G. Carnitine metabolism in uremia. *Am J Kidney Dis* 2001;38(4-S1):S63-S67
37. Guarnieri G, Toigo G, Situlin R, Faccini L, Coli U, Landini S, Bazzato G, Dardi F, Campanacci L. Muscle biopsy studies in chronically uremic patients: evidence for malnutrition. *Kidney Int* 1983; 24(16S):187S-193s
38. Guthrie M, Cardenas D, Eschbach JW, Haley NR, Robertson HT, Evans RW. Effects of erythropoietin on strenght and functional status of patients on hemodialysis. *Clin Nephrol* 1993; 39(2):97-102
39. Harter HR, Goldberg AP. Endurance exercise training: an effective therapeutic modality for hemodialysis patients. *Med Clin North Am* 1985; 69:159-175
40. Hayano J, Takahashi H, Toriyama T, Mukai S, Okada A, Sakata S, Yamada A, Ohte N, Kawahara H. Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in chronic haemodialysis patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1480-1488
41. Heber ME, Lahiri A, Thompson D, Raftery EB. Baroreceptor, not left ventricular, dysfunction is the cause of haemodialysis hypotension. *Clin Nephrol* 1989; 32:79-86

42. Hiatt WR, Koziol BJ, Shapiro JI, Brass EP. Carnitine metabolism during exercise in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int* 1992; 41:1613-1619
43. Holly R. Measurement of the maximal rate of oxygen uptake, in Durstine L, King A, Painter P, Roitman R, Zwiren L (eds): Resource manual for guidelines for exercise testing and prescription. Philadelphia, PA, Lea & Febiger, 1992, p248
44. Huikuri HV, Kessler KM, Terracal E, Castellanos A, Linnaluoto MK, Myerburg RJ. Reproducibility and circadian rhythm of heart rate variability in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1990;65:391-393
45. Hurot JM, Cucherat M, Haugh M, Fouque D. Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(3):708-714
46. Jassal SV, Coulshed SJ, Douglas JF, Stout RW. Autonomic neuropathy predisposing to arrhythmias in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30(2): 219-223
47. Jette M, Posen G, Gardarelli C. Effects of a exercise programme in a patient undergoing hemodialysis treatment. *J Sports Med* 1997;181-186
48. Johansen KL, Chertow G, Ng A. Physical activity levels in patients on hemodialysis and healthy sedentary controls. *Kidney Int* 2000; 57:2564:2570
49. Johansen KL. Physical functioning and exercise capacity in patients on dialysis. *Adv Renal Replace Ther* 1999;6(2):141-148
50. Johansen KL, Chertow GM, Silva M, Carey S, Painter P. Determinants of physical performance in ambulatory patients on hemodialysis. *Kidney Int* 2001;60:1586-1591
51. Johansen KL, Shubert T, Doyle J, Soher B, Sakkas GK, Kent-Braun J. Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: effects on muscle strength, muscle quality, and physical function. *Kidney Int* 2003;63:291-297
52. Kettner-Melsheimer A, Weib M, Huber W. Physical work capacity in chronic renal disease. *Int J Art Org* 1987; 10(1): 23-30
53. King AC, Blair SN, Bild DE, Dishman DK, Dubbert PM, Marcus BH, Olbridge NB, Paffenbarger RS, Powell KE, Yeager KK. Determinants of physical activity and interventions in adults. *Med Sci Sports Exerc* 1992; 24(6S):221S-236S

54. Kleiger RE, Bigger JT, Bosner MS, Chung MK, Cook JR, Rolnitzky LM, Steinman R, Fleiss JL. Stability over time variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991; 68:626-630
55. Kouidi E, Albani M, Natsis K, *et al.* The effects of exercise training on muscle atrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:685:699
56. Lauer MS, Francis GS, Okin PM, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA* 1999;281:524-529
57. Mantovani LG, Belissari A. L-carnitine use in hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:400-403
58. Mayer G, Thum J, Graf H. Anaemia and reduced exercise capacity in patients on chronic haemodialysis. *Clin Science* 1989; 76:265-268
59. Mccinnis JM. The public health burden of a sedentary lifestyle. *Med Sci Sports Med* 1992;24(6S):196S-200S
60. Miro O, Marrades RM, Roca J, *et al.* Skeletal muscle mitochondrial function is preserved in young patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:1025-1031
61. Moore GE, Brinker KR, Stray-Gundersen S, Mitchell JH. Determinants of VO_{2peak} in patients with end-stage renal disease: on and off dialysis. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25(1):18-23
62. Moore GE, Mitchel JH. VO_{2peak} and end-stage renal disease – response. (letter). *Med Sci Sports Exerc* 1993; 26:1430-1431
63. Moore GE, Parsons B, Stray-Gundersen J, Painter PL, Brinker KR, Mitchell JH. Uremic myopathy limits aerobic capacity in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993;22(2):277-287
64. Moraes, R. Validação do mapa de retorno tridimensional como método de avaliação da variabilidade da frequência cardíaca. Tese de doutorado. *Cardiologia*. UFRGS, 1999.
65. Moreira PR, Barros EG, Silva AM, Moraes R, Ribeiro JP, Plentz RD. Chronotropic incompetence in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(S):400

66. Nakao T, Fujiwara S, Isoda K, Miyahara T. Impaired lactate production by skeletal muscle with anaerobic exercise in patients with chronic renal failure. *Nephron* 1982; 31:111-115
67. Noakes TD, Diesel W. VO_{2peak} and end-stage renal disease – response. (letter). *Med Sci Sports Exerc* 1993; 26:1429
68. Painter PL, Nelson-Worel JN, Hill MM, Thornbery DR, Shelp WR, Harrington AR, Weinstein AB. Effects of exercise training during hemodialysis. *Nephron* 1986; 43: 87-92
69. Painter PL. The importance of exercise training in rehabilitation of patients with end-stage renal disease. *Am J kidney Dis* 1994;24(S1):S2-S9
70. Painter PL. Exercise and end-stage renal disease. *Exerc Sport Sci Rev.* 1988;16:305-339
71. Painter PL, Messerrehak D, Hanson P, Zimmermann SW, Glass Nr. Exercise capacity in hemodialysis, CAPD and renal transplantation patients. *Nephron.* 1986;42:47-51
72. Painter PL, Hanson P. A model for clinical exercise prescription: application to hemodialysis patients. *J Cardiopul Rehabil* 1987;7:177-182
73. Painter PL, Hanson P, Messerrehak D, Zimmermann SW, Glass NR. Exercise tolerance changes following renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1987;10: 452-456
74. Painter PL, Stewart AL, Carey S. Physical functioning: definitions, measurements, and expectations. *Adv Renal Replace Ther* 1999;6(2):110-123
75. Painter PL, Nelson-Worel JN, Hill MM, Thornbery DR, Shelp WR, Harrington AR, Weinstein AB. Effects of exercise training during hemodialysis. *Nephron.* 1986;43:87-92
76. Pickering TG, Gribbin B, Oliver DO. Baroreflex sensitivity in patients on long term haemodialysis. *Clin Sci* 1972; 43:645-657
77. USRDS 1997. Renal Data System: Annual Data Report (NIH publication no. 97-3176). Bethesda, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, April 1997, p 91-101

78. Robertson TH, Haley RN, Guthrie M, Cardenas D, Eschbach JW, Adamson JW. Recombinant erythropoietin improves exercise capacity in anemic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1990;15(4):325-332
79. Sagiv M, Rudoy J, Rotstein A, Fisher N, Ben-Ari J. Exercise tolerance of end-stage renal disease patients. *Nephron* 1991;57:424-427
80. Sakkas GK, Sargeant AJ, Mercer TH, Ball D, Koufaki P, Karatzaferi C, Naish PF. Changes in muscle morphology in dialysis patients after 6 months of aerobic exercise training. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1854-61
81. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death: experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85:177-191
82. Semeniuk J, Shalansky KF, Taylor N, Jastrzebski J, Cameron EC. Evaluation of the effect of intravenous L-carnitine on quality of life in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2000;54(6):470-477
83. Shalom R, Blumenthal JÁ, Williams RS, McMurray RG, Dennis VW. Feasibility and benefits of exercise training in patients on maintenance dialysis. *Kidney Int* 1984;25:958-963
84. Takeda M, Kubota M, Kiyate I, Tomino Y, Koide H. Contribution of high concentrations of PTH to muscle weakness in uremia by suppression of guanidinoacetic synthesis. *Nephron* 1991; 57:377-378
85. Tamura K, Tsuji H, Nishiue T, Yajima I, Higashi T, Iwasaka T. Determinants of heart rate variability in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(4):602-606
86. Thompson CH, Kemp GJ, Barnes PRJ, *et al.* Uraemic muscle metabolism at rest and during exercise. *Nephrol Dial Transplant* 9:1600-1605,1994
87. Vita G, Bellinghieri G, Trusso A, Constantino G, Santoro D, Monteleone F, Messina C, Savica V. Uremic autonomic neuropathy studied by spectral analysis of the heart rate. *Kidney Int* 1999; 56:232-237
88. Weber QT, Wilson JR, Janicki J. Exercise testing in the evaluation of patients with chronic cardiac failure. *Am Rev Respir Dis* 1984;129(suppl):S60-S62

89. Wilkoff BL, Corey J, Blackburn G. A mathematical model of the cardiac chronotropic response to exercise. *J Electrophysiol* 1989;3:176-180
90. Wilkoff BL, Miller RE. Exercise testing for chronotropic assessment. *Cardiol Clin* 1992;10:705-717
91. Williams A, Stephens R, McKnight T, Dodd S. Factors affecting adherence of end-stage renal disease patients to an exercise programme. *Br J Sports Med* 1991;25(2):90-93
92. Wilson PA, Buller NP, Lindsay DC. Blood flow and skeletal muscle in patients with heart failure. *Chest* 1992;101(5):330S-332S
93. Yazbek Jr P, Tuda CR, Sabbag LMS, Zarzana AL, Battistella LR. Ergoespirometria: tipos de equipamentos, aspectos metodológicos e variáveis úteis. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2001;3:682-94
94. Zabetakis PM, Gleim GW, Pasternack FL, Saraniti A, Nicholas JA, Michelis MF. Long-duration submaximal exercise conditioning in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1982;18(1):17-22

ARTIGO

**EFFECTS OF PHYSICAL TRAINING ON CHRONOTROPIC RESPONSE AND
AUTONOMIC DYSFUNCTION IN PATIENTS ON HAEMODIALYSIS**

Effects of physical training on chronotropic response and autonomic dysfunction in patients on haemodialysis

KEYWORDS: exercise, haemodialysis, heart rate variability, chronotropic response

SUBJECT: END-STAGE RENAL DISEASE

Paulo R Moreira¹, Antonio M. Silva¹, Rodrigo D. Plentz¹, Ruy S. Moraes², Jorge P. Ribeiro², Elvino G. Barros³

¹Department of Physical Therapy, Cruz Alta University

²Division of Cardiology, Department of Medicine, Rio Grande do Sul Federal University, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

³Division of Nephrology, Department of Medicine, Rio Grande do Sul Federal University, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

Correspondence to:

Dr Paulo Ricardo Moreira

Clínica Renal Santa Lúcia

Hospital Santa Lúcia

CEP: 98025-220, Cruz Alta, RS, Brazil

Telephone: (+ 55 55) 3322 6900

Fax: (+ 55 55) 3322 7959

Email: pmoreira@comnet.com.br

ABSTRACT

Background. Decreased heart rate variability (HRV) at rest and decreased chronotropic response at exercise are independent predictor of death in various populations, including end-stage renal disease (ESRD) patients. Exercise training increases HRV in healthy persons and in cardiac patients. There is a paucity of information about its effect in-patients on haemodialysis (HD).

Methods. We prospectively studied 24 patients (aged $46,2 \pm 15,2$ y) whom underwent symptom-limited metabolic treadmill stress test. Chronotropic response was recorded and Chronotropic Index (CI) was calculated. Ambulatory electrocardiogram was recorded for 24 hours to evaluate heart rate variability and cardiac autonomic modulation. Patients were again evaluated after an exercise training program during 10 months.

Results. Exercise training was associated with a significant improvement in fitness level, as assessed by maximal oxygen consumption (by 19%; $p < 0.001$) (20.3 to $24.3 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$). CI also increased significantly (by 13%; $p < 0.05$). Heart rate (HR) peak increased by 5% after training, but HR recovery that was significantly lesser than healthy controls did not change after training. We find a significant correlation ($r=0.51$, $p < 0.05$) between CI and VO_2 and CI and low frequency band (LF) ($r=0.61$, $p < 0.01$) at baseline evaluation without changing after training. We find no changing on HRV measures after exercise training.

Conclusions. Exercise training is associated with improvement in fitness level, improvement on chronotropic response at exercise without any significantly changing on HRV measures.

Keywords: exercise, haemodialysis, heart rate variability, chronotropic response

INTRODUCTION

Patients with end-stage renal disease (ESRD) show limited exercise tolerance attributed to anemia, impaired central cardiovascular function and a reduced capacity for skeletal muscle oxygen extraction [1,2]. Many studies [3-6] have described the numerous benefits of rehabilitation and exercise training programs in patients with coronary heart disease, congestive heart failure and end-stage renal disease. The patients shown improvements in exercise capacity, clinical and psychological factors and marked reduction in subsequent major cardiac morbidity and mortality, including total mortality. Moreover, cardiovascular complications are the leading cause of death of patients with ESRD [7]. Cardiac disease accounted for 40% of all deaths in dialysis patients in the United States and as many as 30% in Europe [7]. A number of mechanisms have been proposed to explain this excess cardiovascular mortality, including hypertension, arterial stiffness and cardiovascular autonomic dysfunction. Disturbances in autonomic control of the heart have been described in post-myocardial infarction patients, as well as in patients with congestive heart failure, diabetes mellitus, and chronic alcoholic polyneuropathies [8,9]. Autonomic dysfunction is well known in patients with ESRD [10]. Heart rate variability was recently reported to be a useful tool with reproducibility sufficient to evaluate cardiac autonomic modulation [11]. Decreases in some HRV measures, particularly those reflecting long-term variability, are independent predictors of cardiac death in chronic HD patients. Also, an attenuated heart rate response to exercise known as chronotropic incompetence has been shown to be predictive of mortality and coronary heart disease. In a previous study we had demonstrated that patients on haemodialysis had a blunted chronotropic response to exercise [12].

The aims of the present study, therefore, were to investigate the influence of exercise training on chronotropic response and autonomic dysfunction.

SUBJECTS AND METHODS

Study population

Volunteers were solicited from the maintenance HD population of two associated renal units with 160 patients to participate in a training rehabilitation program lasting at least 6 months. Fifty-one patients were recruited onto the study. Twenty-four patients (15 men and 9 women) finished the study. Their mean time on HD were 52.9 ± 56.5 months and they underwent an exercise program for 9.1 ± 3.3 months. Entry criteria included HD therapy for at least 3 months, age of at least 18 years, patients without a history of cardiac disease and diabetes, ability to safely perform maximal exercise testing and to be on erythropoietin therapy. Patients were excluded if taking beta-adrenergic blockers. For comparative purposes, a control group of 18 healthy adults underwent stress testing as well. Our institutional review board approved the protocol of the study and informed consent was obtained from each subject after detailed description of the procedures.

Exercise Testing

Symptom-limited metabolic stress treadmill testing was performed according to Wilkoff *et al.*[13] Chronotropic Assessment Exercise Protocol (CAEP) and recorded on Teem 100 Aerosport Inc., USA and Ergo PC Cardiopulmonary System. Measurements of oxygen consumption (VO_2), carbon dioxide production (VCO_2), heart rate (HR), minute ventilation (VE), end-tidal carbon dioxide tension (PETCO_2), end-tidal oxygen tension (PETO_2) and respiratory rate were made after steady state at rest and every 20 seconds during exercise. HR at peak exercise and HR recovery at 1 minute into a walking cooldown period (1.0 mph at 0% grade) were recorded. Also, during each stage of exercise, data on symptoms, rhythm, blood pressure (by indirect sphygmomanometry), and ST segments

changes were prospectively collected. Patients were encouraged to exercise to a respiratory exchange ratio of (i.e., VCO_2/VO_2) > 1,09.

Heart rate response to exercise

Wilkoff *et al.*[13] have described a method for describing the exercise heart rate response that takes advantage of the linear relation between exercise heart rate and metabolic work. Employing the maximal predicted heart rate (MPHR) as quoted by the American College of Sports Medicine (220- age), heart rate reserve (HRR) is defined as the difference between the MPHR and the resting heart rate. Metabolic reserve (MR) is defined as the difference between the maximal achieved workload and the resting workload measured in metabolic equivalents (METs). Typically, normal rest oxygen consumption is $3.5 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, or 1 metabolic equivalent (MET). As exercise progresses HRR and MR, is used up. Thus, during any given stage of exercise, the percent MR used can be expressed as:

$$\%MR \text{ used} = [(METs_{\text{stage}} - METs_{\text{rest}}) / (METs_{\text{peak}} - METs_{\text{rest}})] \times 100$$

In an analogous fashion, the percent HRR used at any given stage of exercise is:

$$\% \text{ HRR used} = [(HR_{\text{stage}} - HR_{\text{rest}}) / (MPHR - HR_{\text{rest}})] \times 100$$

Data was plotted as percent HRR versus percent MR at rest, at the end of each stage, and at peak exercise for CAEP protocol. The linear regression curve was calculated and the slope was called chronotropic index (CI).

Analysis of heart rate variability

Patients underwent a 24-h ambulatory Holter ECG monitoring with a portable tape recorder (DMS-420, Dynacord, USA) between HD sessions while performing their usual daily activities. The recordings were analyzed on a Del Mar 750^A Innovator scanner (Del Mar Avionics, Irvine, Calif.) by a semiautomatic technique. This software allows detection of normal beats, artifacts, and ectopics to create a time series of normal R-R intervals (NN), with a resolution of 2.4 milliseconds. Normal QRS complexes and arrhythmias were diagnosed visually by one of the authors (RSM). The digitally sampled electrocardiographic data were transferred from the Delmar Avionics scanner to a microcomputer for analysis of heart rate variability. A commonly used and useful measure of RR variability is the standard deviation of

NN intervals over a 24-hour period (SDNN). To obtain frequency domain the power spectral analysis was estimated by the autoregressive modeling technique, providing a very low-frequency (VLF) band (< 0.06 Hz), low frequency (LF) band (0.06-0.15 Hz) and high frequency (HF) band (0.15-0.4 Hz). The power component in the HF band is correlated with the vagal tone on the sinus node, so that this spectral component of variability is regarded as a marker of efferent parasympathetic activity. The component in the LF band is due to baroreceptor – mediated regulation and includes contributions from both sympathetic and parasympathetic divisions. Finally, the powers in the VLF band has been linked with humoral and temperature regulation and with slow vasomotor activity. The LF/HF power ratio was considered be an index of vago-sympathetic balance [8].

For each 24-hour heart rate time series, a 3-dimensional return map was constructed plotting RR_n versus difference between adjacent R-R intervals ($[RR_{n+1}] - [RR_n]$) versus counts as previously described [14]. This non-linear method has been shown to quantify parasympathetic as well as sympathetic modulation to the sinus node and it is capable of detecting early autonomic dysfunction in diabetic patients in a reproducible way [14]. In short, normal R-R intervals were plotted on the x axis against the difference between adjacent R-R intervals on the y axis. Whenever superimposition of points occurred, the number of superimposed points was expressed on the z axis, normalized by the maximum density. A set of indices was calculated to quantify the 3-dimensional images. P_1 was calculated as 100 minus the double of the mean slope between 10% and 90% of maximum density, in the plane that intersects the distribution in its maximum concentration of points perpendicular to RR_n . To calculate P_2 and P_3 , 3-dimensional images were displayed as 10 equally spaced contour curves: P_2 was calculated as the maximal length and P_3 as the maximal transversal length of the outermost contour curve. The general index MN was calculated as the product of P_1 , P_2 , P_3 [14].

Exercise training program

After initial evaluation, patients were referred to an exercise rehabilitation program lasting at least 6 months, performed 3 times per week on the nondialysis days. Each session consisted of approximately 10 minutes of warm-up exercises,

including stretching and calisthenics, followed by 30 to 40 minutes of continuous upright aerobic and dynamic exercise (walking and bicycling), light isometric exercise and approximately 10 minutes of cool-down stretching and calisthenics. Exercise intensity was prescribed individually so that the patient's heart rate was approximately 70% to 85% of the maximum heart rate and targeted below anaerobic threshold, which was determined on the entry cardiopulmonary stress test. Each patient's exercise prescription was periodically adjusted to encourage a gradual increase in overall exercise performance.

Statistical Analysis

Comparisons between patients groups on continuous variables were made using t test for normally distributed variables. Comparisons between patients data and healthy controls data were analyzed by Student's unpaired t-test. Correlations among CI and HRV measures were tested with Pearson correlation analysis. All calculations were carried out using the Microsoft Excel 'analysis toolpack' and the Statistic statistical package. Data are reported as mean \pm standard deviation. A $P < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

Table 1 summarizes the exercise testing data at the beginning of the study, comparing patients and healthy controls. Controls were significantly taller than patients despite being same age. Healthy controls had peak VO_2 , CI, peak HR and HR recovery values significantly higher than patients. Controls also had a resting systolic BP significantly lower than patients. During exercise stress testing the peak VE STPD value was significantly higher in controls than patients, and VE/VCO_2 value was significantly lower.

Some patients' clinical parameters at baseline and at follow-up after ending training program are shown in Table 2. There was a slightly but not significant decrease in weight and BMI after training. The haemoglobin concentration had a significantly (by 19%) increased at follow-up. Training program had no effect on systolic BP, diastolic BP, creatinine, albumin and Kt/v.

The patients exercise parameters at baseline and at follow-up are shown on Table 3. Physical capacity, measured as peak VO_2 and exercise test duration, increased significantly (19.8% and 16%, respectively) after training, as well as CI that increased 16.0%. CI had a significantly correlation with peak VO_2 both at baseline and at follow-up ($r=0.69$, $p=0.0002$ and $r=0.67$, $p=0.0003$, respectively). Haemoglobin concentration had no significant correlation with peak VO_2 either at baseline or at follow-up. Surprisingly the peak HR also increased (5.1%) significantly with training. The VE increased (12.3%) significantly after training program and shown a significant correlation with VO_2 both at baseline and at follow-up ($r = 0.58$, $p = 0.0030$ and $r = 0.65$, $p = 0.0008$, respectively).

The heart rate variability measures at baseline and at post-training are shown on Table 4. We find a significant correlation between CI and VO_2 ($r=0.64$, $p < 0.05$) and between CI and LF ($r=0.61$, $p < 0.01$) in the baseline evaluation. At post-training evaluation, correlation between CI and VO_2 was $r=0.51$, $p < 0.05$, and between CI and LFI ($r=0.10$), there was no correlation. There were no differences between HRV measures at baseline and at post-training.

DISCUSSION

The major findings of the present study were, first, that the exercise capacity in our study patients improved significantly after an exercise program, with the VO_2 peak increased by 19%. Secondly, CI was reduced at baseline compared with normal controls and also improved with exercise training. Finally, the HRV measures were reduced at baseline but had no changes after the exercise training program.

Patients in HD have severely impaired exercise tolerance. This is thought to be a result of impairments in both cardiorespiratory function and skeletal muscle strength. In this series, mean peak VO_2 value of $20.3 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, is consistent with many previous series of patients with ESRD [1,2]. Exercise training programs have been reported to be useful in modifying the morbidity of HD patients, causing physiological, metabolic and psychological benefits. The magnitude of change ranges from 14% to 48% of exercise tolerance and/or peak VO_2 in ESRD patients [5,6,15]. In our study the patients ended training program with a peak VO_2 of $24.3 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, or an increased of peak VO_2 by 19%. Our patients had an increased in haemoglobin concentration by 19%, despite the fact that were done no changes on erythropoietin schedule. One early study [5] reported a 25% improvement in hematocrit, after eight months of endurance training. Therefore prolonged periods of submaximal exercise training may be required to significantly affect the hemogram. In our study, we did not find correlation between haemoglobin concentration and peak VO_2 . There is no consensus in literature about the relationships between hematocrit or haemoglobin concentrations and physical capacity. Most of the studies reported an increased in maximal oxygen consumption with the effect of altering hemoglobin level, but others were unable to demonstrate a correlation between hematocrit and peak VO_2 .

Exercise physiologists, coaches and athletes have traditionally used HR to monitor training intensity during exercise. Although the general consensus is that HR peak is not affected regardless of training status, evidence suggests that tapering/detraining can increase HR peak by 3 to 7 % [16]. A blunted heart rate response to exercise in dialysis patients is well known [1]. Therefore, peak heart rate is not a useful index of maximal effort during testing for these patients. This finding has been attributed to effects of uremia on autonomic function or early limitation of exercise caused by noncardiac factors. Surprisingly, in our study peak HR increased with training. Similar finding was found by Lo et al [17] evaluating CAPD patients after an exercise training program and found the peak heart rate increased from 77% to 83% of the age-predicted maximum values. Interestingly, patients after orthotopic heart transplantation and exercise training also improve maximal O₂ consumption and peak heart rate [18]. Since, we had not found autonomic changing after training, we can exclude it as responsible for increased heart rate at the follow-up. A bias to this increased heart rate could be a higher intensity effort during stress test at the follow-up than at baseline. However we had almost the same average end-respiratory exchange ratio value of 1.09 consistent with the attainment of high-intensity work and provide objective support for the validity of the peak heart rate values reported here. It was suggested that muscle metabolism and morphological abnormalities are the most important factors for low work capacity in ESRD patients' [2]. Diesel *et al.* [2] suggest that abnormalities in skeletal muscle contractile function place low demands on oxygen uptake and on central cardiovascular function; hence, heart rates, rates of ventilation and blood lactate concentrations are low at peak exercise in these patients. Our results are consistent with these findings since we had a significantly increased in peak VO₂, exercise duration, peak HR and peak VE with training. Kouidi *et al.* [19] reported that a 6-month exercise training, mainly of aerobic type, resulted in significant increases in exercise capacity and muscle strength of HD patients. Despite we had not measured muscular strength in our study, the aerobic exercise that our patients had been trained may improve both muscle strength and physical capacity. Therefore, we would suggest that uremic myopathy precludes patients attaining

maximal heart rate during exercise test and after an effective exercise training program there are a parallel improvement in muscle strength and aerobic capacity that allows peak heart rate increase.

Peak heart rates during maximal exercise are low in CRF patients, suggesting impaired central cardiovascular function. The functional limitation of these patients could be related to this incapacity in increased HR according metabolic needs, called chronotropic incompetence. Wilkoff *et al.* [13] developed a method for describing the exercise heart rate response that takes advantage of the linear relation between exercise heart rate and metabolic work. In healthy adults the normal heart rate ranges from resting to age predicted maximal heart rate during exercise as a linear function of exercise intensity with a slope of 1.0 and a 95% CI of 0.8 to 1.3. Our patients shown at baseline a significantly decreased CI (0.65 versus 0.98, $p < 0.001$) compared with controls. This finding shows that heart rate response in CRF patients is not corresponding to metabolic demands, suggesting that the problem is probably due to autonomic dysfunction secondary to uremia. However, as CI increased significantly by 16% after training, this finding at least indirectly takes into account effects of functional capacity, suggesting that the increased functional capacity produce a greater central command and an increased heart rate response. Then our findings show that there are both factors responsible for chronotropic incompetence in CRF patients: a blunted heart rate response and a low metabolic demand.

Among patients with known or suspected coronary disease, exercise chronotropic incompetence when combined with a measure of exercise capacity as the chronotropic index it is predictive of all-cause mortality, even after considering thallium perfusion defects [20]. Whether chronotropic incompetence could be a risk factor to ESRD remains to be determined, but this is potentially modifiable with exercise training. Control of exercise heart rate involves both sympathetic and parasympathetic input. Patients with heart failure syndrome and CRF have some form of autonomic paresis that could accompany the chronic sympathetic overactivation. Chronic heart failure patients also has an attenuated HR response

to exercise which is due, at least in part, to postsynaptic desensitization of the β -adrenergic receptor pathway [21].

During exercise heart rate increases through a combined effect of sympathetic activation and vagal withdrawal. By contrast, the increased heart rate rapidly declines after cessation of exercise. Although autonomic nerve mechanisms of the rapid heart rate recovery have not been fully understood, several lines of evidence have suggested that vagal reactivation plays an important role. In the Framingham Heart Study, a very rapid HR recovery immediately after exercise was associated with lower risk of coronary heart disease and cardiovascular disease events. Also, heart rate recovery after exercise is delayed in patients with chronic heart failure, but it increases with exercise training [22]. Our results shows that ESRD patients had significantly lower HR recovery compared with normal controls, but HR recovery had no change with training. These observations suggest an underlying reduced parasympathetic activity in HD patients, unchanged by exercise training.

HRV is reduced substantially in chronic haemodialysis patients compared with healthy individuals. This decreased HRV identifies patients at an increased risk of cardiac death, including haemodialysis patients. Our patients had similar impaired HRV measures as described in other studies [23,24]. Recent study [25] report that HRV can be improved by some interventions, such as exercise training and renal transplantation. Deligiannis *et al.* [25], using the triangular method for analysis of HRV found that the mean value of the HRV index increased 31% after exercise training. We could not reproduced this findings, our patients did not increase HRV measures after exercise training. But we used distinct HRV measures. In comparison, despite we had similar peak VO_2 ($24 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) values after exercise training, our patients had at baseline higher peak VO_2 ($20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ versus $17 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$). Since, the lack of change in HRV measures in our patients could be dependent of effects of intensity training.

In summary, this study demonstrates that exercise training in patients with ESRD on HD is associated with improvement in fitness level, improvement on

chronotropic response at exercise without any significantly changing on HRV measures.

REFERENCES

1. Moore GE, Brinker KR, Stray-Gundersen J, Mitchell JH. Determinants of VO₂ peak in patients with end-stage renal disease: on and off dialysis. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25(1):18-23
2. Diesel W, Noakes TD, Swanepoel C, Lambert M. Isokinetic muscle strength predicts maximum exercise tolerance in renal patients on chronic haemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1990;16(2):109-114
3. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A. Controlled trial of physical training in chronic heart failure: exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation* 1992;85:119-31
4. Lavie CJ, Milani RV. Effects of cardiac rehabilitation, exercise training, and weight reduction on exercise capacity, coronary risk factors, behavioral characteristics, and quality of life in obese coronary patients. *Am J Cardiol* 1997;79:397-401
5. Goldberg AP, Geldman EM, Hagberg JM, Gavin JR III, Delmez JA, Carney RM, *et al.* Therapeutic benefits of exercise training for hemodialysis patients. *Kidney Int* 1983;24(S):s303-s309
6. Shalom R, Blumenthal JA, Williams RS, McMurray RG, Dennis VW. Feasibility and benefits of exercise training in patients on maintenance dialysis. *Kidney Int* 1984;25:958-963
7. US Renal Data System: *USRDS 2000 Annual Report*. Bethesda, National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2000

8. Bigger JT, Fleiss JL, Steinmann RC, *et al.*. Frequency domain measures of heart rate variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85:164-171
9. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, *et al.*. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;90:878-883
10. Malik S, Winney RJ, Ewing DJ. Chronic renal failure and cardiovascular autonomic function. *Nephron* 1986; 43:191-195
11. Huikuri HV, Kessler KM, Terracall E, Castellanos A, Linnaluoto MK, Myerburg RJ. Reproducibility and circadian rhythm of heart rate variability in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1990;65:391-393
12. Moreira PR, Barros EG, Silva AM, Moraes R, Ribeiro JP, Plentz RD. Chronotropic incompetence in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(S):400
13. Wilkoff BL, Corey J, Blackburn G. A mathematical model of the cardiac chronotropic response to exercise. *J Electrophysiol* 1989;3:176-180
14. Moraes RS, Ferlin EL, Polanczyk CA, *et al.*. Three-dimensional return map: a new tool for quantification of heart rate variability. *Auton Neurosc* 2000;83:90-99
15. Zabetakis PM, Gleim GW, Pasternak FL, Saraniti A, Nicholas JA, Michelis MF. Long-duration submaximal exercise conditioning in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1982;18:17-22
16. Zavorsky GS. Evidence and possible mechanisms of altered maximum heart rate with endurance training and tapering. *Sports Med* 2000; 29(1):13-26
17. Lo C, Li L, Lo W, *et al.* Benefits of exercise training in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(6):1011-1018

18. Keteyian S, Shepard R, Ehrman J, Fedel F, Glick C, Rhoads K, *et al.* Cardiovascular responses of heart transplant patients to exercise training. *J Appl Physiol* 1991; 70(6):2627-2631
19. Kouidi E, Albani M, Natsis K, *et al.* The effects of exercise training on muscle atrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(3):685-699
20. Lauer MS, Francis GS, Okin PM, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *Jama* 1999;289:524-529
21. Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, Quigg RJ, Creager MA, Marsh JD, *et al.* Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. Role of postsynaptic β -adrenergic desensitization. *Circulation* 1989;80: 314-323
22. Hao SC, Chai A, Kligfield P. Heart rate recovery response to symptom-limited treadmill exercise after cardiac rehabilitation in patients with coronary artery disease with and without recent events. *Am J Cardiol* 2002;90:763-765
23. Fukuta H, Hayano J, Ishihara S, Sakata S, Mukai S, Ohte N, *et al.* Prognostic value of heart rate variability in patients with end-stage renal disease on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:318-325
24. Hayano J, Takahashi H, Toriyama T, Mukai S, Okada A, Sakata S, *et al.* Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in chronic haemodialysis patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1480-1488
25. 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

TABLES

Table 1. Comparisons of selected characteristics between healthy controls and HD patients

Characteristic	Patients (24)	Controls (18)	p
Age,y	46.2±15.2	40.6±15.3	0.2458
Height, m	1.6±0.1	1.7±0.1	0.0250
Weight, kg	66.4±13.9	70.7±13.4	0.3255
Peak VO ₂ (ml· kg ⁻¹ · min ⁻¹)	20.3±6.4	30.6±7.1	0.0001
CI	0.65±0.2	0.98 ±0.2	0.0001
Peak HR (beats/min)	145.8±22.5	169.5±20.8	0.0011
HR recovery (beats/min)	12.4±9.7	20.2±5.2	0.0023
Resting HR (beats/min)	81.0±12.6	86.6±17.0	0.1457
Resting systolic BP	138.9±25.8	125.0±12.2	0.0203
Peak systolic BP	174.4±28.4	167.9±22.3	0.4344
Peak VE STPD (l/min)	32.8±8.8	55.2±19.6	0.0023
VE/VCO ₂	27.2±5.2	22.8±2.6	0.0034
RER	1.09±0.1	1.09±0.1	0.8361

Values are expressed as means ± SD.

CI, chronotropic index; HR, heart rate; BP, blood pressure; VE, minute ventilation; RER, respiratory exchange ratio

Table 2 Clinical parameters at baseline and at follow-up

	Follow-up	Baseline	p
Weight (kg)	66.4±13.9	65.1±14.3	0.0706
BMI	24.7±3.8	24.2±3.9	0.0643
Systolic BP, mmHg	141.9±18.8	136.7±20.1	0.3102
Diastolic BP, mmHg	84.1±11.4	85.6±11.4	0.6458
Haemoglobin, g/dl	9.6±2.4	11.4±2.4	0.0001
Creatinine (mg/dl)	11.6±2.8	11.5±3.2	0.7377
Albumin (g/dl)	4.4±0.4	4.3±0.4	0.6009
Kt/v	1.2±0.2	1.2±0.3	0.9992

Values are expressed as means ± SD.

BMI, body mass index; BP, blood pressure

Table 3 Exercise parameters at baseline and at follow-up

	Baseline	Follow-up	p
Peak VO ₂ (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	20.3±6.4	24.3±7.7	0.0001
Exercise duration (min)	10.0±3.3	11.6±2.6	0.0002
CI	0.65±0.2	0.75±0.2	0.0279
Peak HR (beats/min)	145.8±22.5	153.3±21.9	0.0091
HR recovery (beats/min)	12.4±9.7	12.0±8.4	0.9686
Resting HR (beats/min)	81.0±12.6	86.1±10.9	0.1036
Resting systolic BP	138.9±25.8	138.5±22.8	0.7827
Peak systolic BP	174.4±28.4	167.5±26.9	0.7031
Peak VE STPD (l/min)	32.8±8.8	36.9±10.7	0.0105
VE/VCO ₂	27.2±5.2	25.1±4.1	0.3199
RER	1.09±0.1	1.1±0.1	0.8314

Values are expressed as means ± SD.

CI, Chronotropic index; HR, heart rate; BP, blood pressure; VE, minute ventilation; RER, respiratory exchange ratio

Table 4. Heart rate variability measures at baseline and at post-training

	Baseline	Follow-up	p
Mean NN (ms)	719.0±80.1	705.7±98.3	0.6049
SDNN (ms)	106.1±42.8	105.6±28.1	0,6281
RMSSD	21.2±15.5	17.1±8.4	0.3619
PNN50	5.1±10.2	2.7±4.2	0.6250
P ₁	59.1±7.1	57.6±14.3	0,2694
P ₂	68.8±1.2	58.9±20.0	0.3107
P ₃	85.4±32.6	98.6±35.0	0.5286
MN	362.9±214.8	375.6±279.9	0.9867
HF power [ln(ms ²)]	3.77±1.36	3.70±1.0	0.8912
LF power [ln(ms ²)]	4.77±1.3	5.2±0.9	0.4950
VLFpower [ln(ms ²)]	5.9±1.1	6.1±0.5	0.4913
LF/HF	4.0±2.6	4.9±2.4	0.2580

Data represent mean ± SD. ln, logarithmic transformation of power spectral measures

ARTIGO

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO NA RESPOSTA CRONOTRÓPICA E NA
DISFUNÇÃO AUTONÔMICA DE PACIENTES EM HEMODIÁLISE**

Efeitos do treinamento físico na resposta cronotrópica e na disfunção autonômica de pacientes em hemodiálise

**Paulo R Moreira¹, Antonio M. Silva², Rodrigo D. Plentz², Ruy S. Moraes³,
Jorge P. Ribeiro³, Elvino G. Barros⁴**

¹Aluno do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas:Nefrologia
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Brasil.

²Departamento de Fisioterapia, Universidade de Cruz Alta , Cruz Alta, Brasil

³Serviço de Cardiologia, Departamento de Medicina, Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil.

⁴Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas:Nefrologia,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Brasil.

Departamento de Fisioterapia, Universidade de Cruz Alta , Cruz Alta, Brasil

Endereço para correspondência:

Dr Paulo Ricardo Moreira

Clínica Renal Santa Lúcia

Hospital Santa Lúcia

CEP: 98025-220, Cruz Alta, RS, Brazil

Telephone: (+ 55 55) 3322 6900

Fax: (+ 55 55) 3322 7959

Email: pmoreira@comnet.com.br

Resumo

Introdução. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em repouso e a resposta cronotrópica diminuída ao exercício são fatores preditivos independentes de morte em várias populações, incluindo os pacientes com insuficiência renal crônica terminal (IRC). O treinamento físico aumenta a VFC em populações saudáveis e em pacientes cardíacos. Há uma ausência de informações na literatura sobre os seus efeitos em pacientes com IRC em programa de hemodiálise (HD).

Métodos: Nós estudamos prospectivamente 24 pacientes (idade $46,2 \pm 15,2$ anos) que submeteram-se a um teste ergoespirométrico em esteira, limitado por sintomas. A resposta cronotrópica foi registrada e um Índice Cronotrópico (IC) foi calculado. Um registro eletrocardiográfico de 24 horas foi realizado para avaliação da VFC e estudo da modulação autonômica. Os pacientes foram reavaliados após um programa de treinamento físico com duração média de 10 meses.

Resultados: O programa de treinamento físico foi associado com uma melhora significativa da capacidade aeróbica, assim avaliada pelo consumo máximo de oxigênio (19 %; $p < 0,001$) ($20,3$ a $24,3$ $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$). O IC também aumentou significativamente (13%; $p < 0,05$). A frequência cardíaca máxima ($\text{FC}_{\text{máx}}$) aumentou em 5% após o treinamento físico. A recuperação da frequência cardíaca (FC_{rec}) pós exercício foi significativamente menor do que os controles saudáveis, mas não alterou-se com o treinamento. Nós encontramos uma correlação significativa ($r=0,51$, $p < 0,05$) entre o IC e o VO_2 e entre o IC e o componente de baixa frequência da análise espectral (LF) ($r=0,61$, $p < 0,01$) na avaliação inicial sem alteração com o treinamento. Nós não encontramos alterações nas medidas da VFC após o treinamento físico.

Conclusões: O treinamento físico está associado com uma melhora da capacidade aeróbica, melhora na resposta cronotrópica, sem alteração nas medidas de VFC em pacientes em hemodiálise

Palavras chaves: exercício, hemodiálise, variabilidade da frequência cardíaca, resposta cronotrópica

INTRODUÇÃO

Os pacientes com IRC demonstram uma tolerância aos exercícios físicos diminuída atribuída a anemia, função cardiovascular central diminuída e uma reduzida capacidade de extração do oxigênio muscular [1,2]. Muitos estudos [3-6] tem descrito os numerosos benefícios da reabilitação e de um programa de treinamento físico em pacientes com doença cardíaca coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, e IRC. Os pacientes que seguem um programa de treinamento mostram melhora na sua capacidade de exercícios, além de melhora de fatores clínicos e psicológicos. Soma-se a isto, a marcada redução nas causas maiores de morbidade e mortalidade cardíaca, incluindo a mortalidade por todas as causas. Além do que, as complicações cardiovasculares são a principal causa de morte de pacientes com IRC [7]. A doença cardíaca é responsável por 40% de todas as mortes nas unidades de HD nos Estados Unidos e pelo menos de 30% na Europa [7]. Um número de mecanismos tem sido proposto para explicar este excesso de mortalidade, incluindo hipertensão arterial, rigidez arterial e disfunção autonômica cardiovascular. Distúrbios do controle autonômica do coração tem sido descritos em pacientes no pós infarto do miocárdio, assim como no diabetes mellitus e polineuropatia alcoólica crônica [8,9]. A disfunção autonômica é bastante descrita em pacientes com IRC [10]. A VFC tem sido recentemente referida como uma ferramenta útil, com suficiente reprodutibilidade, para avaliar a modulação autonômica cardíaca [11]. A diminuição das medidas da VFC, especialmente aquela que refletem a variabilidade de longo espectro, tem sido descrita como tendo um valor preditivo de mortalidade e de doença arterial coronariana em pacientes em HD. Também, uma resposta da frequência cardíaca ao exercício atenuada, conhecida como incompetência cronotrópica, tem sido demonstrada ter valor preditivo de morte súbita e de doença cardíaca coronariana. Em um trabalho anterior nós demonstramos que pacientes em hemodiálise tem uma resposta de frequência cardíaca bloqueada ao exercício [12].

Os objetivos deste estudo, portanto, foram investigar a influência do treinamento físico na resposta cronotrópica e na disfunção autonômica.

PACIENTES E MÉTODOS

População em estudo

Um total de 160 pacientes de 2 unidades associadas de hemodiálise foram convidados a participar de um programa de treinamento físico de aproximadamente 1 ano. Cinquenta e um pacientes foram recrutados para o estudo. Vinte e quatro pacientes (15 homens e 9 mulheres) terminaram o estudo. Seu tempo médio em HD foi de $52,9 \pm 56,5$ meses e eles estiveram em programa de treinamento físico por $9,1 \pm 3,3$ meses. O critério de entrada foi estar em programa de HD por no mínimo 3 meses, idade superior a 18 anos, ausência de história de diabetes mellitus e cardiopatia sintomática, habilidade para realizar com segurança e reprodutibilidade o teste de esforço em esteira e estar em uso de eritropoetina, mantendo níveis constantes de hematócrito. Pacientes em uso de beta-bloqueadores foram excluídos. Como grupo controle da resposta cronotrópica foi utilizado um grupo de 18 adultos saudáveis. O protocolo de estudo foi aprovado pelo comite de ética e consentimento informado foi obtido de cada paciente após descrição detalhada de todos os procedimentos.

Teste de esforço

O teste de esforço em esteira foi limitado por sintomas, utilizando-se o protocolo descrito por Wilkoff *et al.* [13], Protocolo de Exercício de Avaliação da Resposta Cronotrópica e registrado em um sistema cardiopulmonar chamado Ergo PC, sendo os gases respiratórios analisados através do sistema Teem 100-Aerosport Inc., USA. Medidas de consumo de oxigênio (VO_2), produção de dióxido de carbono (VCO_2), frequência cardíaca, ventilação minuto (VE), pressão expirada de CO_2 ($PETCO_2$), pressão expirada de O_2 ($PETO_2$), e frequência respiratória foram medidas após o estado de equilíbrio no repouso e a cada 20 segundos durante o exercício. Também, durante cada estágio do exercício, os sintomas, ritmo cardíaco, pressão sangüínea (por esfigmomanometria indireta), e registros do segmento ST foram prospectivamente coletados. Os pacientes foram encorajados a exercitar-se até obter-se um quociente respiratório (ie, VCO_2/VO_2) $> 1,09$.

Resposta da frequência cardíaca ao exercício

Wilkoff *et al.*[8] descreveram um método para avaliar a resposta da frequência cardíaca ao exercício que utiliza a relação linear entre a frequência cardíaca ao exercício e o esforço metabólico. Utilizando-se a frequência cardíaca máxima predita (MPHR) como descrita pelo Colégio Americano de Medicina do Esporte ($220 - \text{idade}$), a frequência cardíaca de reserva (HRR) é definida como a diferença entre a MPHR e a frequência cardíaca de repouso. Reserva metabólica (MR) é definida como a diferença entre a carga máxima de trabalho obtida e a carga de trabalho em repouso medida expressa em equivalentes metabólicos (METS). Normalmente, o consumo de oxigênio em repouso é $3,5 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, ou 1 equivalente metabólico (MET). Assim que o exercício progride a HRR e a MR, são utilizadas. Portanto, durante qualquer estágio de exercício, a porcentagem da MR utilizada pode ser expressa como:

$$\%MR \text{ utilizada} = [(\text{METS}_{\text{estágio}} - \text{METS}_{\text{repouso}}) / (\text{METS}_{\text{pico}} - \text{METS}_{\text{repouso}})] \times 100$$

De um modo semelhante, a porcentagem da HRR utilizada em qualquer estágio de exercício é :

$$\% \text{ HRR utilizada} = [(HR_{\text{estágio}} - HR_{\text{repouso}}) / (MPHR - HR_{\text{repouso}})] \times 100$$

Os dados foram plotados como o percentual de HRR versus percentual MR ao repouso, ao final de cada estágio e ao término do exercício durante o protocolo CAEP. A reta de regressão linear foi calculada e a inclinação foi chamada de Índice Cronotrópico (IC).

Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca

Os pacientes realizaram uma monitorização cardíaca ambulatorial de 24 horas com um gravador portátil de Holter (DMS-420, Dynacord, USA) entre as sessões de hemodiálise enquanto realizando suas atividades habituais. Os registros foram analisados por um de nós (RM) em um scanner Del Mar 750^A (Del Mar Avionics, Irvine, Califórnia) com uma técnica semi-automática. Este sistema permite a detecção de batimentos normais, artefatos e extrassístoles, evidenciando uma série de intervalos R-R normais (NN), com uma resolução de 2,4 milissegundos. Complexos QRS normais e arritmias foram diagnosticados por um dos autores (RSM). Os traçados eletrocardiográficos digitalizados foram

transferidos do scanner Delmar Avionics para o microcomputador para análise da variabilidade da frequência cardíaca. Uma medida comum e útil da variabilidade RR é o desvio padrão dos intervalos NN em um período de 24-horas (SDNN). Para a obtenção da análise da VFC no domínio da frequência, a análise da potência espectral foi estimada pela técnica do modelo autorregressivo, estimando-se um componente de frequência muito baixa (VLF) na faixa $< 0,06$ Hz, componente de baixa frequência (LF) entre $0,06-0,15$ Hz e componente de alta frequência (HF) entre $0,15-0,4$ Hz. O componente na faixa HF correlaciona-se com o tônus vagal, sendo assim este componente da variabilidade espectral um marcador da atividade parassimpática eferente. O componente da faixa LF é relacionado a regulação baroreceptora incluindo contribuições tanto do sistema nervoso autônomo simpático como parassimpático. Finalmente, o componente da faixa VLF, tem sido relacionado a termoregulação e com a atividade vasomotora associada a fatores endoteliais. A relação LF/HF tem sido considerada como um índice do balanço simpatovagal [8].

Os mapas de retorno tridimensionais foram construídos plotando RR_n contra $[(RR_{n+1})-(RR_n)]$ contra o número de contagens. Todos os intervalos RR normais que ocorreram durante o período de tempo analisado são plotados no eixo X, contra a diferença entre intervalos RR adjacentes, no eixo Y, com uma resolução de 7,2 milissegundos. Sempre que ocorreu sobreposição de pontos, o número de pontos sobrepostos foi expresso no eixo Z, normalizado pela densidade máxima de pontos. Foi desenvolvido um conjunto de índices para quantificar as imagens tridimensionais, denominados de P_1 , P_2 , P_3 e MN. P_1 é inversamente proporcional à inclinação entre 10% e 90% da máxima densidade de pontos, calculada no plano que intercepta a distribuição na sua máxima concentração de pontos, perpendicular a RR_n . P_1 foi expresso como o produto de 100 menos o dobro da inclinação. Para calcular P_2 e P_3 , as imagens tridimensionais foram representadas em 10 curvas de nível igualmente espaçadas, entre a máxima concentração de pontos e a mínima densidade de 10 contagens, que define o contorno externo das curvas de nível. P_2 é o máximo comprimento

longitudinal e P_3 a máxima largura transversal. MN é um índice geral calculado pelo produto de $P_1 \cdot P_2 \cdot P_3 \cdot 10^{-3}$ [14].

Programa de treinamento físico

Após a avaliação inicial, os pacientes iniciaram um programa de reabilitação física de no mínimo 6 meses, consistindo de 3 sessões por semana, em dias que não tivessem sessões de hemodiálise. Cada sessão consistia de aproximadamente de 10 minutos de aquecimento, incluindo-se alongamentos e exercícios calistênicos, seguidos de 30 a 40 minutos de exercícios aeróbicos (caminhadas e bicicleta ergométrica), exercícios isométricos leves e aproximadamente 10 minutos de exercícios de alongamento finais. A intensidade de exercício foi prescrita individualmente de modo que a frequência cardíaca se mantivesse ao redor de 70% a 85% da $FC_{máx}$ e abaixo do limiar anaeróbico determinado pelo teste ergoespirométrico inicial. Cada prescrição de exercício foi periodicamente reajustada para permitir um aumento gradual no desempenho físico.

Análise Estatística

As comparações entre as variáveis contínuas dos pacientes pré e pós-teste foram realizadas utilizando-se o teste t Student pareado para variáveis normalmente distribuídas. As comparações entre as variáveis dos pacientes e dos controles foram realizadas utilizando-se o teste t Student não-pareado. As correlações entre o IC e as medidas de VFC foram testadas através do teste de correlação de Pearson. Os cálculos estatísticos foram realizados utilizando-se o software Microsoft Excel e o pacote estatístico Statistic. Os dados foram descritos como média \pm desvio padrão. Um valor de $P < 0,05$ foi considerado significativo.

RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta os dados do teste ergoespirométrico ao início do estudo, comparando os resultados dos pacientes com o grupo controle sadio. Os resultados dos controles foram significativamente mais altos do que os pacientes apesar de apresentarem praticamente a mesma faixa etária, apresentando valores de VO_2 pico, IC, $FC_{máx}$ e FC_{rec} significativamente maiores do que os obtidos pelos pacientes. O grupo controle também apresentou pressão arterial sistólica significativamente inferior do que aquele dos pacientes. Durante o teste de esforço os valores de VE STPD pico foram significativamente maiores entre os controles sadios do que no grupo dos pacientes, e os valores de VE/VCO_2 foram significativamente mais baixos no grupo dos pacientes.

A Tabela 2 apresenta alguns dados clínicos dos pacientes na fase pré e pós treinamento. Houve uma pequena, mas não significativa diminuição do peso corporal e do IMC após o treinamento. A concentração média de hemoglobina apresentou um pequeno (19%), mas significativo aumento no pós treinamento. O programa de treinamento não apresentou alteração na pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, creatinina, albumina e Kt/v .

A Tabela 3 demonstra os dados do teste de esforço dos pacientes, no pré e pós treinamento. A capacidade física, medida como VO_2 pico e tempo de duração do teste de esforço, aumentou significativamente (19,8% e 16%, respectivamente) após o programa de treinamento, assim como o IC aumentou em 16,0%. O IC apresentou uma correlação significativa com o VO_2 pico tanto no pré como no pós treinamento ($r=0,69$, $p=0,0002$ e $r=0,67$, $p=0,0003$, respectivamente). A concentração média de hemoglobina não apresentou uma correlação significativa com o VO_2 pico tanto no pré quanto no pós treinamento. Surpreendentemente, a FC máxima aumentou significativamente (5,1%) com o programa de treinamento. A VE aumentou significativamente (12,3%) após o treinamento e mostrou uma correlação significativa com o VO_2 tanto no pré quanto no pós treinamento ($r = 0,58$, $p = 0,0030$ e $r = 0,65$, $p = 0,0008$, respectivamente).

A Tabela 4 apresenta as medidas da VFC no pré e pós treinamento. Nós encontramos uma correlação significativa entre o IC e o VO_2 ($r=0,4$, $p < 0,05$) e entre o IC e o LFI_n ($r=0,61$, $p < 0,01$) na avaliação pré treinamento. Na fase pós treinamento a correlação entre o IC e o VO_2 foi de $r=0,51$, $p < 0,05$, entretanto não houve correlação significativa entre IC e o LFI_n ($r=0,10$). Não ocorreram alterações significativas nas medidas da VFC entre o pré e pós treinamento.

DISCUSSÃO

Os achados mais relevantes do presente estudo foram, primeiro, a capacidade de exercício de nossos pacientes melhorou significativamente após o programa de treinamento, tendo o VO_2 pico aumentado em 19%. Segundo, o IC estava reduzido na avaliação pré-treinamento comparada com os indivíduos normais, melhorando significativamente com o treinamento físico. Finalmente, as medidas de VFC, que estavam reduzidas na avaliação pré-treinamento, não se modificaram após o programa de treinamento físico.

Pacientes em HD tem uma diminuição importante da tolerância aos exercícios. Esta diminuição parece estar relacionada a dupla contribuição da diminuição da função cardiorespiratória e da diminuição da força muscular. O VO_2 pico médio de $20,3 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ obtido na avaliação pré-treinamento basal nesta série é consistente com vários relatos anteriores realizados em pacientes com IRC [1,2]. Os programa de treinamento físico tem sido úteis na modificação da morbidade de pacientes em HD, causando benefícios fisiológicos, metabólicos e psicológicos. A magnitude das alterações tem variado de 14% a 48% da tolerância aos exercícios e/ou no VO_2 pico em pacientes com IRC [5,6,15]. Em nosso estudo, os pacientes terminaram o programa de treinamento com um VO_2 pico de $24,3 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, correspondendo a um aumento do VO_2 de 19%. Nossos pacientes apresentaram um aumento na concentração de hemoglobina de 19%, apesar do fato de não ter havido modificações no protocolo de eritropoietina. Um estudo pioneiro [5], relatou uma melhora de 25% no hematócrito após 8 meses de treinamento aeróbico. É provável que períodos prolongados de treinamento sejam necessários para alterar significativamente o hematócrito. Em nosso estudo, não encontramos correlação entre a concentração de hemoglobina e o VO_2 pico. Não há consenso na literatura entre as relações das concentrações de hematócrito ou hemoglobina e capacidade física. A maioria dos estudos relatou um aumento no consumo máximo de oxigênio, com o efeito de modificar os níveis de hemoglobina, mas outros foram incapazes de demonstrar alguma correlação entre o hematócrito e VO_2 .

Fisiologistas do exercício, treinadores e atletas tem tradicionalmente utilizado a FC para monitorar a intensidade do treinamento durante o exercício. Embora, o consenso geral é que a FC pico não é afetada pelo condicionamento físico, existem evidências sugerindo que o processo de condicionamento/descondicionamento pode aumentar a FC de pico de 3 a 7 % [16]. Uma inibição da resposta da frequência cardíaca ao exercício em pacientes em HD, é bem conhecida [1]. Portanto, a FC pico não é um indicador útil de esforço máximo nestes pacientes. Este achado, tem sido atribuído aos efeitos da uremia na função autonômica ou limitação precoce da capacidade física causada por fatores não cardíacos. Surpreendentemente, em nosso estudo a FC pico aumentou com o treinamento. Achado similar foi descrito por Lo *et al.* [17] avaliando pacientes em programa de CAPD após um programa de treinamento físico. Estes autores encontraram um aumento na FC pico de 77% para 83% do valor máximo predito para a idade. Da mesma forma, pacientes após um transplante cardíaco submetidos a um programa de treinamento físico apresentaram um aumento do consumo máximo de O_2 e da FC de pico [18]. Desde que, não encontramos alguma alteração autonômica após o treinamento, podemos excluir este fator como responsável pelo aumento da FC pós-treinamento. Um viés para o aumento da FC poderia ter sido a ocorrência de uma intensidade de esforço maior durante o teste de esforço pós-treinamento. Entretanto, obtivemos praticamente o mesmo valor do quociente respiratório (1,09) em ambas as avaliações, consistente com a obtenção de uma esforço físico que preenche critérios de máxima intensidade.

Tem sido proposto que o metabolismo muscular e as anormalidades morfológicas são os fatores mais importantes para justificar a baixa capacidade de trabalho físico dos pacientes com IRC [2]. Diesel *et al.*[2] sugerem que as anormalidades da função contrátil muscular produzem uma demanda baixa na captação de oxigênio e na função cardiovascular central; portanto, a frequência cardíaca, a taxa de ventilação e as concentrações de lactato sanguíneas estão baixas no exercício máximo destes pacientes. Nossos resultados são consistentes com estes achados desde que obtivemos um aumento significativo no VO_2

máximo, duração do exercício, FC máxima e VE máxima com o treinamento. Koudi *et al.* [19] relataram que um programa de treinamento de 6 meses, principalmente de tipo aeróbico, resultou em um aumento significativo da capacidade de exercício e de força muscular em pacientes de HD. Apesar do fato, de não termos medido força muscular em nosso trabalho, o treinamento aeróbico que nossos pacientes realizaram pode ter produzido melhora tanto da capacidade física quanto da força muscular. Portanto, podemos sugerir que a miopatia urêmica impede os pacientes de alcançar a FC máxima durante o teste de esforço e após um programa de treinamento físico efetivo, há um aumento paralelo na força muscular e na capacidade aeróbica que permite o aumento da resposta da frequência cardíaca.

A limitação funcional dos pacientes com IRC pode estar relacionada com a incapacidade destes pacientes de aumentar a FC de acordo com as necessidades metabólicas, fenômeno conhecido como incompetência cronotrópica. Wilkoff *et al.*[13] desenvolveram um método para descrever a resposta da FC ao exercício que leva em conta a relação linear existente entre a FC durante o exercício e o esforço metabólico. Em adultos saudáveis, a FC normal varia durante o exercício, do valor de repouso até a FC máxima predita para a idade, como uma função da intensidade do esforço com uma reta de inclinação 1,0 e um intervalo de confiança de 95% de 0,8 a 1,3 [13]. Nossos pacientes mostraram na avaliação pré-treinamento um IC (0,65 versus 0,98, $p < 0.001$) significativamente diminuído quando comparado ao grupo controle saudável. Este achado pode demonstrar que a resposta da frequência cardíaca em pacientes com IRC não corresponde as necessidades metabólicas, sugerindo que provavelmente a disfunção autonômica secundária a uremia impede o aumento da FC. Entretanto, como o IC aumenta significativamente em 16% após o treinamento, este achado no mínimo indiretamente leva em conta os efeitos da capacidade funcional, sugerindo que tal aumento produz um maior efeito na função cardiovascular central e um aumento na resposta da frequência cardíaca. Portanto, nossos achados sugerem que há pelo menos dois fatores responsáveis pela incompetência cronotrópica em pacientes com IRC: uma resposta FC inibida e uma baixa demanda metabólica.

Entre pacientes com doença coronariana, a incompetência cronotrópica quando combinada com uma medida de capacidade física como o índice cronotrópico é preditiva de mortalidade por todas as causas, mesmo após levar em consideração os defeitos de perfusão evidenciados por talio [20]. Se a incompetência cronotrópica possa ser um fator de risco para pacientes com IRC, isto deve ser determinado, mas é um fator potencialmente modificável com o treinamento físico. O controle da FC ao exercício envolve uma influência tanto simpática quanto parassimpática. Pacientes com insuficiência cardíaca apresentam alguma forma de paresia autonômica que pode acompanhar-se de um crônico excesso de estímulo simpático. Pacientes com insuficiência cardíaca também apresentam uma resposta de FC atenuada ao exercício que é devida, pelo menos em parte, a uma dessensibilização pós-sináptica do receptor β -adrenérgico [21].

Durante o exercício a FC aumenta através de um efeito combinado do bloqueio parassimpático e da ativação simpática. Por outro lado, a FC aumentada, diminui rapidamente após a interrupção do exercício. Embora, os mecanismos autonômicos da rápida recuperação da FC não tenham sido bem compreendidos, várias linhas de evidência sugerem que a reativação vagal desempenha um papel importante. No Estudo Cardíaco de Framingham [22], uma rápida recuperação da FC imediatamente após o exercício, foi associada com baixo risco de doença cardíaca coronariana e eventos cardiovasculares. Embora, a recuperação da FC após o exercício esteja diminuída em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, aumenta com um programa de treinamento físico [22]. Nossos resultados mostram que pacientes com IRC, apresentam um FC de recuperação significativamente menor do que os indivíduos controles saudáveis, mas não obtivemos uma melhora da FC recuperação com o programa de treinamento físico. Estas observações sugerem que há uma atividade parassimpática subjacente reduzida em pacientes de HD, não modificada pelo treinamento físico.

A VFC está substancialmente reduzida em pacientes de HD quando comparada com indivíduos saudáveis. Esta diminuição da VFC identifica os pacientes com alto risco de morte cardíaca, incluindo pacientes de HD. Os nossos

pacientes apresentam valores similares de medidas de VFC descritas em outros estudos [23,24]. Um estudo recente [25] relatou que a VFC pode ser melhorada com algumas intervenções, tais como exercício físico ou transplante renal. Deligiannis *et al.* [25], utilizando o método triangular para análise da VFC encontraram um aumento do índice de VFC de 31% após um programa de exercício. Nós não pudemos reproduzir estes achados, já que nossos pacientes não evidenciaram aumento nas medidas de VFC após o treinamento. Entretanto, cabe salientar que utilizamos uma técnica de avaliação da VFC distinta. Por outro lado, após o programa de treinamento físico, obtivemos resultados similares de VO_2 pico ($24 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), mesmo que, nossos pacientes apresentassem na avaliação pré-treinamento um valor mais alto de VO_2 pico ($20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ versus $17 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$). Portanto, a ausência de alterações das medidas da VFC pode ser dependente dos efeitos da intensidade do treinamento.

Em resumo, este estudo demonstra que o treinamento físico em pacientes com IRC em HD, está associado com uma melhora do nível de aptidão física, além de uma melhora na resposta cronotrópica ao exercício, sem modificação significativa das medidas de VFC.

REFERÊNCIAS

1. Moore GE, Brinker KR, Stray-Gundersen J, Mitchell JH. Determinants of VO₂ peak in patients with end-stage renal disease: on and off dialysis. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25(1):18-23
2. Diesel W, Noakes TD, Swanepoel C, Lambert M. Isokinetic muscle strength predicts maximum exercise tolerance in renal patients on chronic haemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1990;16(2):109-114
3. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A. Controlled trial of physical training in chronic heart failure: exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation* 1992; 85:119-31
4. Lavie CJ, Milani RV. Effects of cardiac rehabilitation, exercise training, and weight reduction on exercise capacity, coronary risk factors, behavioral characteristics, and quality of life in obese coronary patients. *Am J Cardiol* 1997;79:397-401
5. Goldberg AP, Geldman EM, Hagberg JM, Gavin JR III, Delmez JA, Carney RM, *et al.* Therapeutic benefits of exercise training for hemodialysis patients. *Kidney Int* 1983;24(S):s303-s309
6. Shalom R, Blumenthal JÁ, Williams RS, McMurray RG, Dennis VW. Feasibility and benefits of exercise training in patients on maintenance dialysis. *Kidney Int* 1984;25:958-963
7. US Renal Data System: USRDS 2000 Annual Report. Bethesda, National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases,2000
8. Bigger JT, Fleiss JL, Steinmann RC, *et al.* Frequency domain measures of heart rate variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85:164-171

9. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, *et al.* Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;90:878-883
10. Malik S, Winney RJ, Ewing DJ. Chronic renal failure and cardiovascular autonomic function. *Nephron* 1986; 43:191-195
11. Huikuri HV, Kessler KM, Terracall E, Castellanos A, Linnaluoto MK, Myerburg RJ. Reproducibility and circadian rhythm of heart rate variability in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1990;65:391-393
12. Moreira PR, Barros EG, Silva AM, Moraes R, Ribeiro JP, Plentz RD. Chronotropic incompetence in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(S):400
13. Wilkoff BL, Corey J, Blackburn G. A mathematical model of the cardiac chronotropic response to exercise. *J Electrophysiol* 1989;3:176-180
14. Moraes RS, Ferlin EL, Polanczyk CA, *et al.* Three-dimensional return map: a new tool for quantification of heart rate variability. *Auton Neurosc* 2000;83:90-99
15. Zabetakis PM, Gleim GW, Pasternak FL, Saraniti A, Nicholas JA, Michelis MF. Long-duration submaximal exercise conditioning in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1982;18:17-22
16. Zavorsky GS. Evidence and possible mechanisms of altered maximum heart rate with endurance training and tapering. *Sports Med* 2000; 29(1):13-26
17. Lo C, Li L, Lo W, *et al.* Benefits of exercise training in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1998;32(6):1011-1018
18. Keteyian S, Shepard R, Ehrman J, Fedel F, Glick C, Rhoads K, *et al.* Cardiovascular responses of heart transplant patients to exercise training. *J Appl Physiol* 1991; 70(6):2627-2631
19. Kouidi E, Albani M, Natsis K, *et al.* The effects of exercise training on muscle atrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(3):685-699

20. Lauer MS, Francis GS, Okin PM, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *Jama* 1999;289:524-529
21. Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, Quigg RJ, Creager MA, Marsh JD, et al. Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. Role of postsynaptic β -adrenergic desensitization. *Circulation* 1989;80:314-323
22. Hao SC, Chai A, Kligfield P. Heart rate recovery response to symptom-limited treadmill exercise after cardiac rehabilitation in patients with coronary artery disease with and without recent events. *Am J Cardiol* 2002;90:763-765
23. Fukuta H, Hayano J, Ishihara S, Sakata S, Mukai S, Ohte N, et al. Prognostic value of heart rate variability in patients with end-stage renal disease on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:318-325
24. Hayano J, Takahashi H, Toriyama T, Mukai S, Okada A, Sakata S, et al. Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in chronic haemodialysis patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1480-1488
25. 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

TABELAS

Tabela 1. Comparações de características selecionadas entre os pacientes e os controles saudáveis

Características	Pacientes (24)	CONTROLES (18)	p
Idade, anos	46,2±15,2	40,6±15,3	0,2458
Altura, m	1,6±0,1	1,7±0,1	0,0250
Peso, kg	66,4±13,9	70,7±13,4	0,3255
VO ₂ pico (ml·kg ⁻¹ ·Min ⁻¹)	20,3±6,4	30,6±7,1	0,0001
IC	0,65±0,2	0,98 ±0,2	0,0001
FC pico (bpm)	145,8±22,5	169,5±20,8	0,0011
FC recuperação (bpm)	12,4±9,7	20,2±5,2	0,0023
FC repouso (bpm)	81,0±12,6	86,6±17,0	0,1457
PAS repouso (mm/Hg)	138,9±25,8	125,0±12,2	0,0203
PAS pico (mm/Hg)	174,4±28,4	167,9±22,3	0,4344
VE pico STPD (l/min)	32,8±8,8	55,2±19,6	0,0023
VE/VCO ₂	27,2±5,2	22,8±2,6	0,0034
R	1,09±0,1	1,09±0,1	0,8361

Valores estão expressos como média ± DP.

IC, índice cronotrópico; FC, frequência cardíaca; PAS, pressão arterial sistólica; VE, ventilação minuto; R, quociente respiratório

Tabela 2. Dados clínicos na avaliação pré e pós treinamento

	pré	pós	P
Peso (kg)	66,4±13,9	65,1±14,3	0,0706
IMC	24,7±3,8	24,2±3,9	0,0643
PA sistólica, mmHg	141,9±18,8	136,7±20,1	0,3102
PA diastólica, mmHg	84,1±11,4	85,6±11,4	0,6458
Hemoglobina, g/dl	9,6±2,4	11,4±2,4	0,0001
Creatinina (mg/dl)	11,6±2,8	11,5±3,2	0,7377
Albumina (g/dl)	4,4±0,4	4,3±0,4	0,6009
Kt/v	1,2±0,2	1,2±0,3	0,9992

Valores estão expressos como média ± DP.

IMC, índice de massa corporal; PA, pressão arterial

Tabela 3. Dados do teste de esforço na avaliação pré e pós-treinamento

	pré	pós	P
VO ₂ pico(ml· kg ⁻¹ · min ⁻¹)	20,3±6,4	24,3±7,7	0,0001
Tempo do teste (min)	10,0±3,3	11,6±2,6	0,0002
IC	0,65±0,2	0,75±0,2	0,0279
FC pico (bpm)	145,8±22,5	153,3±21,9	0,0091
FC recuperação (bpm)	12,4±9,7	12,0±8,4	0,9686
FC repouso (bpm)	81,0±12,6	86,1±10,9	0,1036
PA sistólica repouso	138,9±25,8	138,5±22,8	0,7827
PA sistólica pico	174,4±28,4	167,5±26,9	0,7031
VE pico STPD (l/min)	32,8±8,8	36,9±10,7	0,0105
VE/VCO ₂	27,2±5,2	25,1±4,1	0,3199
R	1,09±0,1	1,1±0,1	0,8314

Valores estão expressos como média ± DP.

IC, índice cronotrópico; FC, frequência cardíaca; PA, pressão arterial; VE, ventilação minuto; R, quociente respiratório

Tabela 4. Medidas da variabilidade da frequência cardíaca pré e pós-treinamento

	pré	pós	p
NN médio (ms)	719,0±80,1	705,7±98,3	0,6049
SDNN (ms)	106,1±42,8	105,6±28,1	0,6281
RMSSD	21,2±15,5	17,1±8,4	0,3619
PNN50	5,1±10,2	2,7±4,2	0,6250
P ₁	59,1±7,1	57,6±14,3	0,2694
P ₂	68,8±1,2	58,9±20,0	0,3107
P ₃	85,4±32,6	98,6±35,0	0,5286
MN	362,9±214,8	375,6±279,9	0,9867
HF [ln(ms ²)]	3,77±1,36	3,70±1,0	0,8912
LF [ln(ms ²)]	4,77±1,3	5,2±0,9	0,4950
VLF [ln(ms ²)]	5,9±1,1	6,1±0,5	0,4913
LF/HF	4,0±2,6	4,9±2,4	0,2580

Dados apresentados como média ± DP. ln, transformação logarítmica das medidas de análise espectral

ARTIGO

**IMPAIRED CHRONOTROPIC RESPONSE TO EXERCISE IN PATIENTS ON
CHRONIC HAEMODIALYSIS**

Impaired chronotropic response to exercise in patients on chronic haemodialysis

KEYWORDS: exercise, haemodialysis, heart rate variability, chronotropic response

SUBJECT: END-STAGE RENAL DISEASE

Paulo R Moreira¹, Antonio M. Silva¹, Rodrigo D. Plentz¹, Ruy S. Moraes², Jorge P. Ribeiro², Elvino G. Barros³

¹Department of Physical Therapy, Cruz Alta University

²Division of Cardiology, Department of Medicine, Rio Grande do Sul Federal University, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

³Division of Nephrology, Department of Medicine, Rio Grande do Sul Federal University, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

Correspondence to:

Dr Paulo Ricardo Moreira

Clínica Renal Santa Lúcia

Hospital Santa Lúcia

CEP: 98025-220, Cruz Alta, RS, Brazil

Telephone: (+ 55 55) 3322 6900

Fax: (+ 55 55) 3322 7959

Email: pmoreira@comnet.com.br

ABSTRACT

Background. Exercise chronotropic incompetence has been known to occur in patients on haemodialysis. This could be a factor involved on low exercise capacity found in these patients. This attenuated heart rate response to exercise could be related to low intensity of effort or some form of autonomic paresis.

Methods. We have studied 51 stable haemodialysis patients, who underwent symptom-limited metabolic stress test performed according to the Chronotropic Assessment Exercise Protocol (CAEP) and recorded on a cardiopulmonary system, to examine heart rate response according to metabolic requirements. The chronotropic index (CI) was calculated while peak VO_2 were directly measured. Ambulatory electrocardiogram was recorded for 24 hours to evaluate heart rate variability and cardiac autonomic modulation. For comparative purposes, a group of 18 healthy controls underwent metabolic test as well.

Results. The median value of CI were 0.6 ± 0.2 significantly lower than controls ($CI\ 0.97 \pm 0.15$). Thirty five percent of the patients had normal CI ($CI > 0.66$), and 65 % had an abnormal CI ($CI < 0.66$). The low frequency (LF) power and P_2 index were significantly higher in normal CI patients than abnormal CI patients. Peak VO_2 was found to have at least a moderate correlation with CI ($r = 0.62$) and CI was found to have a moderate correlation with LF ($r = 0.57$), a more modest correlation with P_2 ($r = 0.33$) and a very weak correlation with MN ($r = 0.27$).

Conclusions. Compared with healthy controls, haemodialysis patients had markedly abnormal chronotropic responses to exercise probably associated with autonomic dysfunction.

Keywords: haemodialysis, heart rate, exercise, autonomic dysfunction

INTRODUCTION

Patients with end-stage renal disease (ESRD) show limited exercise tolerance attributed to anemia, impaired central cardiovascular function and a reduced capacity for skeletal muscle oxygen extraction [1,2]. A reduced peak heart rate response to exercise in patients on dialysis is well known [3,4]. But, Diesel et al [2] suggest that abnormalities in skeletal muscle contractile function in patients with ESRD could place low demands on oxygen uptake and on central cardiovascular function; hence, heart rate, ventilation rate, and more importantly, blood lactate concentrations, are low at peak exercise in these subjects. However, in patients with skeletal muscle weakness, the central neural activity should be increased and heart rate should thereby be increased, not decreased [1]. The normal heart rate response is a function of exercise intensity, age, resting heart rate, and maximal functional capacity. Wilkoff et al [8], have developed a method for describing the exercise heart rate response that takes advantage of the linear relation between exercise heart rate and metabolic work. In a group of healthy, nonhospitalized adults, a plot of heart rate reserve used to metabolic reserve used (%HRR used/% MR used) revealed a tight linear relationship with a slope of ≈ 1 and a 95% CI from 0.8 to 1.3 [8]. This slope was called chronotropic index (CI). The blunted heart rate response to exercise in ESRD patients is probably due to autonomic dysfunction secondary to uremia. Autonomic dysfunction is well recognized in patients with end-stage renal failure [9,10,11]. Heart rate variability (HRV) has been reported to be a useful tool to evaluate cardiac autonomic modulation [12]. HRV is reduced substantially in chronic haemodialysis patients compared with healthy individuals [13,14]. Decreases in some HRV measures, particularly those reflecting long-term variability, are independent predictors of cardiac death in chronic haemodialysis patients [15].

The purpose of this study was to examine exercise chronotropic response using Wilkoff *et al.* model [8] and also to correlate exercise chronotropic response with indexes of autonomic function.

SUBJECTS AND METHODS

Study population

The study population consisted of 51 patients without a history of cardiac disease and diabetes, who were on haemodialysis at least 3 months. Patients were excluded if taking beta-adrenergic blockers. For comparative purposes, a control group of 18 healthy adults underwent stress testing as well. The protocol of the study was approved by our institutional review board and consent was obtained from each patient after detailed description of the procedures.

Exercise testing

Symptom-limited metabolic stress treadmill testing was performed according to Wilkoff *et al.* [8] Chronotropic Assessment Exercise Protocol (CAEP) and recorded on gas analyzer Teem 100 Aerosport Inc., USA and Ergo PC Cardiopulmonary System. Measurements of oxygen consumption (VO_2), carbon dioxide production (VCO_2), heart rate, minute ventilation (VE), end-tidal carbon dioxide tension (PETCO_2), end-tidal oxygen tension (PETO_2), and respiratory rate were made after steady state at rest and every 20 seconds during exercise. Also, during each stage of exercise, data on symptoms, rhythm, blood pressure (by indirect sphygmomanometry), and ST segments changes were prospectively collected. Patients were encouraged to exercise to a respiratory exchange ratio of (ie, VCO_2/VO_2) > 1,09.

Heart rate response to exercise

Wilkoff *et al.*[8] have develop a method for describing the exercise heart rate response that takes advantage of the linear relation between exercise heart rate and metabolic work. Employing the maximal predicted heart rate (MPHR) as quoted by the American College of Sports Medicine (220- age), heart rate reserve (HRR) is defined as the difference between the MPHR and the resting heart rate.

Metabolic reserve (MR) is defined as the difference between the maximal achieved workload and the resting workload measured in metabolic equivalents (METs). Typically, normal resting oxygen consumption is $3.5 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, or 1 metabolic equivalent (MET). As exercise progresses HRR and MR is used up. Thus, during any given stage of exercise, the percent MR used can be expressed as:

$$\%MR \text{ used} = [(METs_{\text{stage}} - METs_{\text{rest}}) / (METs_{\text{peak}} - METs_{\text{rest}})] \times 100$$

In an analogous fashion, the percent HRR used at any given stage of exercise is :

$$\% \text{ HRR used} = [(HR_{\text{stage}} - HR_{\text{rest}}) / (MPHR - HR_{\text{rest}})] \times 100$$

Data was plotted as percent HRR versus percent MR at rest, end of each stage, and at peak exercise for CAEP protocol. The linear regression curve was calculated and the slope was called chronotropic index.

In the group of healthy controls, CI was 0.97 ± 0.15 . We defined abnormal CI when more than 2 standard deviation from healthy controls.

Analysis of heart rate variability

Patients underwent a 24-h ambulatory Holter ECG monitoring with a portable tape recorder (DMS-420, Dynacord, USA) between haemodialysis sessions while performing their usual daily activities. The recordings were analysed on a Del Mar 750^A Innovator scanner (Del Mar Avionics, Irvine, Calif) by a semiautomatic technique. This software allows detection of normal beats, artifacts, and ectopics to create a time series of normal R-R intervals (NN), with a resolution of 2.4 milliseconds. Normal QRS complexes and arrhythmias were diagnosed visually by one of the authors (RM). The digitally sampled electrocardiographic data were transferred from the Delmar Avionics scanner to a microcomputer for analysis of heart rate variability. A commonly used and useful measure of RR variability is the standard deviation of NN intervals over a 24-hour period (SDNN). To obtain frequency domain the power spectral analysis was estimated by the autoregressive modeling technique, providing a very low-frequency (VLF) band (< 0.06 Hz), low frequency (LF) band (0.06-0.15 Hz) and high frequency (HF) band (0.15-0.4 Hz). The power component in the HF band is correlated with the vagal tone on the sinus node, so that this spectral component of variability is regarded as a marker of efferent parasympathetic activity. The component in the LF band is due

to baroreceptor-mediated regulation and includes contributions from both sympathetic and parasympathetic divisions. Finally, the power in the VLF band have been linked with humoral and temperature regulations and with slow vasomotor activity. The LF/HF power ratio was considered be an index of vago-sympathetic balance [21].

For each 24-hour heart rate time series, a 3-dimensional return map was constructed plotting RR_n versus difference between adjacent R-R intervals ($[RR_{n+1}] - [RR_n]$) versus counts as previously described. [16]. This non-linear method has been shown to quantify parasympathetic as well as sympathetic modulation to the sinus node and it is capable of detecting early autonomic dysfunction in diabetic patients in a reproducible way [16]. In short, normal R-R intervals were plotted on the x axis against the difference between adjacent R-R intervals on the y axis. Whenever superimposition of points occurred, the number of superimposed points was expressed on the z axis, normalized by the maximum density. A set of indices was calculated to quantify the 3-dimensional images. P_1 was calculated as 100 minus the double of the mean slope between 10% and 90% of maximum density, in the plane that intersects the distribution in its maximum concentration of points perpendicular to RR_n . To calculate P_2 and P_3 , 3-dimensional images were displayed as 10 equally spaced contour curves: P_2 was calculated as the maximal length and P_3 as the maximal transversal length of the outermost contour curve. The general index MN was calculated as the product of $P_1 \cdot P_2 \cdot P_3 \cdot 10^{-3}$ [16].

Statistical Analysis

Patients were divided into 2 groups based on CI index. A cutoff value of 0.66 was calculated based on 2 SD of healthy controls. Comparisons between patients groups on continuous variables were made using t test for normally distributed variables. Comparisons between data patients and controls were analysed by Student's unpaired t-test. Correlation among CI and HRV measures was tested with Pearson correlation analysis. All calculations were carried out using the Microsoft Excel 'analysis toolpack' and the Statistic statistical package. Data are reported as mean \pm standard deviation. A $P < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

Analysis of overall patients exercise data (table 1) demonstrated that the CI (0.64 ± 0.2) and peak VO_2 ($20.4 \pm 6 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) were significantly lower ($P < 0.001$) in patients group compared with healthy controls (0.97 ± 0.1 and $30.6 \pm 7 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, respectively).

The demographic, clinical and biochemical characteristics of the 2 groups of haemodialysis patients according to value of CI are listed in Table 2. Thirty five percent of the patients had normal CI ($\text{CI} > 0.66$), and 65 % had a abnormal CI ($\text{CI} < 0.66$). The normal CI patients were significantly younger than the abnormal CI patients (36.5 ± 10.1 and 46.4 ± 14.9 , respectively; $P < 0.010$). The peak VO_2 was significantly higher in normal CI patients than abnormal CI patients (26.7 ± 8.3 and $17.6 \pm 4.8 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, respectively; $P < 0.000$). Normal CI patients were significantly less time on HD than abnormal CI patients (35.9 ± 29.5 and 73.5 ± 57.8 months, respectively; $P < 0.008$).

HRV measures

Time and frequency domain HRV measures of the two groups of haemodialysis patients are shown in Table 3. The LF power was significantly higher in normal CI patients than abnormal CI patients (5.82 ± 5.30 and 5.22 ± 5.12 [$\ln(\text{ms}^2)$], respectively; $P < 0.042$). The P_2 index was significantly higher in normal CI patients than abnormal CI patients (69.8 ± 8.28 and 59.6 ± 18.0), respectively; $P < 0.039$).

Correlation Analyses

Chronotropic index was found to have at least a moderate correlation with peak VO_2 ($r=0.62$) and LF ($r=0.57$). The correlation was more modest among CI and P_2 ($r= 0.33$), CI and age ($r= -0.28$), CI and MN ($r= 0.27$).

DISCUSSION

In this study, we showed that end-stage renal disease patients had a reduced CI, a blunted peak heart rate response and a lower peak VO_2 compared with healthy individuals. The chronotropic index was considered abnormal on 65% of our patients. Also, consistent with previous reports [1,3], patients peak exercise heart rates in our study, were 82% less than normal predicted values. In heart failure patients abnormal chronotropic responses to exercise were powerful and independent predictors of mortality [17]. As, patients with inappropriately depressed heart rates have impaired oxygen delivery, in our study low chronotropic index was associated with a low peak VO_2 ($r=0,62$). The patients with normal CI were younger, had higher peak VO_2 and higher peak heart rate than abnormal CI patients. Also the normal CI patients were less time on HD treatment. The blunted peak heart rate response has been attributed to effects of uremia on autonomic function [3] or early limitation of exercise caused by noncardiac factors, as muscle strength [6]. Uremic miopathy is well described in HD patients [2]. The low chronotropic index we found in our patients, a measure of exercise heart rate response which accounts for effects of age, resting heart rate, and functional capacity, shows that the linear relation between exercise heart rate and metabolic work was lower than expected. Thus, we would suggest that despite abnormalities in skeletal muscle contractile function in patients with ESRD [2,4], there are abnormal demands on oxygen uptake and on central cardiovascular function in these patients.

Reduced HRV predicts ominous clinical outcomes in various conditions. A reduced HRV has independent prognostic value in chronic haemodialysis patients with end-stage renal disease and identifies the patients with an increased risk for all-cause and sudden death [18]. HRV is reduced substantially in chronic haemodialysis patients compared with healthy individuals [15]. Our study confirms those findings, since that mean values of SDNN in our study (103.08 ± 32.17 ms) were much lower than those found in healthy Japanese men (143.7 to 164.3 msec in 40- to 70-year-olds) [19].

Several groups have reported that patients with severe heart failure manifest an impaired heart rate variability at rest [20,21] and blunted heart rate responses to exercise, both of which are thought to be reflective of underlying autonomic dysfunction [22]. Blake et al [23], testing patients with ESRD in whom other causes of left ventricular dysfunction were eliminated, found a striking difference in post exercise norepinephrine. Post exercise norepinephrine value was 33 % higher in patients with ESRD than in controls. Plasma norepinephrine levels are correlated with sympathetic nerve activity. This may reflect the need for increased adrenergic support to achieve a given level of exercise in ESRD, altered disposition of neurotransmitter, or perhaps subsensitivity of myocardial β -adrenergic receptors to catecholamines [23]. In patients with congestive heart failure, the chronotropic response to peak exercise is reduced and may contribute significantly to the impaired cardiac output response to exercise [24]. Colucci et al [22] found that the attenuated heart rate response to exercise in chronic heart failure patients is due, at least in part, to postsynaptic desensitization of the β -adrenergic receptor pathway.

In our study, we observed that chronic haemodialysis patients with normal CI had LF power and P_2 measure significantly higher values than haemodialysis patients with abnormal CI. Also, we shown that CI had at least a moderate correlation with LF. The component in the LF band is due to baroreceptor-mediated regulation and includes contributions from both sympathetic and parasympathetic divisions. The 3-dimensional return map index P_2 also reflect sympathetic and parasympathetic modulation. During exercise, heart rate increases through a combined effect of sympathetic activation and vagal withdrawal. These autonomic changes are mediated by somatic exercise reflexes and central command mechanisms. [25]. It is noteworthy both peak HR and CI were higher in patients with normal CI that also had higher LH values. Though the modest correlations found among P_2 index ($r=0.33$), MN index ($r=0.27$) and CI, these finding also suggested that the impaired chronotropic response is related to autonomic modulation.

In conclusion, the results of our study are likely to provide evidence that there are an underlying autonomic dysfunction between impaired heart rate variability at rest and blunted peak heart rate responses to exercise in patients on chronic haemodialysis.

REFERENCES

1. Moore GE, Brinker KR, Stray-Gundersen J, Mitchell JH. Determinants of VO_2 peak in patients with end-stage renal disease: on and off dialysis. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25(1):18-23
2. Diesel W, Noakes TD, Swanepoel C, Lambert M. Isokinetic muscle strength predicts maximum exercise tolerance in renal patients on chronic haemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1990;16(2):109-114
3. Painter PL, Hanson P, Messerrehak D, Zimmermann SW, Glass NR. Exercise tolerance changes following renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1987;10:452-456
4. Moore GE, Parsons DB, Stray-Gundersen J, Painter PL, Brinker KR, Mitchell JH. Uremic myopathy limits aerobic capacity in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993;22(2):277-287
5. Sagiv M, Rudoy J, Rotstein A, Fisher N, Ben-Ari J. Exercise tolerance of end-stage renal disease patients. *Nephron* 1991;57:424-427
6. Noakes TD, Diesel W. VO_{2peak} and end-stage renal disease-response. Letter. *Med Sci Sports Exerc* 1993;26:1429
7. Moore GE, Mitchell JH. VO_{2peak} and end-stage renal disease-response. Letter *Med Sci Sports Exerc* 1993;26:1430-1431
8. Wilkoff BL, Corey J, Blackburn G. A mathematical model of the cardiac chronotropic response to exercise. *J Electrophysiol* 1989; 3:176-180
9. Malik S, Winney RJ, Ewing DJ. Chronic renal failure and cardiovascular autonomic function. *Nephron* 1986;43:191-195
10. Converse RL, Jacobsen TN, Toto RD. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992; 327:1912-1918
11. Ewing DJ, Winney RJ. Autonomic function in patients with chronic renal failure on intermittent hemodialysis. *Nephron* 1975;15: 424-429

12. Ravenswaaij-Arts CMA, Kollée LAA, Hopman JCW, Stoeltinga GBA, Geijn HP. Heart rate variability. *Annals of Internal Medicine* 1993;118:436-447
13. Tamura K, Tsuji H, Nishiue T, *et al.* Determinants of heart rate variability in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;31:602-606
14. 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
15. Fukuta H, Hayano J, Ishihara S, Sakata S, Mukai S, Ohte N, *et al.* Prognostic value of heart rate variability in patients with end-stage renal disease on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:318-325
16. Moraes RS, Ferlin EL, Polanczyk CA. Three-dimensional return map: a new tool for quantification of heart rate variability. *Auton Neurosc* 2000;83:90-99
17. Robbins M, Francis G, Pashkow FJ, Snader CE, Hoercher K, Young JB, *et al.* Ventilatory and heart rate responses to exercise. Better predictors of heart failure mortality than peak oxygen consumption. *Circulation* 1999;100:2411-2417
18. Hayano J, Takahashi H, Toriyama T, Mukai S, Okada A, Sakata S, *et al.* Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in chronic haemodialysis patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1480-1488
19. Kubo Y, Nakajima S, Shinagawa M, Yamanaka T, Toyoshima T, Ishii T, *et al.* Circadian rhythm of heart rate variability. *Ther Res* 1994;15:224-229
20. Bilchick, KC, Fetics B, Djoukeng R, Fischer SG, Fletcher RD, Singh SN, *et al.* Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trail of antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *Am J Cardiol* 2002;90:24-28
21. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, *et al.* Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998;98:1510-1516

22. Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, Quigg RJ, Creager MA, Marsh JD, et al . Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. Role of postsynaptic β -adrenergic desensitization . *Circulation* 1989;80: 314-323
23. Blake JW, Solangi KB, Herman MV, Goodman AA, Meggs LG. Left ventricular response to exercise and autonomic control mechanisms in end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 1989;149:433-436
24. Francis GS, Goldsmith SR, Ziesche S, Nakajima H, Cohn JN. Relative attenuation of sympathetic drive during exercise in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:832-839
25. Mitchell JH. Cardiovascular control during exercise: central and reflex neural mechanisms. *Am J Cardiol* 1985;55:34D-41D

TABLES

Table 1. Exercise data

Characteristic	Patients	Controls	P-value
N	51	18	
Age (years)	43.4±14.0	40.6±15.3	0.501
Gender (male/female)	33/18	10/8	
Peak HR ^a (beats/min)	146.0±22.8	179±15.3	0.001
CI ^b	0.64±0.2	0.97±0.1	0.001
Peak VO ₂ ml· kg ⁻¹ · min ⁻¹	20.8±7	30.6±7	0.001

Data represent mean±SD.

^aHR, heart rate, CI^b chronotropic index

Table 2. Clinical features of patients grouped by CI response

	CI normal (>0.66) (n=18)	Clabnormal (<0.66) (n=33)	P-value
Age (years)	36.4±9.6	46.4±14.9	0.010
Peak HR ^a (beats/min)	165.9±11.8	134.3±19.6	0.001
Peak VO ₂ (ml· kg ⁻¹ · min ⁻¹)	26.7±8.3	17.6±4.8	0.001
Systolic BP (mmHg)	144.1±20.6	145.0±20.3	0.902
Diastolic BP (mmHg)	85.5±12.2	85.6±12.2	0.968
Haemoglobin (g/dl)	9.6±2.7	9.7±2.4	0.931
Kt/v	1.18±0.1	1.3±0.4	0.402
Albumin (mg/dl)	4.2±0.5	4.2±0.3	0.924
Creatinine (mg/dl)	11.9±2.8	11.3±2.3	0.550
HD ^b time (months)	35.9±29.5	73.5±57.8	0.008

Data represent mean±SD.

^aHR, heart rate, ^bHD, haemodialysis

Table 3. Results of time and frequency domain measures of RR variability

Time and frequency measures	CI normal (n=18)	CI abnormal (n=33)	P
R-R interval (ms)	719.4±34.7	711.4±101.3	0,762
SDNN (ms)	114.7±23.3	97.9±44.9	0.181
RRMSSD (ms)	17.84±5.0	14.76±5.0	0.146
VLF power [ln(ms ²)]	6.58±0.84	5.87±1.03	0.074
LF power [ln(ms ²)]	5.82±5.30	5.22±5.12	0.042
HF power [ln(ms ²)]	4.20±3.72	4.67±5.51	0.388
LF power/ HF power	1.73±1.21	1.59±1.40	0.229
P ₁	57.7±5.7	59.2±13.4	0.639
P ₂	69.8±8.28	59.6±18.0	0.039
P ₃	79.0 ±27.9	77.14±34.3	0.874
MN	330.1±165.7	298.4±228.7	0.665

Data represent mean±SD. ln, logarithmic transformation of power spectral measures

ARTIGO

**DIMINUIÇÃO DA RESPOSTA CRONOTRÓPICA AO EXERCÍCIO EM
PACIENTES EM HEMODIÁLISE**

Diminuição da resposta cronotrópica ao exercício em pacientes em hemodiálise

**Paulo R Moreira¹, Antonio M. Silva², Rodrigo D. Plentz², Ruy S. Moraes³
Jorge P. Ribeiro³, Elvino G. Barros⁴**

¹Aluno do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas:Nefrologia
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Brasil.

²Departamento de Fisioterapia, Universidade de Cruz Alta , Cruz Alta, Brasil

³Serviço de Cardiologia, Departamento de Medicina, Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil.

⁴Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas:Nefrologia,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Brasil.

Endereço para correspondência:

Dr Paulo Ricardo Moreira

Clínica Renal Santa Lúcia

Hospital Santa Lúcia

CEP: 98025-220, Cruz Alta, RS, Brazil

Telephone: (+ 55 55) 3322 6900

Fax: (+ 55 55) 3322 7959

Email: pmoreira@comnet.com.br

Resumo

Introdução. Pacientes em hemodiálise apresentam uma resposta cronotrópica ao exercício diminuída. Este pode ser um fator responsável pela baixa capacidade de exercício encontrada nestes pacientes. Esta resposta da frequência cardíaca atenuada pode estar relacionada a baixa intensidade do esforço ou alguma forma de disautonomia.

Métodos. Nós estudamos 51 pacientes de hemodiálise (HD), que realizaram um teste de esforço em esteira, limitado por sintomas, utilizando o Protocolo de Avaliação do Exercício (CAEP) e registrado em um sistema de registro cardiopulmonar, para examinar a resposta da frequência cardíaca em relação às necessidades metabólicas. O Índice Cronotrópico (IC) foi calculado enquanto o VO_2 pico foi diretamente medido. Um registro eletrocardiográfico de 24 horas foi registrado para avaliação da variabilidade da frequência cardíaca e a modulação cardíaca autonômica. Para fins comparativos, um grupo de 18 adultos saudáveis foi utilizado como grupo controle e também realizou teste de esforço ergoespirométrico.

Resultados. O valor médio do IC foi $0,6 \pm 0,2$ significativamente menor do que o grupo controle (IC $0,97 \pm 0,15$). Trinta e cinco por cento dos pacientes apresentaram um IC normal (IC $>0,66$), e 65 % dos pacientes tiveram um IC anormal (IC $<0,66$). A faixa de baixa frequência (LF) e o índice P_2 foram significativamente maiores em pacientes com IC normal do que pacientes com IC anormal. O $VO_{2\text{ pico}}$ apresentou no mínimo uma moderada correlação com IC ($r = 0,62$) e o IC apresentou uma correlação moderada com a faixa LF ($r = 0,57$), uma correlação mais moderada com P_2 ($r = 0,33$) e uma correlação fraca com MN ($r = 0,27$).

Conclusões. Pacientes em HD apresentam uma resposta cronotrópica ao exercício anormal, comparada com controles normais, provavelmente associada à disfunção autonômica.

Palavras chaves: hemodiálise, frequência cardíaca, exercício, disfunção autonômica

INTRODUÇÃO

Pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) apresentam uma tolerância aos exercícios diminuída atribuída a vários fatores, incluindo: anemia, diminuição da função cardiovascular central e a uma capacidade de extração do oxigênio pela musculatura esquelética reduzida [1,2]. Tem sido descrita uma resposta da frequência cardíaca aos exercícios anormal, com um bloqueio da frequência cardíaca máxima. [3,4]. Entretanto, Diesel *et al.* [2] sugerem que anormalidades na função contrátil da musculatura esquelética em pacientes com IRC poderiam produzir uma baixa demanda de captação de oxigênio e baixo estímulo na função cardiovascular central; portanto, estes pacientes apresentam uma diminuição da resposta da frequência cardíaca no exercício máximo, uma diminuição da taxa de ventilação, e principalmente concentrações de lactato sanguíneas abaixo dos valores esperados. Entretanto, há autores que argumentam que, em pacientes com fraqueza da musculatura esquelética, a atividade neuronal central e a frequência cardíaca deveriam aumentar e não diminuir [1]. A resposta de frequência cardíaca é uma função da intensidade do exercício, idade, frequência cardíaca de repouso, e capacidade funcional máxima. Wilkoff *et al.* [8], descreveram um método para avaliação da resposta da frequência cardíaca baseada na relação linear entre a frequência cardíaca durante o exercício e o gasto metabólico. Em um grupo de adultos saudáveis, não hospitalizados, a relação da reserva da frequência cardíaca utilizada e da reserva metabólica utilizada (%RFC usada/ % RM usada) mostrou uma relação linear com uma inclinação de aproximadamente 1 e um intervalo de confiança de 95% de 0,8 a 1,3 [8]. Esta relação foi chamada de índice cronotrópico (IC). A resposta de frequência cardíaca reduzida aos exercícios em pacientes com IRC é provavelmente devida a disfunção autonômica secundária a uremia. Disfunção autonômica tem sido bem descrita em pacientes com IRC [9,10,11]. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) tem sido descrita como uma ferramenta útil para a avaliação da modulação autonômica cardíaca. [12]. VFC está reduzida em pacientes em HD crônica comparados com indivíduos saudáveis [13,14]. Também, a diminuição de algumas medidas da VFC, particularmente aquelas refletindo a variabilidade de longa

duração , são fatores preditivos de morte por doença cardíaca em pacientes em HD crônica [15].

O objetivo deste estudo foi examinar a resposta cronotrópica ao exercício utilizando o modelo proposto por Wilkoff *et al.*[8] e correlacionar esta resposta com índices de função autonômica.

PACIENTES E MÉTODOS

População

A população em estudo consiste de 51 pacientes sem história de doença cardíaca ou diabetes mellitus, que estão em programa de HD por no mínimo 3 meses. Pacientes foram excluídos se estivessem em uso de beta-bloqueadores. Para comparação, foi utilizado um grupo controle de 18 indivíduos saudáveis que também realizaram teste de esforço. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética da universidade e termo de consentimento foi obtido de cada paciente, após descrição detalhada de todos os procedimentos.

Teste de esforço

O teste de esforço em esteira foi limitado por sintomas, utilizando-se o protocolo descrito por Wilkoff *et al.*[8], chamado Protocolo de Exercício de Avaliação da Resposta Cronotrópica. O teste de esforço foi registrado em um sistema cardiopulmonar chamado Ergo PC, sendo os gases respiratórios analisados através do sistema Teem 100 Aerosport Inc., USA. Medidas de consumo de oxigênio (VO_2), produção de dióxido de carbono (VCO_2), frequência cardíaca, ventilação minuto (VE), pressão expirada de CO_2 ($PETCO_2$), pressão expirada de O_2 ($PETO_2$), e frequência respiratória foram medidas após o estado de equilíbrio no repouso e a cada 20 segundos durante o exercício. Também, durante cada estágio do exercício, os sintomas, ritmo cardíaco, pressão sanguínea (por esfigmomanometria indireta), e registros do segmento ST foram prospectivamente coletados. Os pacientes foram encorajados a exercitar-se até obter-se um quociente respiratório (ie, VCO_2/VO_2) > 1,09.

Resposta da frequência cardíaca ao exercício

Wilkoff *et al.*[8] descreveram um método para avaliar a resposta da frequência cardíaca ao exercício que utiliza a relação linear entre a frequência cardíaca ao exercício e o esforço metabólico. Utilizando-se a frequência cardíaca máxima predita (MPHR) como descrita pelo Colégio Americano de Medicina do Esporte ($220 - \text{idade}$), a frequência cardíaca de reserva (HRR) é definida como a

diferença entre a MPRH e a frequência cardíaca de repouso. Reserva metabólica (MR) é definida como a diferença entre a carga máxima de trabalho obtida e a carga de trabalho em repouso medida expressa em equivalentes metabólicos (METS). Normalmente, o consumo de oxigênio em repouso é $3,5 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, ou 1 equivalente metabólico (MET). Assim que o exercício progride a HRR e a MR, são utilizadas. Portanto, durante qualquer estágio de exercício, a porcentagem da MR utilizada pode ser expressa como:

$$\%MR \text{ utilizada} = [(METS_{\text{est\u00e1gio}} - METS_{\text{repouso}})/(METS_{\text{pico}} - METS_{\text{repouso}})] \times 100$$

De um modo semelhante, a porcentagem da HRR utilizada em qualquer estágio de exercício é :

$$\% \text{ HRR utilizada} = [(HR_{\text{est\u00e1gio}} - HR_{\text{repouso}})/(MPHR - HR_{\text{repouso}})] \times 100$$

Os dados foram coletados como o percentual de HRR versus percentual MR ao repouso, ao final de cada estágio e ao término do exercício durante o protocolo CAEP. A reta de regressão linear foi calculada e a inclinação foi chamada de Índice Cronotrópico (IC).

No grupo de controles normais o IC foi $0,97 \pm 0,15$. Nós definimos IC anormal como aquele valor obtido pelos pacientes, inferior a 2 desvios padrões do que aquele obtido para os controles normais.

Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca

Os pacientes realizaram monitorização cardíaca ambulatorial de 24 horas com um gravador portátil de Holter (DMS-420, Dynacord, USA), entre as sessões de hemodiálise, enquanto realizando suas atividades habituais. Os registros foram analisados por um de nós (RSM) em um scanner Del Mar 750^A (Del Mar Avionics, Irvine, Calif) com uma técnica semi-automática. Este sistema permite a detecção de batimentos normais, artefatos e extrassístoles, evidenciando uma série de intervalos R-R normais (NN), com uma resolução de 2,4 milisegundos. Complexos QRS normais e arritmias foram diagnosticados por um dos autores (RM). Os traçados eletrocardiográficos digitalizados foram transferidos do scanner Delmar Avionics para o microcomputador para análise da variabilidade da frequência cardíaca. Uma medida comum e útil da variabilidade RR é o desvio padrão dos intervalos NN em um período de 24-horas (SDNN) . Para a obtenção

da análise da VFC no domínio da frequência, a análise da potência espectral foi estimada pela técnica do modelo autorregressivo, estimando-se um componente de frequência muito baixa (VLF) na faixa $< 0,06$ Hz, componente de baixa frequência (LF) entre $0,06-0,15$ Hz e componente de alta frequência (HF) entre $0,15-0,4$ Hz. O componente da faixa HF correlaciona-se com o tônus vagal, sendo assim este componente da variabilidade espectral um marcador da atividade parassimpática eferente. O componente da faixa LF é relacionado a regulação baroreceptora incluindo contribuições tanto do sistema nervoso autonômico simpático quanto do parassimpático. Finalmente, o componente da faixa VLF, tem sido relacionado à termoregulação e à atividade vasomotora associada a fatores endoteliais. A relação LF/HF tem sido considerada um índice do balanço simpatovagal [21].

Os mapas de retorno tridimensionais foram construídos plotando RR_n contra $[(RR_{n+1})-(RR_n)]$ contra o número de contagens. Todos os intervalos RR normais que ocorreram durante o período de tempo analisado são plotados no eixo X, contra a diferença entre intervalos RR adjacentes, no eixo Y, com uma resolução de 7,2 milissegundos. Sempre que ocorreu sobreposição de pontos, o número de pontos sobrepostos foi expresso no eixo Z, normalizado pela densidade máxima de pontos. Foi desenvolvido um conjunto de índices para quantificar as imagens tridimensionais, denominados de P_1 , P_2 , P_3 e MN. P_1 é inversamente proporcional à inclinação entre 10% e 90% da máxima densidade de pontos, calculada no plano que intercepta a distribuição na sua máxima concentração de pontos, perpendicular a RR_n . P_1 foi expresso como o produto de 100 menos o dobro da inclinação. Para calcular P_2 e P_3 , as imagens tridimensionais foram representadas em 10 curvas de nível igualmente espaçadas, entre a máxima concentração de pontos e a mínima densidade de 10 contagens, que define o contorno externo das curvas de nível. P_2 é o máximo comprimento longitudinal e P_3 a máxima largura transversal. MN é um índice geral calculado pelo produto de $P_1 \cdot P_2 \cdot P_3 \cdot 10^{-3}$ [16].

Análise Estatística

Os pacientes foram divididos em dois grupos baseados no Índice Cronotrópico. Um ponto de corte de 0,66 foi calculado baseado-se no valor de 2 desvio-padrões obtidos no grupo de controles normais. O IC abaixo de 0,66 foi considerado anormal . As comparações entre os dois grupos de pacientes com variáveis contínuas de distribuição normal foram realizadas utilizando-se o teste *t* de Student . As comparações entre os pacientes e o grupo controle foram realizadas com o teste *t* de Student para amostras não pareadas. As correlações entre o IC e as medidas de VFC foram avaliadas com o teste de correlação de Pearson. Os cálculos estatísticos foram realizados utilizando-se o software Microsoft Excel e o pacote estatístico Statistic. Os dados estão descritos como média \pm desvio padrão. Um valor de $P < 0,05$ foi considerado significativo.

RESULTADOS

Os resultados gerais dos pacientes, durante os testes de esforço (tabela 1), demonstram que o IC obtido ($0,64 \pm 0,2$) e o valor de VO_2 pico ($20,4 \pm 6 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) foram significativamente inferiores ($P = 0,001$) no grupo de pacientes comparado com os controles normais ($0,97 \pm 0,1$ e $30,6 \pm 7 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, respectivamente).

As características demográficas, clínicas e bioquímicas dos dois grupos de pacientes de acordo com os valores de IC estão listadas na Tabela 2. Trinta e cinco por cento dos pacientes apresentam um IC normal ($IC > 0,66$), e 65% apresentam um IC anormal ($IC < 0,66$). Os pacientes com IC normal foram significativamente mais jovens do que os pacientes com IC anormal ($36,5 \pm 10,1$ e $46,4 \pm 14,9$, respectivamente; $P < 0,010$). O VO_2 pico encontrado no grupo de pacientes com IC normal foi significativamente maior do que o IC apresentado pelos pacientes com IC anormal ($26,7 \pm 8,3$ e $17,6 \pm 4,8 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, respectivamente; $P = 0,000$). Os pacientes com IC normal estavam significativamente menos tempo em hemodiálise do que os pacientes com IC anormal ($35,9 \pm 29,5$ e $73,5 \pm 57,8$ meses, respectivamente; $P < 0,008$).

Medidas de VFC

As medidas do domínio de tempo e de frequência da VFC dos 2 grupos de pacientes estão apresentadas na Tabela 3. O componente LF foi significativamente maior nos pacientes com IC normal do que os pacientes com IC anormal. ($5,82 \pm 5,30$ e $5,22 \pm 5,12 [\ln(\text{ms}^2)]$, respectivamente; $P = 0,042$). O índice P_2 foi significativamente maior nos pacientes com IC normal do que aqueles com IC anormal ($69,8 \pm 8,28$ e $59,6 \pm 18,0$, respectivamente; $P = 0,039$).

Matriz de Correlação

O IC apresentou no mínimo uma moderada correlação com o VO_2 pico ($r = 0,62$) e com o LF ($r = 0,57$). A correlação foi mais modesta entre o IC e o P_2 ($r = 0,33$), entre o IC e a idade ($r = -0,28$), e entre o IC e o MN ($r = 0,27$).

DISCUSSÃO

Neste estudo, demonstramos, primeiro: que os pacientes com insuficiência renal crônica terminal apresentam uma diminuição do IC; segundo apresentam um bloqueio da resposta cardíaca ao exercício e por conseqüência, uma diminuição do VO_2 pico comparado com os indivíduos controles normais. O índice cronotrópico foi considerado anormal em 65% de nossos pacientes. Da mesma forma, consistente com relatos anteriores [1,3], a freqüência cardíaca máxima no teste de esforço em nosso estudo foi em torno de 82% do que aquela obtida nos indivíduos controles normais. Em pacientes com insuficiência cardíaca a resposta cronotrópica anormal ao exercício foi um fator preditivo poderoso e independente de mortalidade [17]. Em nosso estudo, o índice cronotrópico foi associado com o VO_2 pico ($r=0,62$), comprovando que, pacientes com freqüências cardíacas inapropriadamente diminuídas apresentam uma capacidade diminuída de transporte de oxigênio. Os pacientes com IC normais foram em média, mais jovens. Portanto obtiveram um VO_2 pico maior e uma freqüência cardíaca mais elevada do que os pacientes com IC anormal. Também, os pacientes com IC normal estavam menos tempo em programa de hemodiálise do que os pacientes com IC anormal. A resposta bloqueada da freqüência cardíaca ao exercício, tem sido atribuída aos efeitos da uremia na função autonômica [3]. Entretanto, ela pode ser conseqüência de uma limitação no desempenho físico durante o exercício, causada por fatores não cardíacos, como o esforço muscular insuficiente [6]. A miopatia urêmica tem sido bem descrita em pacientes em hemodiálise [2]. O IC diminuído que encontramos, constitui-se uma medida da resposta da freqüência cardíaca ao exercício, que considera os efeitos da idade, freqüência cardíaca de repouso, e da capacidade funcional. O IC diminuído, demonstra que a relação linear esperada entre a resposta da freqüência cardíaca durante o exercício e o esforço metabólico, foi menor do que o esperado. Portanto, podemos sugerir que apesar das anormalidades na função contrátil muscular descrita nos pacientes com IRC [2,4], há uma demanda anormal do consumo de oxigênio e na função cardiovascular central destes pacientes.

A VFC reduzida tem sido um fator de mau prognóstico em várias situações clínicas. Uma VFC reduzida tem um valor prognóstico independente em pacientes com IRC em programa crônico de HD e identifica os pacientes com risco aumentado de morte súbita e morte por qualquer causa [18]. A VFC está significativamente reduzida em pacientes de HD crônica comparada com indivíduos saudáveis [15]. Em nosso estudo, confirmamos estes achados, desde que os valores médios de SDNN ($103,08 \pm 32,17$ ms) foram muito menores do que aqueles encontrados em homens saudáveis japoneses (143,7 a 164,3 msec) [19].

Vários grupos relataram que pacientes com insuficiência cardíaca severa apresentam um VFC diminuída em repouso [20,21] e um bloqueio da frequência cardíaca ao exercício, sendo que ambas são consideradas manifestações de uma disfunção autonômica [22]. Blake *et al.* [23], avaliando pacientes com IRC, em que outras causas de disfunção ventricular esquerda foram eliminadas, encontraram um valor de norepinefrina 33 % maior nos pacientes com IRC pós exercício do que nos controles normais. Os níveis de norepinefrina correlacionam-se com a atividade nervosa simpática. Este achado, pode refletir a necessidade de um aumento no impulso adrenérgico para alcançar um dado nível de exercício em pacientes com IRC, causado por uma disposição alterada dos neurotransmissores ou, talvez, uma sensibilidade diminuída dos receptores miocárdicos β -adrenérgicos às catecolaminas [23]. Nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, a resposta cronotrópica ao exercício máximo está reduzida e contribui significativamente para o débito cardíaco diminuído durante o exercício [24]. Colucci *et al.* [22] relataram que a resposta diminuída da frequência cardíaca ao exercício encontrada em pacientes com insuficiência cardíaca é devida, no mínimo em parte, a uma dessensibilização do receptor β -adrenérgico pós-sináptico.

Em nosso estudo, observamos que os pacientes de HD crônica com IC normal, apresentaram uma frequência do componente LF e uma medida P_2 significativamente maiores do que pacientes com IC anormal. Também,

encontramos no mínimo uma correlação moderada ($r=0,57$) entre o IC e o componente LF. O componente na faixa de frequência LF é devido a regulação baroreceptora e inclui contribuição das divisões simpáticas e parassimpáticas. O índice P_2 do mapa de retorno tri-dimensional, também reflete a modulação simpática e parassimpática. Durante o exercício a frequência cardíaca aumenta através de um efeito combinado da inibição parassimpática e da ativação simpática. Estas alterações autonômicas são mediadas por reflexos somáticos e mecanismos de comando central [25]. Ressalte-se que a frequência cardíaca de pico e o IC foram maiores nos pacientes com IC normal e estes também apresentaram valores de LF maiores. Embora as correlações encontradas entre o índice P_2 ($r=0,33$), o índice MN ($r=0,27$) e o IC, tenham sido modestas, estes achados sugerem que a resposta cronotrópica diminuída esteja relacionada a modulação autonômica.

Em conclusão, os resultados de nosso estudo trazem evidências que há uma disfunção autonômica subjacente que justifica tanto a diminuição da variabilidade da frequência cardíaca em repouso como o bloqueio da frequência cardíaca em exercício em pacientes com IRC em programa crônico de hemodiálise.

REFERÊNCIAS

1. Moore GE, Brinker KR, Stray-Gundersen J, Mitchell JH. Determinants of VO_2 peak in patients with end-stage renal disease: on and off dialysis. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25(1):18-23
2. Diesel W, Noakes TD, Swanepoel C, Lambert M. Isokinetic muscle strength predicts maximum exercise tolerance in renal patients on chronic haemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1990;16(2):109-114
3. Painter PL, Hanson P, Messerrehak D, Zimmermann SW, Glass NR. Exercise tolerance changes following renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1987;10: 452-456
4. Moore GE, Parsons DB, Stray-Gundersen J, Painter PL, Brinker KR, Mitchell JH. Uremic myopathy limits aerobic capacity in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993;22(2):277-287
5. Sagiv M, Rudoy J, Rotstein A, Fisher N, Ben-Ari J. Exercise tolerance of end-stage renal disease patients. *Nephron* 1991;57:424-427
6. Noakes TD, Diesel W. VO_{2peak} and end-stage renal disease. Letter. *Med Sci Sports Exerc* 1993;26:1429
7. Moore GE, Mitchell JH. VO_{2peak} and end-stage renal disease-response. Letter *Med Sci Sports Exerc* 1993;26:1430-1431
8. Wilkoff BL, Corey J, Blackburn G. A mathematical model of the cardiac chronotropic response to exercise. *J Electrophysiol* 1989; 3:176-180
9. Malik S, Winney RJ, Ewing DJ. Chronic renal failure and cardiovascular autonomic function. *Nephron* 1986;43:191-195
10. Converse RL, Jacobsen TN, Toto RD. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992; 327:1912-1918
11. Ewing DJ, Winney RJ. Autonomic function in patients with chronic renal failure on intermittent hemodialysis. *Nephron* 1975;15: 424-429

12. Ravenswaaij-Arts CMA, Kollée LAA, Hopman JCW, Stoeltinga GBA, Geijn HP. Heart rate variability. *Annals of Internal Medicine* 1993;118:436-447
13. Tamura K, Tsuji H, Nishiue T, *et al.* Determinants of heart rate variability in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;31:602-606
14. 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
15. Fukuta H, Hayano J, Ishihara S, Sakata S, Mukai S, Ohte N, *et al.* Prognostic value of heart rate variability in patients with end-stage renal disease on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:318-325
16. Moraes RS, Ferlin EL, Polanczyk CA. Three-dimensional return map: a new tool for quantification of heart rate variability. *Auton Neurosc* 2000;83:90-99
17. Robbins M, Francis G, Pashkow FJ, Snader CE, Hoercher K, Young JB, *et al.* Ventilatory and heart rate responses to exercise. Better predictors of heart failure mortality than peak oxygen consumption. *Circulation* 1999;100:2411-2417
18. Hayano J, Takahashi H, Toriyama T, Mukai S, Okada A, Sakata S, *et al.* Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in chronic haemodialysis patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1480-1488
19. Kubo Y, Nakajima S, Shinagawa M, Yamanaka T, Toyoshima T, Ishii T, *et al.* Circadian rhythm of heart rate variability. *Ther Res* 1994;15:224-229
20. Bilchick, KC, Fetics B, Djoukeng R, Fischer SG, Fletcher RD, Singh SN, *et al.* Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trail of antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *A J Cardiol* 2002;90:24-28
21. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, *et al.* Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998;98:1510-1516

22. Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, Quigg RJ, Creager MA, Marsh JD, et al . Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. Role of postsynaptic β -adrenergic desensitization . *Circulation* 1989;80: 314-323
23. Blake JW, Solangi KB, Herman MV, Goodman AA, Meggs LG. Left ventricular response to exercise and autonomic control mechanisms in end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 1989;149:433-436
24. Francis GS, Goldsmith SR, Ziesche S, Nakajima H, Cohn JN. Relative attenuation of sympathetic drive during exercise in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:832-839
25. Mitchell JH. Cardiovascular control during exercise: central and reflex neural mechanisms. *Am J Cardiol* 1985;55:34D-41D

TABELAS

Tabela 1. Dados do Teste de Esforço

Características	Pacientes	CONTROLES	Valor P
N	51	18	
Idade (anos)	43,4±14,0	40,6±15,3	0,501
Sexo (homem/mulher)	33/18	10/8	0,001
FC ^a (bn)	146,0±22,8	179±15,3	0,001
IC ^b	0,64±0,2	0,97±0,1	0,001
VO ₂ pico ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	20,8±7	30,6±7	0,001

Dados apresentados como média ±DP.

^aFC, frequência cardíaca, IC^b índice cronotrópico, VO₂, consumo de oxigênio

Tabela 2. Características clínicas dos pacientes agrupados pelo IC

	IC normal (>0,66) (n=18)	IC anormal (<0,66) (n=33)	Valor P
Idade (anos)	36,4±9,6	46,4±14,9	0,010
FC ^a (bpm)	165,9±11,8	134,3±19,6	0,001
VO ₂ pico (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	26,7±8,3	17,6±4,8	0,001
PA sistólica (mmHg)	144,1±20,6	145,0±20,3	0,902
PA diastólica (mmHg)	85,5±12,2	85,6±12,2	0,968
Hemoglobina (g/dl)	9,6±2,7	9,7±2,4	0,931
Kt/v	1,18±0,1	1,3±0,4	0,402
Albumina (mg/dl)	4,2±0,5	4,2±0,3	0,924
Creatinina (mg/dl)	11,9±2,8	11,3±2,3	0,550
Tempo HD (meses)	35,9±29,5	73,5±57,8	0,008

Dados apresentados como média ±DP.

^aFC, frequência cardíaca; PA, pressão arterial; HD, hemodiálise; VO₂, consumo de oxigênio

Tabela 3. Resultados das medidas do domínio do tempo e da frequência da VFC

Medidas da VFC	IC normal (n=18)	IC anormal (n=33)	P
Intervalo R-R (ms)	719,4±34,7	711,4±101,3	0,762
SDNN (ms)	114,7±23,3	97,9±44,9	0,181
RRMSSD (ms)	17,84±5,0	14,76±5,0	0,146
VLf [ln(ms ²)]	6,58±0,84	5,87±1,03	0,074
LF [ln(ms ²)]	5,82±5,30	5,22±5,12	0,042
HF [ln(ms ²)]	4,20±3,72	4,67±5,51	0,388
LF / HF	1,73±1,21	1,59±1,40	0,229
P ₁	57,7±5,7	59,2±13,4	0,639
P ₂	69,8±8,28	59,6±18,0	0,039
P ₃	79,0 ±27,9	77,14±34,3	0,874
MN	330,1±165,7	298,4±228,7	0,665

Dados apresentados como média±DP. ln, transformação logarítmica