



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

JULIANA RODRIGUES DA SILVA

**MODULAÇÃO AUTONÔMICA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES
COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM ESTÁGIO CONSERVADOR**

Recife

2025

JULIANA RODRIGUES DA SILVA

**MODULAÇÃO AUTÔNOMICA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES
COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM ESTÁGIO CONSERVADOR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestra em Fisioterapia.

Área de concentração: Fisioterapia na Atenção à saúde.

Linha de pesquisa: Fisioterapia, desempenho funcional e qualidade de vida nas condições cardiovasculares, respiratórias e renais.

Orientador (a): Professora Doutora Patrícia Érika de Melo Marinho

Coorientador (a): Professor Doutor Michel Silva Reis

Recife

2025

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Silva, Juliana Rodrigues da.

Modulação autonômica da frequência cardíaca em pacientes com doença renal crônica em estágio conservador / Juliana Rodrigues da Silva. - Recife, 2025.

81f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, 2025.

Orientação: Patrícia Érika de Melo Marinho.

Coorientação: Michel Silva Reis.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Doença renal crônica; 2. Doença cardiovascular; 3. Disfunção autonômica. I. Marinho, Patrícia Érika de Melo. II. Reis, Michel Silva. III. Título.

UFPE-Biblioteca Central

JULIANA RODRIGUES DA SILVA

**MODULAÇÃO AUTONÔMICA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES
COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM ESTÁGIO CONSERVADOR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestra em Fisioterapia.

Área de concentração: Fisioterapia na Atenção à saúde.

Linha de pesquisa: Fisioterapia, desempenho funcional e qualidade de vida nas condições cardiovasculares, respiratórias e renais.

Aprovada em: 30/06/2025

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dra. Patrícia Érika de Melo Marinho (Presidente)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Dário Celestino Sobral Filho (Examinador Externo)

Universidade de Pernambuco

Prof. Dr. Maycon de Moura Reboredo (Examinador Externo)

Universidade Federal de Juiz de Fora

APRESENTAÇÃO

Esta dissertação faz parte da linha de pesquisa Fisioterapia, desempenho funcional e qualidade de vida em condições cardiovasculares, respiratórias e renais do Programa de Pós-graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). O trabalho foi realizado no grupo de pesquisa da profa. Doutora Patrícia Érika de Melo Marinho que faz parte do Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP) da UFPE, em parceria com o Grupo de Pesquisa em Avaliação e Reabilitação Cardiorrespiratória (GECARE) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), coordenado pelo prof. Doutor Michel Silva Reis, coorientador desta pesquisa.

O trabalho conjunto com a UFRJ surgiu a partir da realização de mobilidade acadêmica realizada pela discente durante doze meses do período do mestrado, permitindo assim a experiência de unificar saberes dos dois laboratórios e a viabilização da coleta de dados no Hospital Clementino Fraga Filho.

Neste documento, encontra-se o texto de dissertação juntamente com as demais produções acadêmicas realizadas pela discente ao longo do mestrado. O formato de artigo foi escolhido para apresentar a produção final, conforme disposto nas normas do PPG em Fisioterapia da UFPE. Além do artigo principal, que trata da disfunção autonômica em pacientes com DRC não dialítica, mais duas publicações foram realizadas pela mestrandia: uma revisão sistemática com meta-análise sobre os efeitos do treinamento muscular inspiratório em pacientes com DRC em hemodiálise, recentemente publicado, e um estudo transversal sobre força muscular e função pulmonar em indivíduos com DRC, também publicado (Anexo A).

Dedico este trabalho a todos os pacientes (sem os quais este estudo não teria sido realizado) que voluntariamente aceitaram participar da pesquisa e contribuíram para o avanço da ciência na área de saúde renal.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que abriu portas e me agraciou com mais esse passo na minha trajetória acadêmica e profissional;

A minha orientadora, profa. Patrícia Érika de Melo Marinho, que desde o início não mediu esforços para viabilizar a realização deste mestrado e que esteve disponível para ouvir e ensinar em todos os momentos;

Ao meu coorientador, prof. Michel Silva Reis, que me acolheu na UFRJ e viabilizou minha coleta de dados;

Aos professores e coordenadores do PPG em Fisioterapia da UFPE, pelos ensinamentos transmitidos com zelo e responsabilidade;

Aos amigos do grupo de pesquisa da UFPE, que estiveram sempre dispostos a ajudar, mesmo à distância;

Aos amigos do GECARE, que me acolheram no grupo e me deram suporte durante todo meu período na UFRJ;

À equipe de nefrologia do Hospital Clementino Fraga Filho que facilitou o acesso aos pacientes;

A todos os pacientes que aceitaram participar desta pesquisa;

Ao meu esposo, Fernando Rafael Arnohld, que me incentiva e acredita em mim até quando eu mesma descredito;

A minha família - meus pais, Alessandra Rodrigues e Jackson Lima; meus irmãos, Ernandes Meira e Joyce Nayane; e meus avós, Luci Rodrigues e Luiz Miranda - que torce e reza por mim, que é minha maior motivação.

RESUMO

A doença cardiovascular (DCV), principal causa de mortalidade em pacientes com doença renal crônica (DRC), apresenta alta prevalência mesmo antes da necessidade de terapia renal substitutiva, sendo agravada pela disfunção autonômica. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma ferramenta de avaliação da atividade autonômica. Entre os indicadores utilizados na análise da VFC, destaca-se o desvio padrão dos intervalos RR normais (SDNN), cuja redução sugere desequilíbrio autonômico, sendo associado ao risco de mortalidade. Nesse contexto, objetivamos avaliar a modulação autonômica da frequência cardíaca de indivíduos com DRC em tratamento conservador. Trata-se de um estudo transversal, realizado entre junho de 2024 e março de 2025 no Laboratório do Grupo de Pesquisa em Avaliação e Reabilitação Cardiorrespiratória (GECARE), da Faculdade de Fisioterapia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), em parceria com o Programa de Pós-graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Foram incluídos pacientes com DRC, maiores de 18 anos, de ambos os sexos, acompanhados no ambulatório de Nefrologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Pacientes com transplante cardíaco, arritmias, bloqueios atrioventriculares, marcapasso ou limitações físicas foram excluídos. A amostra foi obtida por conveniência, com alocação pareada conforme o estágio da DRC (de 1 a 5 não dialítico - ND). Os dados coletados incluíram informações sociodemográficas, clínicas, antropométricas e hábitos de vida, obtidas por meio de prontuários. O nível de atividade física foi avaliado pelo questionário IPAQ (versão curta). A VFC foi registrada em repouso com uso do cardiófrequencímetro e os dados foram analisados no software Kubios HRV®. A análise considerou parâmetros do domínio do tempo (SDNN, RMSSD e média RR) e da frequência (LF e HF). A análise estatística foi realizada pelo software SPSS 20.0, adotando-se o nível de significância de $p < 0,05$. Os pacientes apresentaram uma idade média de 53,4 anos, a maioria era do sexo feminino (57,3%), apresentava hipertensão arterial (61,3%), usava diuréticos (32%) e foi classificada como insuficientemente ativo pelo IPAQ (82,6%). A prevalência de SDNN abaixo do valor adotado foi de 96%. Os pacientes no menor percentil de SDNN tinham idade média mais elevada ($p=0,02$) e observou-se maior frequência de diabetes mellitus neste percentil ($p=0,01$). Diferenças significativas foram observadas para rMSSD ($p=0,02$) e RR médio ($p=0,03$) nos intervalos percentílicos de SDNN. Concluímos que pacientes com DRC em tratamento conservador, já nos estágios iniciais da doença, apresentam redução dos valores de SDNN obtidos na avaliação da VFC, o que indica disfunção autonômica cardíaca e maior risco cardiovascular.

Palavras-chave: Doença renal crônica. Doença cardiovascular. Disfunção Autonômica.

ABSTRACT

Cardiovascular disease (CVD), the leading cause of mortality in patients with chronic kidney disease (CKD), is highly prevalent even before the need for renal replacement therapy, and is aggravated by autonomic dysfunction. Heart rate variability (HRV) is a tool for assessing autonomic activity. Among the indicators used in HRV analysis, the standard deviation of normal RR intervals (SDNN) stands out, a reduction in which suggests autonomic imbalance and is associated with mortality risk. In this context, we aimed to evaluate the autonomic modulation of heart rate in individuals with CKD undergoing conservative treatment. In this context, we aimed to evaluate the autonomic modulation of heart rate in individuals with CKD undergoing conservative treatment. This is a cross-sectional study conducted between June 2024 and March 2025 at the Laboratory of the Cardiorespiratory Assessment and Rehabilitation Research Group (GECARE), of the School of Physiotherapy of the Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ), in partnership with the Postgraduate Program in Physiotherapy of the Federal University of Pernambuco (UFPE). The study included patients with CKD, over 18 years of age, of both sexes, followed at the Nephrology Outpatient Clinic of the Clementino Fraga Filho University Hospital. Patients with heart transplants, arrhythmias, atrioventricular blocks, pacemakers, or physical limitations were excluded. The sample was obtained by convenience, with paired allocation according to CKD stage (from 1 to 5 non-dialysis - ND). Data collected included sociodemographic, clinical, and anthropometric information, as well as lifestyle habits, obtained from medical records. Physical activity level was assessed using the IPAQ questionnaire (short version). HRV was recorded at rest using a heart rate monitor, and the data were analyzed using Kubios HRV® software. The analysis considered time domain parameters (SDNN, RMSSD, and mean RR) and frequency domain parameters (LF and HF). Statistical analysis was performed using SPSS 20.0 software, with a significance level of $p < 0.05$. Patients had a mean age of 53.4 years, most were female (57.3%), had arterial hypertension (61.3%), used diuretics (32%), and were classified as insufficiently active by the IPAQ (82.6%). The prevalence of SDNN below the adopted value was 96%. Patients in the lowest SDNN percentile had a higher mean age ($p=0.02$), and a higher frequency of diabetes mellitus was observed in this percentile ($p=0.01$). Significant differences were observed for rMSSD ($p=0.02$) and mean RR ($p=0.03$) in the SDNN percentile ranges. We conclude that patients with CKD undergoing conservative treatment, already in the initial stages of the disease, present a reduction in SDNN values obtained in the HRV assessment, which indicates cardiac autonomic dysfunction and greater cardiovascular risk.

Keywords: Chronic kidney disease. Cardiovascular disease. Autonomic dysfunction.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Doença cardiovascular na DRC	2
1.2 Disfunção autonômica em estágios de tratamento conservador na DRC	3
1.3 Variabilidade da frequência cardíaca	4
2 HIPÓTESES.....	6
3 OBJETIVOS	6
Objetivo geral.....	6
Objetivos específicos.....	6
4 METODOLOGIA	7
4.1 Desenho da pesquisa	7
4.2 Local e período de realização do estudo	7
4.3 População do estudo.....	7
4.4 Amostra.....	7
4.5 Critérios de elegibilidade.....	7
4.6 Desfechos	8
4.7 Definição e operacionalização de variáveis	8
4.8 Seleção dos participantes.....	10
4.9 Coleta de dados	10
4.9.1 Dados sociodemográficos e clínicos.....	10
4.9.2 Avaliação antropométrica.....	11
4.9.3 Nível de atividade física	11
4.9.4 Variabilidade da Frequência Cardíaca	11
4.10 Análise dos dados.....	12
4.11 Aspectos éticos.....	12
5 RESULTADOS.....	12
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	13
REFERÊNCIAS.....	14
APÊNDICE A – ARTIGO ORIGINAL (SUBMETIDO).....	19
APÊNDICE B – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS	49
APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	50
ANEXO A – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO (ARTIGO ORIGINAL).....	54
ANEXO B - PUBLICAÇÕES COMPLEMENTARES.....	55
ANEXO C - IPAQ	57
ANEXO D – PARECER COMITÊ DE ÉTICA	59

ANEXO E – NORMAS PARA SUBMISSÃO NA REVISTA NEFROLOGÍA66

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada por anormalidades na estrutura ou função renal por mais de três meses com implicações para a saúde (KDIGO, 2024). Dentre as principais causas, destaca-se a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e o Diabetes Mellitus (DM), responsáveis por mais de 60% dos casos de insuficiência renal no Brasil em 2023, segundo o Censo Brasileiro de Diálise (NERBASS *et al.*, 2025).

Atualmente, a DRC é considerada um problema de saúde pública mundial que acomete um a cada dez adultos na população em geral. A doença está associada a resultados clínicos e econômicos adversos, sendo, então, essencial o diagnóstico e tratamento precoces na intenção de reduzir complicações e taxa de mortalidade (BIKBOV *et al.*, 2020).

As diretrizes de prática clínica para avaliação e manejo da DRC (2024) recomendam que ela seja avaliada pela taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), que classifica a doença em 5 estágios; e pelo nível de albuminúria, que classifica em 3 estágios, sendo a relação albumina/creatinina utilizada para estratificação de risco (quadro 1).

Quadro 1: Classificação e gravidade da DRC.

TFG / Albuminúria		A1 < 30 mg/g < 30 mg/mol	A2 30–300 mg/g, 30– 300 mg/mol	A3 > 300 mg/g > 300mg/mol
		Normal ou levemente aumentada	Aumento moderado	Aumento severo
G1 (≥ 90 ml/min/1,73 m ²)	Normal ou baixa	Risco baixo	Risco moderado	Risco alto
G2 (60–89 ml/min/1,73 m ²)	Ligeiramente diminuída	Risco baixo	Risco moderado	Risco alto
G3a (45–59 ml/min/1,73 m ²)	Diminuição leve ou moderada	Risco moderado	Risco alto	Risco muito alto
G3b (30–44 ml/min/1,73 m ²)	Moderadamente a severamente diminuída	Risco alto	Risco muito alto	Risco muito alto
G4 (15–29 ml/min/1,73 m ²)	Severamente diminuída	Risco muito alto	Risco muito alto	Risco muito alto
G5 (< 15 ml/min/1,73 m ²)	Insuficiência renal	Risco muito alto	Risco muito alto	Risco muito alto

Fonte: Adaptada da diretriz KDIGO, 2024.

A incidência, prevalência e progressão da DRC variam dentro dos países por etnia e determinantes sociais da saúde (KAMPMANN *et al.*, 2023). No Brasil, o número de casos ainda é incerto (MARINHO *et al.*, 2017). Até 2017, estimava-se que cerca de 3 a 6 milhões de adultos teriam a doença e, atualmente, mais de 150 mil estão recebendo tratamento dialítico (MARINHO *et al.*, 2017; NERBASS *et al.*, 2025).

Nos estágios iniciais (G1 a G4), o tratamento é considerado conservador e o objetivo é retardar a progressão da doença ao mesmo tempo que busca preparar o paciente para a fase terminal (JUNIOR, 2004; VARELA *et al.*, 2006). Entretanto, de forma insidiosa, pacientes em estágios iniciais já sofrem efeitos deletérios da uremia e apresentam alterações sistêmicas e risco aumentado de mortalidade cardiovascular (ZOCCALI *et al.*, 2023).

1.1 Doença cardiovascular na DRC

A associação entre DRC e alterações cardiovasculares é sugerida desde 1831 (BRIGHT, 1831). Atualmente, a principal causa de mortalidade nesses pacientes é a doença cardiovascular (DCV) (LEHMKUHL, MAIA & MACHADO, 2009; THOMPSON *et al.*, 2015; BIKBOV *et al.*, 2020; JANKOWSKI *et al.*, 2021). Quando comparados à população geral, pessoas com doença renal chegam a apresentar de dez a vinte vezes mais chances de desenvolver DCV, de modo que esse risco perpassa todos os estágios do adoecimento, sendo comum a mortalidade por causas cardíacas antes mesmo da evolução para a fase terminal (FOLEY *et al.*, 1998; SCHIFFRIN *et al.*, 2007; WEBSTER *et al.*, 2017; NERBASS, 2022).

Como a DRC é frequentemente resultado da HAS e a DM, o aumento do risco cardiovascular nessa população já foi visto como resultado dessas doenças subjacentes. Entretanto, meta-análises mostram que uma TFG_e abaixo de 60 mL/min/1,73 m² e razão albumina/creatinina igual ou superior a 1,1 mg/mmol são fatores de risco independentes para mortalidade cardiovascular na população em geral (CHRONIC KIDNEY DISEASE PROGNOSIS CONSORTIUM *et al.*, 2010; VAN DER VELDE *et al.*, 2011).

Em indivíduos com TFG_e < 60 ml/min/1,73 m², o risco de incidência de insuficiência cardíaca foi considerado três vezes maior quando comparados a pessoas com TFG_e preservada (KOTTGEN *et al.*, 2007). Cerca de 50% dos pacientes em estágio 3 e 4 desenvolvem hipertrofia ventricular esquerda e possuem alto risco de mortalidade cardiovascular com redução significativa na expectativa de vida de 21 anos em média. (WEN *et al.*, 2008; TURIN *et al.*, 2012).

A ocorrência de DCV é atribuída a fatores de risco tradicionais como idade avançada, aterosclerose, dislipidemia, HAS, DM e sedentarismo; e a mecanismos intrínsecos à lesão renal, chamados de não tradicionais, como anemia, metabolismo de cálcio e fósforo anormal, inflamação crônica, alterações no sistema renina-angiotensina-aldosterona, desnutrição, sobrecarga do volume extracelular e aumento de toxinas urêmicas (ZOCCALI *et al.*, 2023).

Além desses fatores, a DCV tem sido relacionada à disfunção na modulação do sistema nervoso autônomo (SNA) o qual desempenha importante papel na regulação da pressão arterial e da frequência cardíaca (ZOCCALI *et al.*, 2023; SHECAIRA *et al.*, 2023). Apesar dos mecanismos não serem completamente elucidados, o desequilíbrio autonômico parece estar relacionado ao aumento da circulação de catecolaminas e de angiotensina II, à inibição de óxido nítrico e à isquemia renal (SALMAN, 2015). Desse modo, a disfunção no SNA relacionado à uremia parece refletir no aumento da atividade do sistema nervoso simpático e redução da atividade parassimpática, representando forte indicador de risco de mortalidade cardíaca (SHECAIRA *et al.*, 2023).

1.2 Disfunção autonômica em estágios de tratamento conservador na DRC

O SNA desempenha papel importante na regulação do sistema cardiovascular, controlando a frequência cardíaca e a pressão arterial por meio da interação entre cronotropismo, inotropismo e resistência vascular periférica. Para isso acontecer, estão envolvidos receptores carotídeos, aórticos e cardiopulmonares, os quais geram estímulos resultando em respostas autonômicas inibitórias ou excitatórias (IRIGOYEN *et al.*, 2014).

O sistema autônomo subdivide-se em sistema nervoso simpático (SNS) e sistema nervoso parassimpático (IRIGOYEN *et al.*, 2014; KAREMAKER, 1997). A ativação do SNS a nível renal contribui para o aumento da pressão arterial através do aumento da reabsorção tubular de sódio, secreção de renina e resistência vascular renal (DIBONA & KOPP, 1997).

A disfunção autonômica na DRC tem sido demonstrada como uma alteração generalizada, envolvendo as vias simpática e parassimpática (VITA *et al.*, 1999; SHECAIRA *et al.*, 2023). A isquemia renal, o aumento da angiotensina II e do estímulo aos receptores carotídeos, as alterações nos níveis de paratormônio e a má resposta de receptores periféricos à ação da norepinefrina têm sido listados como causadores dessa disfunção, que pode apresentar graus variados, a depender dos fatores relacionados à patologia de base, ao grau da disfunção renal, à presença de anemia, acidose e a doença mineral óssea (VONEND, RUMP & RITZ, 2008; SALMAN, 2015).

A ativação adrenérgica já é detectável nas fases clínicas iniciais da DRC e não somente na insuficiência renal terminal. A alta atividade simpática em pacientes com DRC não dialítica parece estar associada à hipertrofia ventricular esquerda (HVE) concêntrica e sua magnitude torna-se cada vez mais pronunciada à medida que a função renal se deteriora progressivamente (GRASSI *et al.*, 2011; CHANDRA *et al.*, 2012; OLIVEIRA *et al.*, 2014).

Considerando o potencial de morbimortalidade influenciado pela disfunção autonômica, é relevante que ela seja avaliada e detectada precocemente. Para isso, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) tem sido uma opção promissora, visto seu potencial de fornecer informações adicionais sobre condições fisiológicas e patológicas e aprimorar a estratificação de risco cardiovascular em pacientes com DRC (ZHANG & WANG, 2014).

1.3 Variabilidade da frequência cardíaca

A VFC é um marcador quantitativo da atividade autonômica que mensura as oscilações entre os intervalos R-R (iR-R) dos batimentos cardíacos (AMERICAN HEART ASSOCIATION *et al.*, 1996). Ela é considerada marcador diagnóstico, prognóstico e preditor de complicações, inclusive de mortalidade. Como marcador da função simpática, sua redução indica adaptação anormal do SNA e tem sido associada a resultados adversos de DCV na população em geral e em situações de pós-infarto do miocárdio, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes e doença renal terminal (VANDERLEI *et al.*, 2009; GREEN *et al.*, 2011; PIEGAS *et al.*, 2015).

Na DRC, a VFC é considerada preditor de resultados cardiovasculares e renais adversos como arritmias, progressão da doença e morte súbita (THIO *et al.*, 2018). Sua análise pode ser feita por métodos não lineares, os quais são considerados determinísticos para fenômenos biológicos, e têm se mostrado bons preditores de morbimortalidade, sendo realizados através de análises de flutuações depuradas de tendências, função de correlação, expoente de Hurst, dimensão fractal e o expoente de Lyapunov (AMERICAN HEART ASSOCIATION *et al.*, 1996; VANDERLEI *et al.*, 2009). Além desses, métodos lineares no domínio do tempo e da frequência são frequentemente utilizados. No domínio do tempo, é mensurado cada iR-R normal (batimentos sinusais) durante determinado intervalo de tempo, os quais podem ser representados por métodos estatísticos ou geométricos.

As principais variáveis no domínio do tempo por medidas estatísticas são o desvio padrão de todos os intervalos RR normais (SDNN), a raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças sucessivas entre intervalos RR (rMSSD), o número de pares de intervalos NN

sucessivos que diferem mais de 50 ms (NN50) e a porcentagem dos intervalos RR sucessivos que diferem mais de 50 ms (pNN50). No domínio da frequência, os dados são obtidos por meio da análise espectral da VFC a qual descreve a distribuição da variância em função da frequência. As principais variáveis originadas dessa análise são: potência da faixa de frequência baixa [0,04–0,15 Hz] (LF), potência da faixa de frequência alta [0,15–0,4 Hz] (HF), potência da faixa de frequência muito baixa [0,003–0,04 Hz] (VLF) e a relação entre as bandas LF e HF (LF/HF) (AMERICAN HEART ASSOCIATION *et al.*, 1996).

O índice SDNN representa as atividades simpática e parassimpática, e as variáveis rMSSD, NN50 e pNN50 na presença do ritmo sinusal normal, quantificam a modulação parassimpática dos iR-R (AMERICAN HEART ASSOCIATION *et al.*, 1996; KLEIGER *et al.*, 2005; VANDERLEI *et al.*, 2009). A potência de alta frequência (HF) está relacionada à modulação respiratória, sendo indicador da atuação do nervo vago sobre o coração; a LF é originado da ação conjunta dos componentes simpático e parassimpático, representando a atividade barorreflexa e a relação LF/HF reflete as alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático do SNA, caracterizando o balanço/equilíbrio simpático-vagal sobre o coração (AMERICAN HEART ASSOCIATION *et al.*, 1996; KLEIGER *et al.*, 2005; VANDERLEI *et al.*, 2009).

O SDNN é a medida de domínio temporal mais comumente utilizada para a VFC. Sua medida pode revelar menor capacidade de adaptação do sistema cardiovascular, indicando aumento do tônus simpático ou diminuição do tônus vagal, predispondo fibrilação ventricular (KLEIGER *et al.*, 1987; TEGEGNE *et al.*, 2023). Valores de SDNN abaixo de 50 ms têm sido considerados preditores independentes de mortalidade cardiovascular e por todas as causas e já foram associados a risco relativo de mortalidade 5,3 vezes maior quando comparados a SDNN superior a 100 ms (KLEIGER *et al.*, 1987). Em pacientes após infarto do miocárdio, SDNN < 70 ms teve valor preditivo independente na mortalidade, especialmente para aqueles com mais de 65 anos [*Autonomic Tone and Reflexes after Myocardial Infarction* (ATRAMI)] e em indivíduos sem diagnóstico prévio de DCV, meta-análises mostraram que para cada aumento proporcional no SDNN, houve redução equivalente no risco de ocorrência do primeiro evento cardiovascular, o que reforça o valor do SDNN como marcador prognóstico clínico (HILLEBRAND *et al.*, 2013).

Em pacientes com DRC em hemodiálise, a baixa VFC, representada especialmente pelo SDNN e pela relação LF/HF, foi identificada como preditora de mortalidade no estudo de Yang *et al.* (2021). Nas fases iniciais da DRC, já há indícios de disfunção SNA, embora as evidências ainda apresentem inconsistências (CHANDRA *et al.*, 2012; OLIVEIRA *et al.*, 2014). No estudo

de Oliveira *et al.* (2014), os pacientes nos estágios conservadores da DRC (G3 ao G5) e sem manifestações clínicas prévias de disautonomia, foram avaliados por meio da análise espectral da VFC. Os autores observaram desequilíbrio simpático-vagal apenas durante o estresse postural, sugerindo alterações discretas da modulação autonômica nesses estágios. Em outra investigação, realizada com pacientes com DRC não dialítica, não foi identificada associação entre valores reduzidos de SDNN e risco aumentado para desfechos renais, cardiovasculares ou mortalidade por todas as causas. No entanto, encontrou-se relação entre mortalidade e o índice rMSSD (DRAWZ *et al.*, 2014).

Nesse contexto, considerando a importância da detecção precoce de fatores associados ao risco cardiovascular em indivíduos com DRC, bem como o potencial da VFC — especialmente o índice SDNN — como ferramenta de avaliação clínica, este estudo teve como objetivo avaliar a modulação autonômica da frequência cardíaca nos diferentes estágios do tratamento conservador da DRC, utilizando o SDNN como principal indicador.

2 HIPÓTESES

H0: A VFC não está alterada nos estágios de tratamento conservador da DRC.

H1: Pessoas com DRC em tratamento conservador apresentam baixa VFC.

3 OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar a modulação autonômica da frequência cardíaca de pacientes com DRC em tratamento conservador.

Objetivos específicos

- Avaliar a VFC de pacientes com DRC em tratamento conservador por meio do índice SDNN;
- Analisar os demais índices da VFC (rMSSD, média RR, FC média, pNN50, LF, HF);
- Verificar a prevalência de SDNN baixo a partir da avaliação da VFC;
- Verificar os fatores associados à baixa VFC.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho da pesquisa

Estudo analítico, do tipo transversal que seguiu as recomendações do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE).

4.2 Local e período de realização do estudo

O estudo foi realizado no Laboratório do Grupo de Pesquisa em Avaliação e Reabilitação Cardiorrespiratória (GECARE) da Faculdade de Fisioterapia da Universidade Federal do Rio de Janeiro através de uma parceria com o Programa de Pós-graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco. O trabalho foi desenvolvido entre os meses de junho de 2024 a março de 2025 e as coletas foram iniciadas após aprovação do comitê de ética institucional (Parecer no. 7.394.039).

4.3 População do estudo

Pacientes com DRC em tratamento conservador acompanhados no ambulatório de Nefrologia do Hospital Clementino Fraga Filho.

4.4 Amostra

A amostragem por conveniência com alocação pareada dos participantes por estágios da DRC [1 a 5 não dialítico (5ND)].

4.5 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de DRC em tratamento conservador 1 a 5ND. Foram excluídos pacientes que tivessem realizado transplante cardíaco, que apresentassem bloqueio atrioventricular ou arritmias, que fizessem uso de marcapasso e com dificuldade motora que impossibilitasse a avaliação. A figura 1 apresenta o fluxograma dos pacientes no estudo (Figura 1).

A DRC foi definida conforme as Diretrizes de Prática Clínica para Avaliação e Manejo da Doença Renal Crônica (2024), considerando pacientes que ainda não necessitam de terapia de substituição renal. Os critérios de elegibilidade foram verificados por meio dos prontuários dos pacientes.

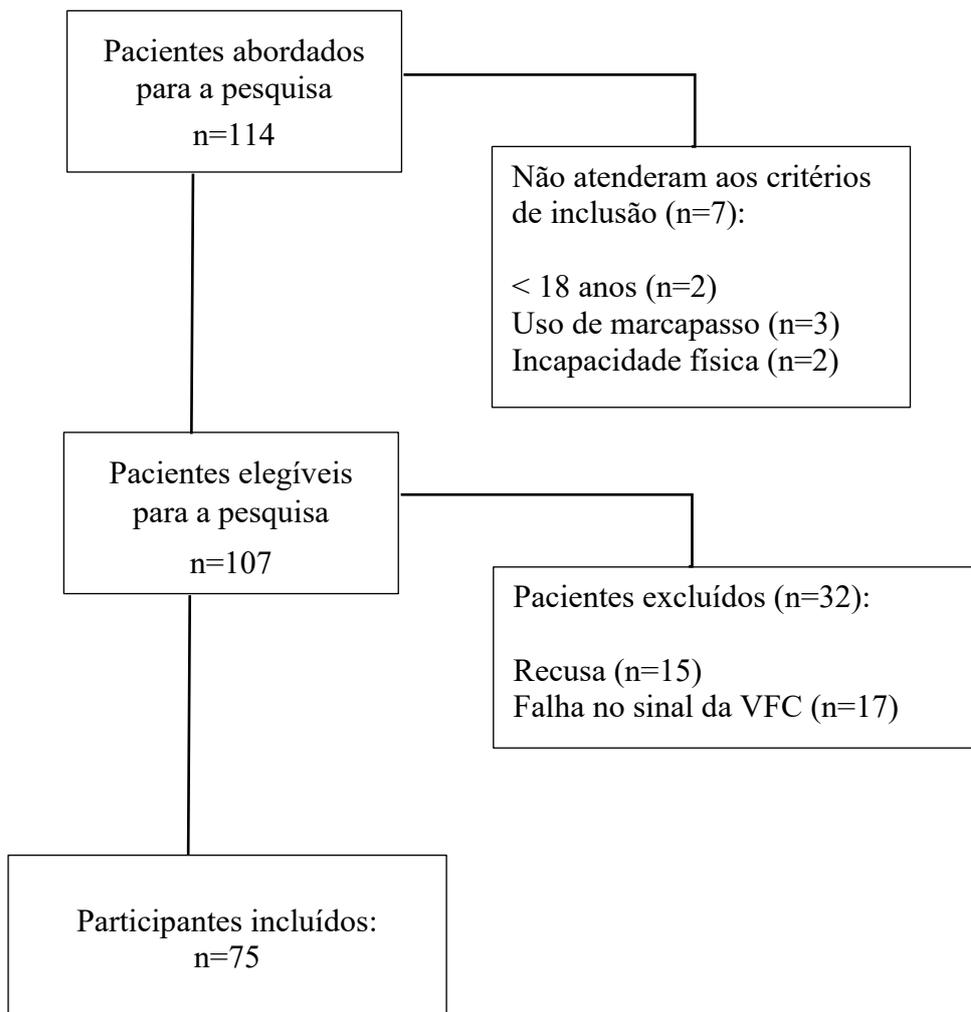


Figura 1. Fluxograma dos participantes do estudo.

4.6 Desfechos

Desfechos primários:

- Variabilidade da frequência cardíaca (SDNN).

Desfechos secundários:

- Variabilidade da frequência cardíaca (rMSSD, média RR, FC média, pNN50, LF, HF).

4.7 Definição e operacionalização de variáveis

VFC [média RR (ms), SDNN (ms), rMSSD (ms), pNN50 (%), AF (nu), BF (nu)]	<p>Tipo de variável: Dependente</p> <p>Obtenção do dado: Cardiofrequencímetro Polar® H10</p> <p>Classificação: Quantitativa contínua</p>
Estágio da DRC	<p>Tipo de variável: Independente (descritiva)</p> <p>Categorização: estágio 1, estágio 2, estágio 3, estágio 4, estágio 5ND</p> <p>Obtenção do dado: dados de prontuário</p> <p>Classificação: Qualitativa nominal</p>
Tempo de diagnóstico (meses)	<p>Tipo de variável: Independente (descritiva)</p> <p>Categorização: número de meses</p> <p>Obtenção do dado: dados de prontuário</p> <p>Classificação: Quantitativa discreta</p>
Idade (anos)	<p>Tipo de variável: Independente (descritiva)</p> <p>Obtenção do dado: prontuário</p> <p>Classificação: Quantitativa contínua</p>
Sexo	<p>Tipo de variável: Independente (descritiva)</p> <p>Categorização: Masculino e Feminino</p> <p>Obtenção do dado: entrevista</p> <p>Classificação: Qualitativa nominal</p>
Etnia	<p>Tipo de variável: Independente (descritiva)</p> <p>Categorização: Branco, pardo, negro</p> <p>Obtenção do dado: entrevista</p> <p>Classificação: Qualitativa nominal</p>
IMC (kg/m ²)	<p>Tipo de variável: Independente</p> <p>Obtenção do dado: mensuração de peso e altura</p> <p>Classificação: Quantitativa contínua</p>
Comorbidades (HAS, DM, DAC, ICC, AVC, outras)	<p>Tipo de variável: Independente (preditora)</p> <p>Categorização: sim ou não</p> <p>Obtenção do dado: dados de prontuário</p> <p>Classificação: Qualitativa nominal</p>
Hábitos de vida (alcooolismo, tabagismo, drogas ilícitas)	<p>Tipo de variável: Independente</p> <p>Categorização: sim ou não</p> <p>Obtenção do dado: entrevista e dados de prontuário</p>

	Classificação: Qualitativa nominal
Medicamentos de uso regular	Tipo de variável: Independente (preditora) Categorização: sim ou não Obtenção do dado: entrevista e dados de prontuário Classificação: Qualitativa nominal
Nível de atividade física	Tipo de variável: Independente (preditora) Categorização: Sedentários, insuficientemente ativo A e B e ativo/muito ativo Obtenção do dado: Questionário IPAQ versão curta Classificação: Qualitativa ordinal

4.8 Seleção dos participantes

Os pacientes foram convidados a participar do estudo através de busca ativa e divulgação no ambulatório de nefrologia. A maioria das avaliações foi realizada no mesmo dia da consulta médica de rotina, o que impossibilitou a orientação prévia quanto a hábitos de vida que pudessem interferir na frequência cardíaca no momento da análise. Entretanto, nos casos em que a avaliação foi previamente agendada, os pacientes foram orientados a dormir e alimentar-se adequadamente, além de evitar o consumo de álcool, tabaco, café e substâncias semelhantes no dia anterior à avaliação.

4.9 Coleta de dados

4.9.1 Dados sociodemográficos e clínicos

Foram coletados dados referentes a idade (anos), sexo (masculino/feminino), índice de massa corporal (IMC, Kg/m²), hábitos de vida (tabagismo, etilismo e uso de drogas), dados clínicos [TFGe, estadiamento da DRC, etiologia da DRC, tempo de diagnóstico da DRC (anos) e medicamentos de uso regular], nível de atividade física e presença de comorbidades [HAS, DM, Insuficiência Cardíaca, Doença Arterial Coronariana, Acidente Vascular Cerebral e outras]. As informações foram retiradas diretamente dos prontuários e em caso de informações faltantes ou incompletas, foram esclarecidas pelo médico assistente.

A TFG foi estimada pela equação da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI). O status de tabagismo foi definido pelo autorrelato, assim como o uso de álcool e drogas ilícitas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2025).

4.9.2 Avaliação antropométrica

A avaliação da altura foi realizada com estadiômetro (Velmy, Rio de Janeiro, Brasil) e o peso corporal por uma balança portátil (Velmy, Rio de Janeiro, Brasil). Os participantes foram orientados a ficar em pé com as pernas e pés paralelos, peso distribuído em ambos os pés, braços relaxados ao lado do corpo e palmas das mãos voltadas para o corpo, descalço, com os bolsos vazios e sem acessórios e o olhar para a linha do horizonte (BRASIL, 2013). A partir dos valores de peso e altura, foi realizado o cálculo do IMC [peso (Kg)/altura²(m)].

4.9.3 Nível de atividade física

O nível de atividade física foi avaliado pelo questionário *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ), versão curta. O IPAQ é um instrumento de avaliação validado para a língua portuguesa e apresenta boa reprodutibilidade, sendo considerada uma ferramenta segura. A versão curta do IPAQ é composta por sete questões abertas e suas informações permitem estimar o tempo despendido, por semana, em diferentes dimensões de atividade física (caminhadas e esforços físicos de intensidades moderada e vigorosa) e de inatividade física (posição sentada). Os indivíduos foram classificados em Sedentários, Insuficientemente Ativo A, Insuficientemente Ativo B e Ativo/Muito Ativo (MATSUDO *et al.*, 2001).

4.9.4 Variabilidade da Frequência Cardíaca

A VFC foi avaliada no laboratório do GECARE por meio de um cardiofrequencímetro (Polar® H10, Finlândia) com frequência de amostragem de 1000 Hz. A sala foi mantida climatizada a uma temperatura entre 22 e 24°C, e as avaliações foram realizadas no período da manhã, sendo priorizado o silêncio durante a coleta.

Inicialmente, a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), e a frequência cardíaca (FC) foram registradas com o paciente em repouso e na posição sentada, por meio de um esfigmomanômetro (BD®) e de um estetoscópio (Littman®). O cardiofrequencímetro registrou a FC e os iR-R, batimento a batimento, por 10 minutos, na posição deitada. O instrumento foi fixado por cinto elástico no terço inferior do esterno e fez transmissão simultânea para o aplicativo Elite HRV® (Elite HRV, EUA), onde os dados foram armazenados. Para a análise do sinal, as informações foram transportadas para o aplicativo Kubios HRV 2.0 for Windows e o trecho de maior estabilidade do sinal no período de cinco minutos e livre de artefatos, foi selecionado (AMERICAN HEART ASSOCIATION *et al.*, 1996; VANDERLEI, 2009; RODRIGUES *et al.*, 2021).

Foi conduzida uma análise linear das variáveis da VFC. No domínio do tempo, foram extraídos os seguintes parâmetros: SDNN, rMSSD e média R-R, expressos em milissegundos

(ms). No domínio da frequência, foram calculadas as potências espectrais nas bandas de LF e HF, expressas em unidades normalizadas (nu).

Para fins desse estudo, a variável SDNN foi escolhida para representar a VFC devido a sua maior associação com mortalidade cardiovascular (KLEIGER *et al.*, 1987; HILLERBRAND *et al.*, 2013; DE CASTILHO, *et al.*, 2017; TEGENE *et al.*, 2023) e foi interpretada conforme proposto pelo estudo de Nunan, Sandercock & Brodie (2010), com SDNN<50ms representando baixa VFC. As variáveis rMMSD, LF e HF foram comparadas com os intervalos percentílicos de SDNN. A interpretação dos dados seguiu as diretrizes da *Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and electrophysiology* (1996) (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 1996).

4.10 Análise dos dados

A distribuição de normalidade das variáveis contínuas foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para a verificação da associação entre as variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson e o Teste Exato de Fisher. As variáveis idade, IMC, SDNN, LF e HF foram analisadas por meio da ANOVA one-way, com aplicação do teste Holm-Sidak quando indicado. As demais variáveis foram comparadas pelo teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste de Dunn's para comparações múltiplas, quando necessário. Para fins de apresentação de resultados, as variáveis foram expressas como média e intervalo de confiança (IC) e, por meio de frequências absolutas (n) e relativas (%).

Os participantes foram agrupados em intervalos percentílicos de SDNN considerando as faixas P0-P25 (baixo: <14,2), P25-P75 (intermediário: 14,2 - 27,6) e P75-P100 (alto: >27,6), às quais correspondem às porções inferior, central e superior dos dados. Os dados foram analisados no software SPSS versão 20.0 e descritos em tabelas e gráficos, sendo adotado como significativo $p < 0,05$.

4.11 Aspectos éticos

Este estudo atendeu aos critérios éticos preconizados pela resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde.

5 RESULTADOS

A presente dissertação apresenta como resultados, o seguinte artigo:

Artigo 1: **Reduction of heart rate variability in patients with non-dialysis chronic kidney disease: A cross-sectional study**, submetido à revista *Nefrología*, percentil 53%, Qualis A4 (APÊNDICE A).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo constatou que pacientes com DRC não dialítica apresentam baixa VFC representada pelo índice SDNN. Valores baixos de SDNN foram associados à idade avançada e à maior prevalência de diabetes. Estes resultados sugerem aumento do risco cardiovascular relacionado à disfunção autonômica já nas fases iniciais da doença.

Sugere-se então, a avaliação da VFC na clínica dos pacientes com DRC para a detecção de alterações autonômicas cardíacas, além de novos estudos que avaliem os efeitos de intervenções terapêuticas medicamentosas e/ou adjuvantes nesse desfecho.

REFERÊNCIAS

AMERICAN HEART ASSOCIATION. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **European Heart Journal**, v. 17, n. 3, p. 354-381, 1996.

BIKBOV, Boris et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 395, n. 10225, p. 709-733, 2020.

BRASIL. Manual de antropometria. Pesquisa Nacional de Saúde. Rio de Janeiro, 2013.

BRIGHT, Richard. **Reports of medical cases, selected with a view of illustrating the symptoms and cure of diseases by a reference to morbid anatomy**. 1831.

CHANDRA, Preeti et al. Predictors of heart rate variability and its prognostic significance in chronic kidney disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 27, n. 2, p. 700-709, 2012.

CHRONIC KIDNEY DISEASE PROGNOSIS CONSORTIUM et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. **The Lancet**, v. 375, n. 9731, p. 2073-2081, 2010.

DIBONA, Gerald F.; KOPP, Ulla C. Neural control of renal function. **Physiological Reviews**, v. 77, n. 1, p. 75-197, 1997.

DE CASTILHO, Fabio M. et al. Heart rate variability as predictor of mortality in sepsis: A prospective cohort study. **PloS one**, v. 12, n. 6, p. e0180060, 2017.

DRAWZ, Paul E. et al. Heart rate variability is a predictor of mortality in chronic kidney disease: a report from the CRIC Study. **American Journal of Nephrology**, v. 38, n. 6, p. 517-528, 2014.

FOLEY, Robert N.; PARFREY, Patrick S.; SARNAK, Mark J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 32, n. 5, p. S112-S119, 1998.

GRASSI, Guido et al. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. **Hypertension**, v. 57, n. 4, p. 846-851, 2011.

GREEN, Darren et al. Sudden cardiac death in hemodialysis patients: an in-depth review. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 57, n. 6, p. 921-929, 2011.

HILLEBRAND, Stefanie et al. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose–response meta-regression. **Europace**, v. 15, n. 5, p. 742-749, 2013.

IRIGOYEN, Maria Cláudia et al. Revisitando a fisiologia do sistema nervoso simpático: o que há de novo?. *Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo*, p. 9-15, 2014.

JANKOWSKI, Joachim et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: pathophysiological insights and therapeutic options. **Circulation**, v. 143, n. 11, p. 1157-1172, 2021.

KAMPMANN, Jan Dominik et al. Prevalence and incidence of chronic kidney disease stage 3–5—results from KidDiCo. **BMC Nephrology**, v. 24, n. 1, p. 17, 2023.

KAREMAKER, John M. An introduction into autonomic nervous function. **Physiological measurement**, v. 38, n. 5, p. R89, 2017. DIBONA, Gerald F.; KOPP, Ulla C. Neural control of renal function. **Physiological Reviews**, v. 77, n. 1, p. 75-197, 1997.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO). KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney International**, v. 105, n. 4, p. S117-S314, 2024.

KLEIGER, Robert E.; STEIN, Phyllis K.; BIGGER JR, J. Thomas. Heart rate variability: measurement and clinical utility. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, v. 10, n. 1, p. 88-101, 2005.

KLEIGER, Robert E. et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. **The American journal of cardiology**, v. 59, n. 4, p. 256-262, 1987.

KOTTGEN, Anna et al. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 18, n. 4, p. 1307-1315, 2007.

LEHMKUHL, A.; MAIA, A. J. M.; MACHADO, M. O. The Prevalence of Death in Patients with Chronic Kidney Disease Associated with Bone Mineral Disease. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 31, p. 10-17, 2009.

MARINHO, Ana Wanda Guerra Barreto et al. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 25, p. 379-388, 2017.

MATSUDO, Sandra et al. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, p. 05-18, 2001.

NERBASS, F. B. et al. Pesquisa Brasileira de Diálise 2023. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 1, e20240081, jan. 2025.

NUNAN, David; SANDERCOCK, Gavin RH; BRODIE, David A. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. **Pacing and Clinical Electrophysiology**, v. 33, n. 11, p. 1407-1417, 2010.

OLIVEIRA, Carlos Alberto de et al. Depressão da modulação autonômica cardíaca em pacientes com doença renal crônica diagnosticada pela análise espectral da variabilidade da frequência. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 36, p. 155-162, 2014.

PIEGAS, Luís Soares et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 105, n. 2 suppl 1, p. 1-121, 2015.

RODRIGUES, Natália Garbeto et al. Avaliação da modulação autonômica da frequência cardíaca de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise: estudo preliminar. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 28, n. 2, p. 151-158, 2021.

ROMÃO JUNIOR, João Egidio Romão. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 26, n. 3, p. 1-3, 2004.

SALMAN, Ibrahim M. Cardiovascular autonomic dysfunction in chronic kidney disease: a comprehensive review. **Current Hypertension Reports**, v. 17, p. 1-20, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. CKD-EPI – 2021. Disponível em: <https://sbn.org.br/medicos/utilidades/calculadoras-nefrologicas/ckd-epi-2021/>. Acesso em: 17 jun. 2025.

SCHIFFRIN, Ernesto L.; LIPMAN, Mark L.; MANN, Johannes FE. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. **Circulation**, v. 116, n. 1, p. 85-97, 2007.

SHECAIRA, Tânia Plens et al. Disfunção autonômica cardiovascular e dano renal: papel da inflamação e do estresse oxidativo. **Revista Brasileira de Hipertensão**, p. 53-58, 2023.

TEGEGNE, Balewgizie S. et al. Phenotypic but not genetically predicted heart rate variability associated with all-cause mortality. **Communications Biology**, v. 6, n. 1, p. 1013, 2023.

THIO, Christian et al. Heart rate variability and its relation to chronic kidney disease: Results from the PREVEND Study. **Psychosomatic Medicine**, v. 80, n. 3, p. 307, 2018.

THOMPSON, Stephanie et al. Cause of death in patients with reduced kidney function. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 26, n. 10, p. 2504-2511, 2015.

TURIN, Tanvir Chowdhury et al. Chronic kidney disease and life expectancy. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 27, n. 8, p. 3182-3186, 2012.

VAN DER VELDE, Marije et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. **Kidney International**, v. 79, n. 12, p. 1341-1352, 2011.

VANDERLEI, Luiz Carlos Marques et al. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 24, p. 205-217, 2009.

VARELA, Alexandre Manoel et al. Interações entre a doença cardiovascular e a doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 28, n. 2 suppl. 1, p. 22-28, 2006.

VON ELM, E. et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **Journal of Clinical Epidemiology**, [S.l.], v. 61, n. 4, p. 344–349.

VITA, Giuseppe et al. Uremic autonomic neuropathy studied by spectral analysis of heart rate. **Kidney International**, v. 56, n. 1, p. 232-237, 1999.

VONEND, Oliver; RUMP, L. Christian; RITZ, Eberhard. Non-coronary heart disease in dialysis patients: Sympathetic Overactivity—The Cinderella of Cardiovascular Risk Factors in Dialysis Patients. In: **Seminars in Dialysis**. p. 326-330, 2008.

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

WEN, Chi Pang et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. **The Lancet**, v. 371, n. 9631, p. 2173-2182, 2008.

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

ZHANG, Jing; WANG, Ningning. Prognostic significance and therapeutic option of heart rate variability in chronic kidney disease. **International Urology and Nephrology**, v. 46, p. 19-25, 2014.

ZOCCALI, Carmine et al. Cardiovascular complications in chronic kidney disease: a review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association. **Cardiovascular Research**, v. 119, n. 11, p. 2017-2032, 2023.

APÊNDICE A – ARTIGO ORIGINAL (SUBMETIDO)

Reduction of heart rate variability in patients with non-dialysis chronic kidney disease:

A cross-sectional study

Juliana Rodrigues da Silva¹, Michel Silva Reis², Mônica Soares de Oliveira¹, Tiago Moraes de Macêdo¹, Dário Sobral Filho³, Renata Christine Simas de Lima⁴, Maurilo Leite Junior⁴, Patrícia Érika de Melo Marinho¹.

¹Post-graduation Program in Physical Therapy, Health Sciences Center, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

²Post-graduation Program in Rehabilitation Sciences, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

³Coronary Care Unit of Pernambuco Cardiac Emergency Hospital, Universidade de Pernambuco, Recife, PE, Brazil.

⁴Division of Nephrology, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro, Brazil.

Corresponding author:

Patrícia Érika de Melo Marinho

Avenida Jornalista Aníbal Fernandes, 173, Cidade Universitária, Recife, Pernambuco, Brazil.

CEP: 50740-560.

Telephone number: (+55) 81 2126-8491

E-mail: patricia.marinho@ufpe.br

ABSTRACT

Objective: To evaluate the autonomic modulation of heart rate in patients with non-dialysis CKD. **Method:** This study was conducted between June 2024 and March 2025 at the Hospital Clementino Fraga Filho (UFRJ), Brazil, with 75 outpatients (≥ 18 years) with CKD stages 1 to 5-ND participating. Individuals with arrhythmias, pacemaker, heart transplant or physical limitations were excluded. Clinical, demographic and physical activity level (IPAQ-short) data were collected. Heart rate variability was recorded at rest using a Polar[®] H10 cardiofrequency monitor and analyzed by Kubios HRV[®] software. The extracted variables included SDNN, RMSSD, mean RR, LF and HF. SDNN was adopted as the main marker of HRV, with patients stratified by percentiles. **Results:** The mean SDNN was 22.5 ms and 96% of the participants were below the reference value. The majority were hypertensive (61.3%), used diuretics (32%) and were classified as insufficiently active (82.6%). Participants in the lowest SDNN percentile were older ($p=0.02$) and had a higher prevalence of diabetes mellitus ($p=0.01$). Significant differences were observed for rMSSD ($p=0.02$) and mean RR ($p=0.03$). **Conclusion:** Patients with non-dialysis CKD presented reduced SDNN values obtained in the depression and increased cardiovascular risk.

Keywords: Chronic kidney disease. Cardiovascular disease. Autonomic dysfunction.

1 - Autonomic dysfunction is a cardiovascular risk factor in Chronic Kidney Disease (CKD).

2 - Autonomic modulation can be assessed by Heart Rate Variability (HRV).

3 - Reduced HRV is associated with a higher risk of mortality in individuals with CKD.

4 - HRV is decreased in the early stages of CKD, indicating marked cardiac autonomic dysfunction

1. INTRODUCTION

Most patients with chronic kidney disease (CKD) die from cardiac complications^{1,2}. People with CKD are 10 to 20 times more likely to develop cardiovascular disease (CVD) when compared to the general population³. This risk, even to a lesser extent, permeates all stages of the disease, and mortality from cardiac causes is common even before progression to the terminal phase^{4,5,6}.

One of the factors related to CVD in CKD is dysfunction in modulation of the autonomic nervous system (ANS)^{7,8}. Autonomic imbalance appears to be related to increased circulation of catecholamines and angiotensin II, inhibition of nitric oxide, and renal ischemia, resulting in increased sympathetic activity and reduced parasympathetic activity⁹. ANS regulation can be assessed by heart rate variability (HRV), which is a method capable of providing representative parameters of sympathetic and parasympathetic activity and predicting the risk of cardiovascular and all-cause mortality^{10,11}.

Reduced HRV has been associated with adverse CVD outcomes in the general population and in post-myocardial infarction, chronic coronary artery disease, congestive heart failure, sepsis, diabetes, and end-stage renal disease^{12,13,14,15}. ANS dysfunction in the early stages of CKD has already been suggested, however the information is still inconsistent^{16,17}.

The standard deviation of all normal RR intervals (SDNN) is a time-domain parameter of HRV that is associated with cardiovascular disease. Its measurement may reveal a lower adaptive capacity of the cardiovascular system, indicating increased sympathetic tone or decreased vagal tone, predisposing to ventricular fibrillation^{18,19}. Studies relate SDNN to fatal and non-fatal CVD, and values below 50 ms have been associated with a 5.3-fold higher relative risk of mortality when compared to SDNN greater than 100 ms¹⁹.

Autonomic dysfunction in the terminal phase of CKD reflects an imbalance between the sympathetic and parasympathetic nervous systems, which has been associated with a higher risk of arrhythmias, intradialytic hypotension, and cardiovascular mortality^{9,20}. Low HRV in these patients, especially represented by SDNN and the LF/HF ratio, has been identified as a predictor of mortality²¹. There are signs of ANS dysfunction in the early stages of the disease, although the evidence is still conflicting^{11,16,17}.

Therefore, considering the importance of early detection of factors which contribute to cardiovascular risk in patients with CKD and the clinical significance of HRV, this study aimed to evaluate the autonomic modulation of heart rate in patients with non-dialysis CKD.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1 Study design

This is a cross-sectional study conducted at the Laboratory of the Research Group on Cardiorespiratory Assessment and Rehabilitation (GECARE) of the Faculty of Physiotherapy of the Universidade Federal do Rio de Janeiro, from June 2024 to March 2025, having been approved by the institutional ethics committee (opinion no. 7.394.039). The study followed the recommendations of the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) and all patients signed the Informed Consent Form (ICF).

2.2 Study population

The study included patients with CKD undergoing non-dialysis treatment (non-dialysis stages 1 to 5 - ND) followed at the Nephrology outpatient clinic of Clementino Fraga Filho University Hospital, selected by convenience sampling with paired allocation of participants by CKD stages.

CKD was defined according to the Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (2024)², considering patients who do not yet require renal replacement therapy, classified between ND stages G1 to G5 of CKD².

2.3 Eligibility criteria

Patients over 18 years of age, of both sexes, diagnosed with CKD and undergoing non-dialysis treatment were included. Patients who had undergone heart transplantation, who had atrioventricular block or arrhythmias, who used a pacemaker or who had physical disabilities which made assessment impossible were excluded.

2.4 Sociodemographic and clinical data

Data were collected regarding age (years), sex (male/female), body mass index (BMI, kg/m²), lifestyle habits (smoking, alcoholism and drug use), clinical data [estimated glomerular filtration rate (eGFR), CKD staging, CKD aetiology, time since CKD diagnosis (years) and medications regularly used], physical activity level and presence of comorbidities [systemic arterial hypertension (SAH), diabetes mellitus (DM), heart failure, coronary artery disease, stroke, and others]. The information was taken directly from the medical records and was clarified by the attending physician in case of missing or incomplete information. eGFR was calculated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation. Smoking status was defined by self-report, as was the use of alcohol and illicit drugs.

2.5 Physical activity level

The physical activity level was assessed using the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ short version). The IPAQ is an assessment instrument validated for the Portuguese language and has good reproducibility, being considered a safe tool. The short version of the IPAQ consists of seven open-ended questions and its information enables

estimating the time spent per week in different dimensions of physical activity (walking and moderate and vigorous physical efforts) and physical inactivity (sitting). Individuals were classified as Sedentary, Insufficiently Active A, Insufficiently Active B and Active/Very Active²².

2.6 Heart rate variability

HRV was assessed in the GECARE laboratory using a heart rate monitor (Polar[®] H10, Finland) with a sampling frequency of 1000 Hz. The room was kept air-conditioned at a temperature between 22 and 24°C, and the assessments were performed in the morning, with priority given to silence during collection. When possible, participants were instructed to sleep and eat well, and to avoid consuming alcohol, tobacco, coffee, and similar substances the day before. Systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) and heart rate (HR) were initially recorded with the patient at rest and in a sitting position using a sphygmomanometer (BD[®]) and a stethoscope (Littman[®]), respectively. The heart rate monitor recorded HR and R-R intervals (iR-R) beat-by-beat for 10 minutes in the lying position. The instrument was fixed by an elastic belt to the lower third of the sternum and transmitted simultaneously to the Elite HRV[®] application (Elite HRV, USA), where the data were stored. The information for signal analysis was transferred to the Kubios HRV 2.0 for Windows application and the section with the greatest signal stability over the five-minute period and free of artifacts was selected^{10,12}.

Linear analysis of HRV variables was performed in the time domain: standard deviation of normal R-R intervals (SDNN), root mean square of successive differences between R-R intervals (rMSSD) and mean of normal iR-R (mean RR), expressed in milliseconds (ms). Spectral powers in the low frequency (LF) and high frequency (HF) bands in the frequency domain were calculated, expressed in normalized units (nu).

For the purposes of this study, the SDNN variable was chosen to represent HRV due to its greater association with cardiovascular mortality^{18,19,23,24} and was interpreted as proposed by the study by Nunan et al. (2010)²⁵, with SDNN<50ms representing low HRV. The other variables in the time domain (rMMSD, mean RR) and frequency (LF, HF) were compared with the SDNN percentile intervals. Data interpretation followed the guidelines of the Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996)¹⁰.

2.7 Statistical analysis

The normal distribution of continuous variables was verified using the Kolmogorov-Smirnov test. Pearson's chi-squared test and Fisher's exact test were used to verify the association between categorical variables. The variables age, BMI, SDNN, LF and HF were analyzed using one-way ANOVA, with the Holm-Sidak test applied when indicated. The other variables were compared using the Kruskal-Wallis test, followed by the Dunn's test for multiple comparisons, when necessary.

The variables were expressed as mean and confidence interval (CI) and by absolute (n) and relative (%) frequencies for the purposes of presenting results. Participants were grouped into SDNN percentile intervals considering the ranges: P0-P25 (low: <14.2); P25-P75 (intermediate: 14.2 - 27.6); and P75-P100 (high: >27.6), which correspond to the lower, central and upper portions of the data, respectively. Data were analyzed using SPSS version 20.0 software and described in tables and graphs, with $p < 0.05$ being adopted as significant.

3. RESULTS

A total of 75 of the 114 patients approached met the inclusion criteria and agreed to participate in the study (Figure 1).

Insert Figure 1

The general description of the patients is presented in Table 1.

Insert Table 1

Table 2 shows the mean behavior of HRV variables among patients evaluated in the study (Table 2). The mean SDNN obtained among patients was 22.5 ms (19.5 - 25.5), and 96% (n=72) of the 75 patients evaluated presented SDNN below the value considered normal for the healthy adult population (≥ 50 ms). Only three patients presented values above this cut-off point, and these were in CKD stages 1 (n=2, 2.6%) and 2 (n=1, 1.4%).

Insert Table 2

The sample was characterized by SDNN percentile ranges (Table 3). Most patients were hypertensive (n=46, 61.3%) and used diuretics (n=24, 32%) and beta blockers (n=13, 17.3%). Most patients were classified in the IPAQ as insufficiently active (n=62; 82.6%). Patients in the low percentile range (SDNN<14.22) were older (p=0.02) and had diabetes mellitus (p=0.01).

Insert Table 3

Figure 2 represents the behavior of the variables in the time and frequency domains of HRV according to the SDNN percentile distribution, with differences only being observed between the rMSSD ($p < 0.001$) and the mean RR ($p = 0.02$) values.

Insert Figure 2

4. DISCUSSION

The results of this study indicate early cardiovascular risk in CKD. This risk was verified by reduced SDNN values in all non-dialysis treatment stages, suggesting worse overall variability since the early stages of the disease. It was also observed that patients with advanced age and diabetes presented a more pronounced reduction in SDNN.

Cardiovascular autonomic dysfunction is characterized by increased sympathetic activity and reduced parasympathetic function. It is considered a relevant clinical problem in CKD and has been reported in other studies with patients undergoing conservative treatment^{16,26,27}. Some mechanisms are proposed to explain this imbalance, such as reduced arterial baroreflex function, central and peripheral activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, impairment of renal afferents, cardiovascular remodeling, altered bioavailability of nitric oxide, mental stress, insulin resistance and elevated endothelin, reninase, salt and atrial natriuretic peptide levels^{9,28}. Reduced SDNN values indicate low heart rate modulation, suggesting a lower adaptive capacity of the cardiovascular system and consequently early cardiac autonomic dysfunction. The patients in our study were stratified into lower, central and higher SDNN values, and these mostly presented values below those

expected for healthy individuals²⁵. We consider this data important in view of the evidence that associates low HRV measured by SDNN with a 40% higher risk for a first cardiovascular episode²³, and also that low SDNN values are associated with a higher risk for renal and cardiovascular outcomes, hospitalization, all-cause mortality and sudden cardiac death^{11,17,29,30}.

The reduced resting SDNN values in all non-dialysis CKD stages in our study contrast with the findings in the study by Chou et al. (2019)²⁷, in which the reduction in SDNN was only observed from stage 2; and the study by Oliveira et al. (2014)¹⁶, who detected sympathovagal imbalance only after postural stress from stages 3, 4 and 5. Part of these divergences can be attributed to the methodological differences between the studies. Chou et al.²⁷ adopted a different cut-off point to classify SDNN values, while Oliveira et al.¹⁶ did not include patients in stages 1 and 2 and used spectral analysis of HRV instead of time domain indices. Our results may ultimately reflect greater clinical severity of the sample evaluated, constituting a hypothesis that deserves further investigation.

The association between low HRV, advanced age and diabetes observed in our study was also found in the studies by Drawz et al. (2013)¹¹ and Chandra et al. (2012)¹⁷, which identified these factors as determinants of autonomic dysfunction and cardiovascular risk. Most of the patients evaluated in our study were using antihypertensive drugs, mainly diuretics. Some studies have shown lower SDNN values in hypertensive individuals using diuretics^{31,32}. The reduction in plasma volume and electrolyte disturbances caused by these drugs can activate the sympathetic nervous system and interfere with electrical conduction of the heart and heart rhythm stability, indirectly affecting HRV^{32,33}.

Although there is evidence that cardiac autonomic regulation can be modulated by physical conditioning^{34,35,36}, we did not observe an association between the physical activity

level and SDNN values in our sample. Most participants were classified as insufficiently active, which was possibly not enough to promote autonomic adaptations detectable through this index. Although physical exercise induces greater parasympathetic activity due to improved baroreflex sensitivity³⁴, the beneficial autonomic effects generally require regular, continuous practice at adequate intensities, which may not have occurred among the patients in this study.

The results of the present study demonstrated HRV impairment and increased cardiovascular risk from the early stages of the disease, and as such reinforce the importance of assessing HRV in the clinical setting of patients with CKD to detect cardiac autonomic alterations, since it is a quick and low-cost test²⁸. Including HRV analysis in clinical practice and from the initial stages of the disease can identify autonomic dysfunction early and contribute to reduce high cardiovascular risk in this population, especially when associated with therapeutic interventions³⁷ and regular practice of physical exercises³⁴ duly prescribed and supervised by a qualified professional.

Despite the relevant findings, we draw attention to the number of patients evaluated in our study and the difficulty in recruiting patients without known pre-existing diseases that interfere with ANS function. However, we also positively draw attention to the importance of representing patients at all CKD stages in our study. Another aspect to be considered as a possible limitation concerns the need for a broad assessment of patients' lifestyles to better understand the relationship between exercise and HRV, which cannot be solely assessed by an instrument that considers the physical activity level restricted to the last week. Considering a lifestyle assessment in future studies may contribute to better understanding CKD, physical exercise and HRV behavior.

5. CONCLUSION

Patients with non-dialysis CKD showed reduced SDNN values obtained in the HRV assessment, which indicates cardiac autonomic dysfunction with marked vagal depression and increased cardiovascular risk.

Conflict of Interest Statement: none.

Funding Statement: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Generative AI and AI-assisted technologies in the writing process statement: The authors used GPT chat during the preparation of this work to improve the readability and language of the text. After using this tool/service, the authors reviewed and edited the content as necessary and assume full responsibility for the content of the publication.

6. REFERENCES

1. Gouvêa ECDP, Ribeiro AM, Aquino EC, Stopa SR. Tendência da mortalidade por doença renal crônica no Brasil: estudo ecológico. *Epidemiol Serv Saúde*. 2023;32(3):e2023313. doi:10.1590/S2237-96222023000300010.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2024;105 Suppl S117–S314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018.

3. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32 Suppl S112–9. doi:10.1053/ajkd.1998.v32.pm9820470.
4. Nerbass FB, Lima HN, Thomé FS, Vieira Neto OM, Sesso R, Lugon JR. Censo Brasileiro de Diálise 2021. *J Bras Nefrol.* 2022;45(2):192–8. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2022-0083pt.
5. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation.* 2007;116(1):85–97. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342.
6. Go AS, Chertow GM, Fã D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-1305. doi:10.1056/NEJMoa041031.
7. Zoccali C, Mallamaci F, Kanbay M, Tuttle KR, Kotanko P, Caterina R, et al. The autonomic nervous system and inflammation in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2025; gfaf020. doi:10.1093/ndt/gfaf020.
8. Shecaira TP, Nascimento Filho AV, Neves PP, Miranda VHM, Gomes GN. Disfunção autonômica cardiovascular e dano renal: papel da inflamação e do estresse oxidativo. *Rev Bras Hipertens.* 2023;30(2):53–8. doi:10.47870/1519-7522/2023300253-8.
9. Salman IM. Cardiovascular autonomic dysfunction in chronic kidney disease: a comprehensive review. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(8):59. doi:10.1007/s11906-015-0571-z.
10. American Heart Association. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Hear J.* 1996;17(3):354-81. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014868.

11. Drawz PE, Babineau DC, Brecklin C, He J, Kallem RR, Soliman EZ, et al. Heart rate variability is a predictor of mortality in chronic kidney disease: a report from the CRIC Study. *Am J Nephrol*. 2013; 38(6), 517–528. doi: 10.1159/000357200.
12. Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, de Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2009;24(2):205-17. doi:10.1590/S0102-76382009000200018.
13. Green D, Roberts PR, New D, Kalra PA. Sudden cardiac death in hemodialysis patients: an in-depth review. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(6):921-9. doi:10.1053/j.ajkd.2011.01.024.
14. Piegas LS, Timerman A, Feitosa GS, Nicolau JC, Mattos LAP, Andrade MD, et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105:1-121.
15. de Castilho FM, Ribeiro ALP, Nobre V, Barros G, de Sousa MR. Heart rate variability as predictor of mortality in sepsis: A systematic review. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203487. Published 2018 Sep 11. doi:10.1371/journal.pone.0203487.
16. Oliveira, CA, Brito Júnior HL, Bastos MG, Oliveira FG, Casali TG, Bignoto TC, et al. Depressed cardiac autonomic modulation in patients with chronic kidney disease. *J Bras Nefrol*. 2014;36(2):155-62. doi:10.5935/0101-2800.20140025
17. Chandra P, Sands RL, Gillespie BW, Levin NW, Kotanko P, Kiser M, et al. Predictors of heart rate variability and its prognostic significance in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(2):700-9. doi: 10.1093/ndt/gfr340.
18. Tegegne BS, Said MA, Ani A, van Roon AM, Shah S, de Geus EJC, et al. Phenotypic but not genetically predicted heart rate variability associated with all-cause mortality. *Commun Biol*. 2023;6(1):1013. doi:10.1038/s42003-023-05376-y.

19. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987;59(4):256–62. doi:10.1016/0002-9149(87)90795-8.
20. Quarti-Trevano F, Seravalle G, Dell'Oro R, Mancia G, Grassi G. Autonomic cardiovascular alterations in chronic kidney disease: effects of dialysis, kidney transplantation, and renal denervation. *Curr Hypertens Rep.* 2021;23(2):10. doi:10.1007/s11906-021-01129-6.
21. Yang L, Zhao Y, Qiao B, Wang Y, Zhang L, Cui T, Fu P. Heart rate variability and prognosis in hemodialysis patients: a meta-analysis. *Blood Purif.* 2021;50(3):298–308. doi:10.1159/000511723.
22. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Fís Saúde.* 2001;6(2):5-18. doi:10.12820/rbafs.v.6n2p5-18.
23. Hillebrand S, Gast KB, de Mutsert R, Swenne CA, Jukema JW, Middeldorp S, et al. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose-response meta-regression. *Europace.* 2013;15(5):742–9. doi:10.1093/europace/eus341.
24. de Castilho FM, Ribeiro ALP, da Silva JLP, Nobre V, de Sousa MR. Heart rate variability as predictor of mortality in sepsis: a prospective cohort study. *PLoS One.* 2017;12(6):e0180060. doi:10.1371/journal.pone.0180060.
25. Nunan D, Sandercock GR, Brodie DA. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010;33(11):1407–1417. doi:10.1111/j.1540-8159.2010.02841.x.

26. Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G, Dell'Oro R, Arenare F, Volpe M, et al. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. *Hypertension*. 2011;57(4):846-851. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164780.
27. Chou YH, Huang WL, Chang CH, Yang CCH, Kuo TBJ, Lin SL, et al. Heart rate variability as a predictor of rapid renal function deterioration in chronic kidney disease patients. *Nephrology (Carlton)*. 2019;24(8):806-813. doi:10.1111/nep.13514.
28. Zhang J, Wang N. Prognostic significance and therapeutic option of heart rate variability in chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2014; 46(1):19-25. doi: 10.1007/s11255-013-0421-3.
29. Brotman DJ, Bash LD, Qayyum R, Crews DC, Whitsel AE, Astor BC, et al. Heart rate variability predicts ESRD and CKD-related hospitalization. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(9):1560-70. doi:10.1681/ASN.2009111112.
30. 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(6):1480-8. doi:10.1093/ndt/14.6.1480.
31. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, et al. Determinants of heart rate variability. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(6):1539-1546. doi:10.1016/S0735-1097(96)00342-7.
32. Schroeder EB, Liao D, Chambless LE, Prineas RJ, Evans GW, Heiss G. Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Hypertension*. 2003;42(6):1106-1111. doi:10.1161/01.HYP.0000100444.71069.73.

33. Tomiyama H, Nakayama T, Watanabe G, Shiojima K, Sakuma Y, Yamamoto A, et al. Effects of short-acting and long-acting loop diuretics in patients with chronic compensated congestive heart failure. *Am Heart J.* 1999;137(3):543-548. doi:10.1016/S0002-8703(99)70504-1.
34. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;128(8):873-934. doi:10.1161/CIR.0b013e31829b5b44.
35. Sousa TLW, Ostoli TLVP, Sperandio EF, Arantes RL, Gagliardi ART, Romiti M, et al. Dose-response relationship between very vigorous physical activity and cardiovascular health assessed by heart rate variability in adults: Cross-sectional results from the EPIMOV study. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210216. doi:10.1371/journal.pone.0210216.
36. Tornberg J, Ikäheimo TM, Kiviniemi A, Pyky R, Hautala A, Mäntysaari M, et al. Physical activity is associated with cardiac autonomic function in adolescent men. *PLoS One.* 2019;14(9):e0222121. doi:10.1371/journal.pone.0222121.
37. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005;10(1):88-101. doi:10.1111/j.1542-474X.2005.10101.x.

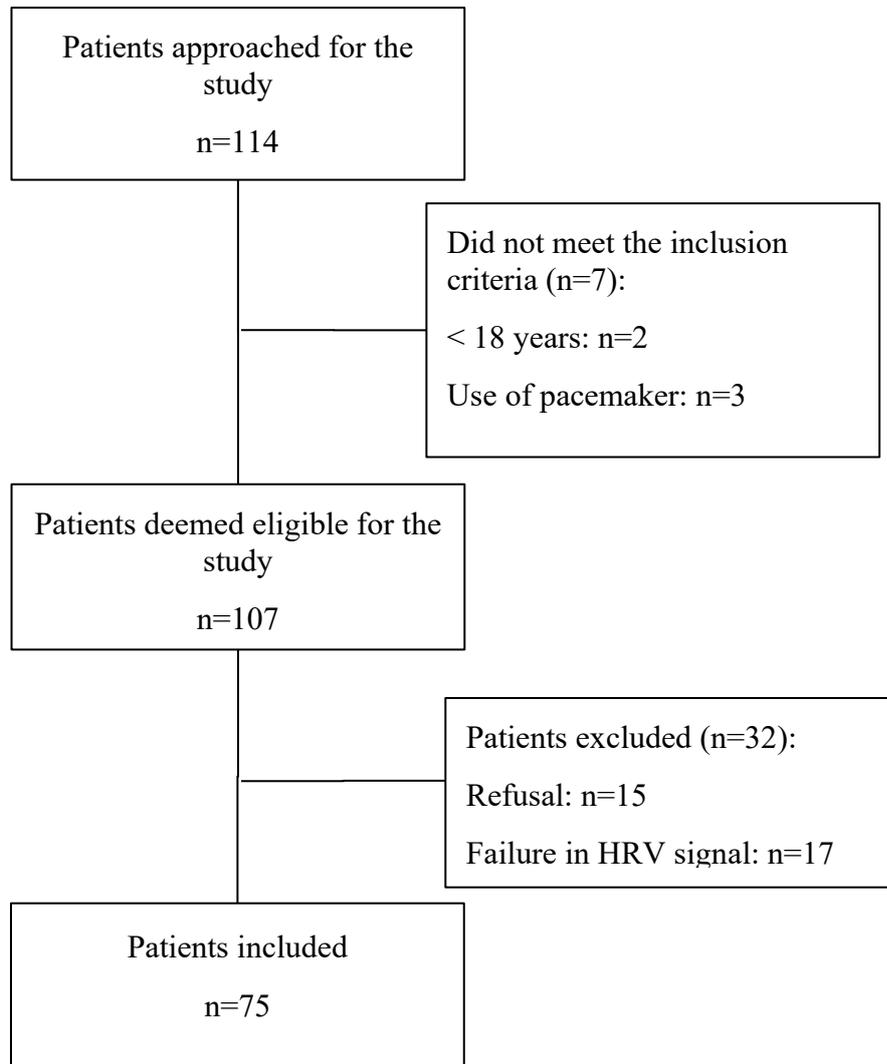


Figure 1: Flowchart of study patients.

Table 1: Characteristics of CKD patients participating in the study.

Variables	Mean (95%CI) / n (%)
	n=75
Age (years)	53.4 (49.4 - 57.5)
Time since CKD diagnosis (years)	9.5 (7.3 - 11.7)
BMI (Kg/m²)	27.8 (26.8 - 28.9)
Sex	
Female	43 (57.3)
CKD stage	
G1	14 (18.7)
G2	12 (16.0)
G3A	9 (12.0)
G3B	15 (20.0)
G4	15 (20.0)
G5	10 (13.3)
Etiology of CKD	
Hypertensive nephrosclerosis	12 (16.0)
Diabetic nephropathy	4 (5.3)
Primary glomerulonephritis	19 (25.3)
Secondary glomerulonephrosis	18 (24.0)
Polycystic kidney disease	13 (17.3)
Others	9 (12.0)
Medications in use	
Betablocker	13 (17.3)
Diuretics	24 (32.0)
ACEI	5 (6.7)
CCB	10 (13.3)
Associated comorbidities	
SAH	46 (61.3)
T2DM	27 (36.0)
Others	23 (30.7)

Lifestyle habits

Alcohol use	16 (21.3)
Smoking	3 (4.0)
Illicit drugs	2 (2.7)

Physical activity level

Sedentary	7 (9.3)
Insufficiently active A	29 (38.7)
Insufficiently active B	33 (44,0)
Active/Very active	6 (8.0)

CKD: Chronic Kidney Disease; BMI: Body Mass Index; ACEI: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors; CCB: Calcium Channel Blockers; SAH: Systemic Arterial Hypertension; T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus; CI: confidence interval.

Table 2: HRV behavior in the time and frequency domains of the study patients.

Variables	HRV (n=75)
<i>Time Domain</i>	Mean (95%CI)
Mean HR (beats/min)	69.5 (67.1 - 72.0)
Mean RR (ms)	881.2 (852.2 - 909.8)
SDNN (ms)	22.5 (19.5 - 25.5)
rMSSD (ms)	23.1 (19.5 - 26.8)
<i>Frequency Domain</i>	
LF (nu)	53.1 (48.5 - 57.6)
HF (nu)	46.9 (42.3 - 51.4)

HRV: Heart rate variability; HR: Heart Rate; SDNN: Standard Deviation of NN intervals; rMSSD: Root Mean Square of Successive Differences; LF: Low Frequency; HF: High Frequency; ms: milliseconds; nu: normalized units; SD: standard deviation; CI: confidence interval.

Table 3: Characteristics of CKD patients by SDNN percentile ranges (low, intermediate and high).

Variables	SDNN			p-value
	Low (<14.2ms) (n=19) Mean (CI)/ n (%)	Intermediate (14.2-27.6ms) (n=37) Mean (CI)/ n (%)	High (>27.6ms) (n=19) Mean (CI)/ n (%)	
Age (years)	58.5 (51.4 - 65.7)	55.8 (50.1 - 61.2)	43.7 (33.9 - 53.5)*	0.02
Time since CKD diagnosis (years)	12.1 (7.2 - 17.1)	9.8 (6.7 - 13.0)	6.1 (2.3 - 9.9)	0.07
BMI (Kg/m ²)	29.0 (26.6 - 31.3)	26.9 (25.5 - 28.3)	28.4 (26.1 - 30.7)	0.21
Sex				
Female	8 (18.6)	22 (51.2)	13 (30.2)	0.24
Male	11 (34.4)	15 (46.9)	6 (18.8)	
Comorbidities				
SAH	11 (23.9)	22 (47.8)	13 (28.3)	0.76
T2DM	12 (44.4)	10 (37.0)	5 (18.5)	0.02
Others	6 (26.1)	12 (52.2)	5 (21.7)	0.89
CKD stage				
G1	2 (14.3)	7 (50.0)	5 (35.7)	0.21
G2	2 (16.7)	7 (58.3)	3 (25.0)	
G3A	1 (11.1)	6 (66.7)	2 (22.2)	

G3B	4 (26.7)	7 (46.7)	4 (26.7)	
G4	5 (33.3)	9 (60.0)	1 (6.7)	
G5	5 (50.0)	1 (10.0)	4 (40.0)	
Medications				
Betablocker	2 (10.5)	7 (18.9)	4 (21)	0.79
CCB	2 (10.5)	7 (18.9)	1 (5.3)	0.46
ACEI	1 (5.3)	4 (10.0)	-	0.43
Diuretics	9 (47.4)	7 (18.9)	8 (42.1)	0.05
Physical activity level - IPAQ				
Sedentary	2 (28.6)	3 (42.9)	2 (28.6)	0.97
Insufficiently active A	8 (27.6)	14 (48.3)	7 (24.1)	
Insufficiently active B	9 (27.3)	15 (45.5)	9 (27.3)	
Active/Very active	-	5 (75.0)	1 (25.0)	

SAH: systemic arterial hypertension; T2DM: type 2 diabetes mellitus; ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors; CCB: calcium channel blockers; CI: confidence interval; *significantly lower than the other groups.

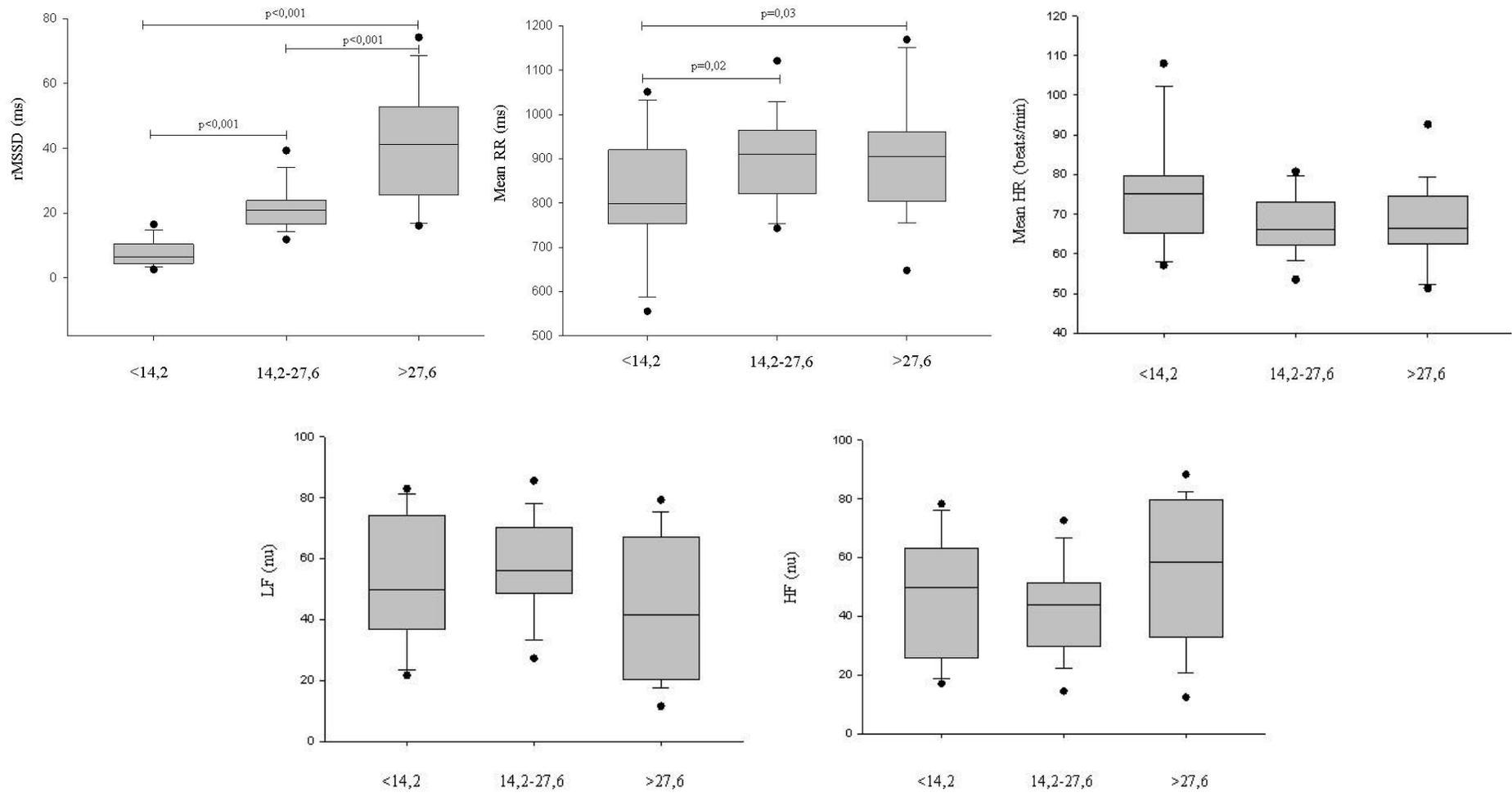


Figure 2: Behavior of other HRV indices in SDNN groups.

HR: Heart Rate; rMSSD: Root Mean Square of Successive Differences; LF: Low Frequency; HF: High Frequency; ms: milliseconds; nu: normalized units

APÊNDICE B – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

Identificação: _____

DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Idade: _____ anos

Sexo: () M () F

Etnia: () branco () pardo () negro

DADOS CLÍNICOS

TFG: _____ ml/min/1,73m²

Tempo de diagnóstico: _____ meses

Etiologia da DRC: _____

Medicamentos de uso regular: () anti-hipertensivo () antidepressivo () hipoglicemiante
() antidiurético () antianêmico () outros: _____

COMORBIDADES: () HAS () DM () dislipidemias () ICC () DAC () AVC ()
OUTRAS.

Se outras, quais? _____

ANTECEDENTES FAMILIARES: _____

HÁBITOS DE VIDA: () Uso de álcool () Tabagismo () Drogas ilícitas.

EXAMES LABORATORIAIS:

Creatinina: _____ Ureia: _____ Albumina: _____ Potássio:

_____ Cálcio: _____ Fósforo: _____ Hemoglobina:

_____ Ácido úrico: _____ Paratormônio: _____ Colesterol

total: _____ Colesterol HDL: _____ Colesterol LDL: _____

Triglicerídeos: _____ Glicose: _____

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA:

Peso: _____ kg Altura: _____ m

IMC: _____ () Abaixo do peso <18,5kg/m² () eutrófico >18,5 até 24,9kg/m² ()

sobrepeso ≥25 até 29,9kg/m² () obesidade >30,0kg/m²

IPAQ: () sedentário () Insuf. Ativo A e B () Ativo () Muito ativo

Observações: _____

APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROJETO DE PESQUISA: Modulação autonômica da frequência cardíaca em pessoas com doença renal crônica em estágio não dialítico.

Prezado Senhor (a),

Você está sendo convidado para participar como voluntário (a) da pesquisa “Modulação autonômica da frequência cardíaca em pessoas com doença renal crônica em estágio não dialítico”, que está sob a responsabilidade da pesquisadora Juliana Rodrigues da Silva e orientação dos professores Patrícia Erika de Melo Marinho e Michel Silva Reis.

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

JUSTIFICATIVA: Pessoas com Doença Renal Crônica apresentam um risco aumentado para desenvolver doenças que afetam o coração. Um dos motivos parece ser a alteração no sistema nervoso autônomo, uma parte do nosso corpo que controla funções que não comandamos, como a pressão do sangue e os batimentos cardíacos. Um método capaz de avaliar esse sistema é chamado de Variabilidade da Frequência Cardíaca que é a medida das mudanças nos intervalos de tempo entre os batimentos do coração.

OBJETIVO DO ESTUDO: Avaliar a variabilidade da frequência cardíaca em pessoas com doença renal crônica em estágio não dialítico.

DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS DO ESTUDO: Serão coletadas informações sociodemográficas e clínicas por meio do seu prontuário e da avaliação antropométrica (medida de peso e altura). Em seguida, você terá que responder um questionário que avalia o seu nível de atividade física e, por fim, será realizado a avaliação da variabilidade da frequência cardíaca. Para isso, você ficará em repouso por 10 minutos na posição sentada, nesse momento, seus

sinais vitais serão aferidos (pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória e saturação periférica de oxigênio). Em seguida, será colocado o equipamento de avaliação, chamado de cardiofrequencímetro. Ele ficará preso a um cinto elástico e posicionado na altura das suas costelas durante 10 minutos na posição deitado. Essa avaliação não causa dor nem qualquer outro efeito colateral. Para realizar essa avaliação, você precisará dormir e alimentar-se bem, não consumir álcool, fumo, café e substâncias parecidas no dia anterior. A coleta acontecerá somente uma vez e levará aproximadamente 40 minutos. Ela será feita no Laboratório de Pesquisa em Avaliação e Reabilitação Cardiorrespiratória da Universidade Federal do Rio de Janeiro de forma presencial e individual, em sala devidamente climatizada com temperatura entre 22 e 24°C e umidade relativa do ar entre 50 e 60%.

RISCOS: o paciente pode apresentar algum constrangimento ao responder as perguntas e ao realizar a avaliação. A fim de minimizar essa questão, o pesquisador será objetivo e claro durante a avaliação e uma sala será especialmente preparada para realização dos testes, promovendo maior privacidade

BENEFÍCIOS diretos/indiretos para os voluntários: Indiretamente, essa pesquisa contribuirá para um melhor entendimento da variabilidade da frequência cardíaca na doença renal crônica. Diretamente, o voluntário receberá um laudo com os resultados de sua avaliação o qual poderá entregar ao seu médico assistente para um maior conhecimento de seu estado de saúde atual.

GARANTIA DE ACESSO AO PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Em qualquer fase do estudo você terá pleno acesso ao pesquisador responsável pelo projeto (Juliana Rodrigues da Silva, Patrícia Érika de Melo Marinho e Michel Silva Reis) e sua equipe no Laboratório do Grupo Pesquisa em Avaliação e Reabilitação Cardiorrespiratória (GECARE), situado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rua Prof Rodolpho Paulo Rocco, s/n, 2o andar, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ, ou pelo telefone (21) 96661-5822.

GARANTIA DE ACESSO AO COMITÊ DE ÉTICA: Havendo necessidade, será possível, ainda, entrar em contato com o Comitê de Ética do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho que é um órgão que controla as questões éticas das pesquisas na instituição (UFRJ) e tem como uma das principais funções proteger os participantes da pesquisa de qualquer problema. O Comitê de Ética fica na Rua Prof Rodolpho Paulo Rocco, 255, 7o. andar, ala E, Ilha do

Fundão. Rio de Janeiro, RJ, ou pelo telefone (21) 3938-2480, de segunda a sexta-feira, das 8 às 16 horas ou email: cep@hucff.ufrj.br.

GARANTIA DE LIBERDADE: Esclarecemos que você tem plena liberdade de se recusar a participar do estudo e poderá fazê-lo em qualquer tempo e no momento que desejar. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, esta decisão não acarretará penalização por parte dos pesquisadores.

DIREITO DE CONFIDENCIALIDADE E ACESSIBILIDADE: Os resultados de suas avaliações, bem como seu prontuário, serão de responsabilidade dos pesquisadores responsáveis pelo projeto e você terá direito de conhecer os resultados. Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (VFC, nível de atividade física, dados sociodemográficos e clínicos) ficarão armazenados em uma pasta de arquivo em computador pessoal, sob a responsabilidade da pesquisadora principal pelo período de mínimo 5 anos após o término da pesquisa.

DESPESAS E COMPENSAÇÕES: Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial, e o ressarcimento em caso de gastos diretamente relacionados a pesquisa.

A pesquisa somente será iniciada após sua aceitação e assinatura desse documento. Através dele, você terá garantia do sigilo e de que seus dados serão utilizados apenas para fins científicos.

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo “Modulação autonômica da frequência cardíaca em pessoas com doença renal crônica em estágio não dialítico” como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis

riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

Local e data: _____

Nome do participante por extenso: _____

Assinatura do participante: _____

Nome do pesquisador por extenso: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Em caso de responsável legal:

Nome por extenso: _____

Assinatura do responsável: _____

Impressão
digital

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

ANEXO A – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO (ARTIGO ORIGINAL)

NEFROLOGIA

Reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes con enfermedad renal crónica no dialítica: un estudio transversal

--Borrador del manuscrito--

Número del manuscrito:	
Tipo de artículo:	Original
Palabras clave:	Enfermedad renal crónica. Enfermedad cardiovascular. Disfunción autonómica.
Autor correspondiente:	Patrícia Érika de Melo Marinho Patricia Marinho, PhD Universidade Federal de Pernambuco Centro de Ciencias da Saude Recife, PERNAMBUCO BRAZIL
Primer autor:	Juliana Rodrigues da Silva, MSc Student
Orden de autores:	Juliana Rodrigues da Silva, MSc Student Michel Silva Reis Michel Reis, Professor Mônica Soares de Oliveira Mônica Oliveira, MSc Student Tiago Moraes de Macêdo Tiago Macêdo, MSc Student Renata Christine Simas de Lima Renata Lima, Nephrologist Maurilo Leite Junior Maurilo Leite Junior, Nephrologist Dário Celestino Sobral Filho Dário Sobral Filho, Professor Patrícia Érika de Melo Marinho Patricia Marinho, PhD
Resumen:	Objective: To evaluate the autonomic modulation of heart rate in patients with non-dialysis CKD. Method: This study was conducted between June 2024 and March 2025 at the XXXX (XXX), XXXX, with 75 outpatients (≥18 years) with CKD stages 1 to 5-ND participating. Individuals with arrhythmias, pacemaker, heart transplant or physical limitations were excluded. Clinical, demographic and physical activity level (IPAQ-short) data were collected. Heart rate variability was recorded at rest using a Polar® H10 cardiofrequency monitor and analyzed by Kubios HRV® software. The extracted variables included SDNN, RMSSD, mean RR, LF and HF. SDNN was adopted as the main marker of HRV, with patients stratified by percentiles. Results: The mean SDNN was 22.5 ms and 96% of the participants were below the reference value. The majority were hypertensive (61.3%), used diuretics (32%) and were classified as insufficiently active (82.6%). Participants in the lowest SDNN percentile were older (p=0.02) and had a higher prevalence of diabetes mellitus (p=0.01). Significant differences were observed for rMSSD (p=0.02) and mean RR (p=0.03). Conclusion: Patients with non-dialysis CKD presented reduced SDNN values obtained in the depression and increased cardiovascular risk.
Revisores a los que se opone:	

ANEXO B - PUBLICAÇÕES COMPLEMENTARES

PHYSIOTHERAPY THEORY AND PRACTICE
<https://doi.org/10.1080/09593985.2025.2495129>



Effects of inspiratory muscle training on dyspnea and lung capacity in patients with chronic kidney disease on hemodialysis: a systematic review and meta-analysis

Juliana Rodrigues da Silva PT, Júlio Henrique Policarpo PT, Diego Dantas PhD, and Patrícia Érika de Melo Marinho PhD

Post-graduation Program in Physical Therapy, Health Sciences Center, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil

ABSTRACT

Introduction: Inspiratory muscle training (IMT) is an alternative to improve the respiratory condition of hemodialysis (HD) patients with respiratory muscle weakness.

Objective: To evaluate the effect of IMT on dyspnea and lung capacity in dialysis patients.

Method: A systematic review of randomized controlled trials (RCTs) which evaluated the effects of IMT in dialysis patients on the outcomes of dyspnea, lung capacity, respiratory muscle strength and dialysis effectiveness index (Kt/V) was conducted. The searches were conducted in February 2025 and were performed in the Medline/PubMed, Cochrane Library, LILACS, CINAHL, PEDro, Web of Science, Embase and Google Scholar databases. Study quality was assessed using the Cochrane RoB2 tool.

Results: Six studies were analyzed ($n = 210$). One study showed an improvement in dyspnea [4.17 ± 0.58 ; 95%CI (0.0073–0.884); $p = .022$], and the meta-analyses found a mean difference of 0.34 L/min [95% CI (0.08–0.61); $p = .010$] in forced vital capacity (FVC) and 25.15 cmH₂O [95%CI (17.05–33.24); $p < .001$] in maximum inspiratory pressure (MIP) in the IMT groups. There was no difference in Kt/V. Only one study showed a low risk of bias.

Conclusion: IMT in patients with CKD on HD improved dyspnea, FVC and MIP. Considering the low quality of the studies, new RCTs with greater methodological rigor are needed.

ARTICLE HISTORY

Received 7 March 2025

Revised 14 April 2025

Accepted 14 April 2025

KEYWORDS

Hemodialysis; chronic kidney disease; respiratory therapy; breathing exercises; dyspnea

Introduction

Abnormalities in the structure and/or function of the kidneys lasting more than three months and with health implications characterize Chronic Kidney Disease (CKD). For treatment purposes, CKD is classified into five stages, with the final stage characterized by kidney failure and the need for renal replacement therapy (Stevens et al., 2024). Over the course of the disease, non-renal changes often develop due to the systemic and progressive nature of the condition (Levey and Coresh, 2012).

Respiratory system involvement in patients with CKD has been reported as a result of circulating uremic toxins, volume overload, anemia, immunosuppression, acid-base imbalance, and malnutrition. Furthermore, compared with other organs, the lungs are affected by both the disease (uremia) and by hemodialysis treatment (Bianchi, Barreto, Thomé, and Klein, 2009; Palamidas et al., 2014).

There is damage in the musculoskeletal system resulting from the loss of muscle protein, chronic tissue inflammation and physical inactivity, generating

changes in muscle structure and function. Thus, muscle weakness is observed, which extends to the respiratory muscles and has been shown to be frequent in individuals undergoing hemodialysis (Chatzipetrou, Bégin, Hars, and Trombetti, 2022).

Dyspnea is a common symptom attributed to CKD. It is multifactorial in nature and may be related to respiratory muscle dysfunction and reduced lung function (Lamberti et al., 2023; Palamidas et al., 2014). The reported prevalence in patients with CKD ranges from 37% to 60%, and is still considered one of the six most important symptoms in these individuals (Murtagh, Addington-Hall, and Higginson, 2007; Parfrey et al., 1988).

In this context, respiratory muscle training programs performed using devices that impose inspiratory overload have been proposed with the aim of improving the strength and endurance of inspiratory muscles. Their benefits have already been established in cardiovascular, pulmonary and neurological pathologies (Ferreira et al., 2016; Gomes, Martinez, Reis, and Carvalho, 2017; Smart, Giallauria, and Dieberg, 2013).

CONTACT Patrícia Érika de Melo Marinho patricia.marinho@ufpe.br; patmarinho@yahoo.com.br Post-graduation Program in Physical Therapy, Health Sciences Center, Universidade Federal de Pernambuco, Avenida Jornalista Anibal Fernandes, 173, Cidade Universitária, Recife, Brazil

© 2025 Taylor & Francis Group, LLC

Muscle strength and pulmonary function in individuals with chronic kidney disease: a cross-sectional study

Livia G. da Rocha¹, Júlio Henrique Policarpo¹, Beatriz Luiza M. Cunha², Juliana R. da Silva¹, Patrícia Érika de M. Marinho²

¹ Integrated Multidisciplinary Residency Program in Health at the Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco (UFPE), Recife-PE, Brazil.

² Postgraduate Program in Physiotherapy at the Federal University of Pernambuco (UFPE), Recife (PE), Brazil.

Abstract

Background: Respiratory muscle weakness in chronic kidney disease (CKD) is described by decline in lung function and respiratory pressures in patients who are still in the conservative stage of the treatment. **Objective:** To assess respiratory muscle strength and lung function in patients in stages 4 and 5 of CKD. **Methods:** It was a cross-sectional study developed between February and July 2015 at an university hospital, and approved by the Institutional Ethics Committee (Report No. 1.360.173). Patients of both sexes, aged between 18 and 59 years, and diagnosed with CKD stages 4 and 5 non-dialytic were included. There were collected information about gender, age, comorbidities, and length of treatment for kidney disease. Inspiratory and expiratory muscle strength (manovacuometry) and lung function [forced expiratory volume in the first second (FEV1), forced vital capacity (FVC), FEV1/FVC ratio, and peak expiratory flow (PEF) (portable digital spirometer)] were assessed. **Results:** 22 patients in the CKD stages 4 and 5 participated of this study, they presented a prevalence of inspiratory muscle weakness of 70% and 75% and expiratory muscle weakness 90% and 83.3%, respectively. In terms of lung function, patients in the CKD stage 4 had lower spirometrics values. **Conclusion:** Patients in the stages 4 and 5 of CKD undergoing by the conservative treatment had reduced respiratory muscle strength and changes in the pulmonary function.

Keywords: Renal insufficiency; respiratory muscles; maximal respiratory pressures; spirometry; muscle weakness.

BACKGROUND

Uremic sarcopenia in chronic kidney disease (CKD) is a systemic process triggered by chronic anemia, increased muscle-protein catabolism, malnutrition, chronic inflammation, and metabolic acidosis. This process results in deterioration of muscle function⁽¹⁻³⁾ and weakness of the respiratory muscles. This weakness characterizes the decline in lung function and maximum inspiratory and expiratory pressures^(4,5). Although it is known that patients undergoing dialysis treatment present changes in the functions of the respiratory system resulting from the accumulation and extravasation of liquids, changes in the uptake, consumption, and transport of oxygen, and protein-muscle deficit⁽⁵⁻⁷⁾, the pulmonary function of patients in a conservative stage of CKD still needs to be investigated due to the scarcity of studies in the literature^(4,5).

Thus, considering the possible repercussions of CKD on respiratory muscle strength and lung function in these patients undergoing conservative treatment, the objective of the present study was to evaluate respiratory muscle strength and lung function in patients in stages 4 and 5 of non-dialysis CKD.

Corresponding author Patrícia Érika de Melo Marinho
Email: patricia.marinho@ufpe.br

Received: 20 Dec, 2023.
Accepted: 09 May, 2024.
Published: 30 May, 2024.

Copyright © 2023. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium provided article is properly cited.



ANEXO C - IPAQ

Identificação: _____

Data: ____/____/____

Sexo: F () M ()

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação a pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na ÚLTIMA semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são MUITO importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo.

Para responder as questões lembre-se que:

- Atividades físicas VIGOROSAS são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal
- Atividades físicas MODERADAS são aquelas que precisam de algum esforço

físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez.

1a Em quantos dias da última semana você CAMINHOU por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias _____ por SEMANA () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando por dia?

horas: _____ Minutos: _____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades MODERADAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA)

dias _____ por SEMANA () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar MUITO sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por SEMANA () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando

um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentado durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana?

_____ horas _____ minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um dia de final de semana?

_____ horas _____ minutos.

ANEXO D – PARECER COMITÊ DE ÉTICA

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO E FUNCIONALIDADE DE PACIENTES ACOMETIDOS PELA COVID-19: ESTUDO

Pesquisador: JULIANA RODRIGUES DA SILVA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 41190620.0.0000.8807

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PERNAMBUCO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.530.847

Apresentação do Projeto:

O projeto de pesquisa tratar-se de uma pesquisa de trabalho de conclusão de curso do Programa e residência multiprofissional integrada a saúde intitulado "Características clínicas, estresse pós-traumático e funcionalidade de pacientes acometidos pela Covid-19: Estudo transversal", cujo a responsável é a aluna Juliana Rodrigues da Silva sob a orientação da Profª Drª Patricia Èrika de Melo Marinho e co-orientação Msc. Lindberg Barbosa Afonso.

As informações descritas abaixo foram retiradas do campo Apresentação do Projeto (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1679468.pdf de 18/12/2020):

Introdução:

O presente projeto analisa uma nova pneumonia onde está foi detectada na província de Wuhan, na China, em dezembro de 2019. Logo após, foi descoberto que se tratava de um novo coronavírus, posteriormente designado SARS-COV-2, responsável pela doença denominada COVID-19. Em poucos meses, devido à sua rápida propagação, a Organização Mundial da Saúde (OMS) alertou o mundo para um estado de emergência em saúde que rapidamente evoluiu para uma pandemia, sendo necessário medidas de saúde pública como a quarentena e a obrigatoriedade do uso de máscaras em locais compartilhados na tentativa de reduzir seu potencial transmissor. Por tratar-se de uma doença nova, muitas das particularidades da COVID-19 ainda são desconhecidas e embora as características clínicas ainda estejam em investigação,

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.670-901

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-3743

E-mail: cephufpe@gmail.com

**UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE**



Continuação do Parecer: 4.530.847

sabe-se que os sintomas mais comuns são febre, tosse seca, fadiga, falta de ar, dor de garganta e cefaleia, e que o quadro clínico varia de assintomáticos até quadros respiratórios graves, sendo idosos e indivíduos com comorbidades prévias (obesidade, cardiopatias, hipertensão arterial, diabetes, doença respiratória crônica, doença cerebrovascular, câncer e insuficiência renal) mais propensos a evoluir criticamente. Desta forma o presente projeto possui a justificativa de que até o momento, as pesquisas têm se concentrado nos efeitos mais imediatos causados pela COVID-19, com pouco enfoque nas possíveis consequências sobre os efeitos impactantes causados pelo internamento e pelo repouso prolongado no leito assim como sobre a funcionalidade desses pacientes a longo prazo.

Pessoas infectadas pelo novo coronavírus e que necessitaram de cuidados hospitalares intensivos ou em enfermarias, podem estar cursando com comprometimento pulmonar, fraqueza muscular generalizada, perda sensorial, atrofia, dor, diminuição da amplitude de movimento, fadiga, incontinência e disfagia devido à imobilização no leito e muitas horas em posição prona, após a fase crítica da doença.

Além disso, a experiência emocional de pacientes internados em unidade de terapia intensiva pode ser estressante e traumática resultando no transtorno de estresse pós-traumático causado pelo sentimento de impotência e medo do desconhecido, tornando-se uma barreira à reabilitação global e contribuindo para a redução da qualidade de vida desses pacientes após internação.

Desse modo, considerando o comprometimento físico e emocional dos pacientes que se recuperam do quadro de COVID-19 e permanecem internados, bem como o repouso prolongado no leito a que a maior parte deles teve que passar, as repercussões sobre a funcionalidade e o estado emocional necessitam ser verificados, uma vez que, possivelmente, retornarão para casa com restrições nas atividades diárias e rotinas, assim como podendo apresentar comprometimento emocional que interfiram no processo de recuperação pós-COVID-19.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVOS

Geral: Avaliar as características clínicas, o estresse pós-traumático e a funcionalidade de pacientes com COVID-19 internados na enfermaria do Hospital das Clínicas/UFPE.

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cephufpe@gmail.com

**UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE**



Continuação do Parecer: 4.530.847

Específicos:

Descrever as características sociodemográficas e clínicas dos pacientes internados;

Verificar o estresse pós-traumático da COVID-19 por meio da Escala do Impacto do Evento - Revisada (IES-R) nos pacientes com COVID-19 internados;

Avaliar a funcionalidade dos pacientes com COVID-19 por meio da Escala de Independência Funcional (MIF);

Verificar a presença de associação entre a funcionalidade e estresse pós-traumático da COVID-19 nesses pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos considerados nesta pesquisa são mínimos. Um deles é o constrangimento ao responder alguma pergunta que seja considerada íntima ou vergonhosa ao participante, entretanto o risco será minimizado uma vez que o pesquisador será discreto em realizar as perguntas e utilizará uma linguagem de fácil entendimento e respeitosa, além de realizar a coleta no local mais reservado e silencioso possível. Existe também o risco de quebra de sigilo, porém os participantes serão assegurados quanto a confidencialidade dos dados e das informações coletadas, bem como do uso de todos os resultados apenas para o objetivo da pesquisa, incluindo a publicação na literatura científica; visto que apenas o pesquisador terá acesso aos dados obtidos.

Benefícios: Os participantes receberão uma cartilha com orientações Fisioterapêuticas sobre COVID-19 e funcionalidade. Além disso, a partir dessa pesquisa, eles poderão despertar para a necessidade de um atendimento específico se for detectado algum comprometimento funcional ou emocional.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A presente pesquisa será realizada com um formulário estruturado pela pesquisadora para caracterizar os dados sociodemográficos da amostra através das variáveis do sexo, idade, etnia, localidade, escolaridade, atividade laboral, estado civil, renda familiar e religião.

As características clínicas serão colhidas do prontuário do paciente através de uma ficha pré-determinada pela pesquisadora composta pelas seguintes variáveis: morbidades (Diabetes mellitus, Doença Renal Crônica, hipertensão arterial e Insuficiência Cardíaca Congestiva, obesidade, doença respiratória crônica, doença cerebrovascular, câncer), dor muscular, fadiga, dor de cabeça, anosmia, febre, dispneia, hipoxemia, tosse, SDRA, Insuficiência renal aguda, necessidade de cuidados intensivos e tempo de internamento.

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.670-901

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-3743

E-mail: cephufpe@gmail.com

**UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE**



Continuação do Parecer: 4.530.847

Para avaliar o estresse pós-traumático será utilizada a Escala do Impacto do Evento – Revisada (IES-R) que foi validada no Brasil por Caiuby e colaboradores em 2012. Esse instrumento rastreia a sintomatologia do transtorno do estresse pós-traumático e pode ser utilizado em qualquer fase do desenvolvimento dos sintomas (agudo, crônico e tardio) com respostas baseadas nos últimos sete dias. É uma escala de autoaplicação do tipo Likert, composta por 22 itens distribuídos em 3 subescalas (evitação, intrusão e hiperestimulação). O escore para cada questão varia de 0 a 4 pontos e o cálculo do escore de cada subescala é obtido por meio da média dos itens que as compõem. São desconsideradas as questões não respondidas e o escore total é a soma dos valores obtidos nas subescalas sendo o ponto de corte superior a 35, usado para refletir impacto moderado a grave.

A avaliação da Funcionalidade será feita pela escala de Medida de Independência Funcional (MIF), validada no Brasil, cujo objetivo é avaliar a quantidade de cuidados demandado por uma pessoa para realização de atividades diárias; motoras e cognitivas. A escala MIF não é autoaplicável e avalia atividades de autocuidado, transferência, locomoção, controle esfinteriano, comunicação e cognição social, que inclui memória, interação social e resolução de problemas. Cada atividade recebe uma pontuação de 1 (dependência total) a 7 (independência completa) totalizando um escore total varia de 18 a 126 pontos. Os níveis de dependência são classificados de acordo com o escore: 18 corresponde a dependência completa; 19 a 60, dependência modificada (assistência de até 50% das tarefas); 61 a 103, dependência modificada (assistência de até 25% das tarefas); e 104 a 126, independência completa/modificada.

A coleta de dados será realizada uma visita pela pesquisadora para conhecer o quantitativo de pacientes internados na enfermaria COVID-19, bem como para entender a rotina desse local e decidir o melhor momento para a abordagem ao paciente. Todos os procedimentos serão realizados em um único. Primeiramente será feito a triagem dos prontuários, seguido da abordagem dos pacientes individualmente na própria enfermaria ou em local definido pelo serviço de acordo com as condições do participante. A coleta de dados será feita por um único pesquisador e terá um tempo médio de 30 minutos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O presente projeto de pesquisa apresenta os termos de obrigação:

1- Folha de rosto assinada pela coordenadora da residência formadora do Programa multiprofissional integras em saúde do HC/EBSERH/UFPE profª Juliana Fonsêna de Queiroz Marcelino;

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cephufpe@gmail.com

**UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE**



Continuação do Parecer: 4.530.847

- 2- Currículos dos responsáveis;
- 3- Cartas de anuência do HC e local onde irá realizar a coleta;
- 4- Cronograma e outros;

Recomendações:

O presente projeto de pesquisa encontra-se Aprovado

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

PROJETO APROVADO APÓS REUNIÃO DO CEP

O Protocolo foi avaliado e está APROVADO para iniciar a coleta de dados. Caso a pesquisa seja realizada no âmbito do Hospital das Clínicas, o pesquisador principal deve comparecer ao NAP e solicitar a Carta de Encaminhamento. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio da Notificação com o Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP HC/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil. Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética, relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP HC/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cephufpe@gmail.com

**UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE**



Continuação do Parecer: 4.530.847

Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1679468.pdf	18/12/2020 00:54:30		Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	18/12/2020 00:46:14	JULIANA RODRIGUES DA SILVA	Aceito
Outros	CARTA_DE_ANUENCIA.jpg	16/12/2020 10:22:05	JULIANA RODRIGUES DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_BROCHURA.docx	16/12/2020 09:29:24	JULIANA RODRIGUES DA SILVA	Aceito
Outros	Curriculo_lattes_juliana_rodrigues_silva.pdf	16/12/2020 09:25:15	JULIANA RODRIGUES DA SILVA	Aceito
Outros	Curriculo_lattes_julio_henrique_policarpo.pdf	16/12/2020 09:23:10	JULIANA RODRIGUES DA SILVA	Aceito
Outros	Curriculo_lattes_lindbergh_barbosa_afonso.pdf	16/12/2020 09:22:59	JULIANA RODRIGUES DA SILVA	Aceito
Outros	Curriculo_lattes_patricia_erika_de_melo_marinho.pdf	16/12/2020 09:22:37	JULIANA RODRIGUES DA SILVA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_CONFIDENCIALIDADE.pdf	11/12/2020 13:22:01	JULIANA RODRIGUES DA SILVA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_COMPROMISSO_PESQUISA DOR.pdf	11/12/2020 13:21:10	JULIANA RODRIGUES DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	11/12/2020 09:55:15	JULIANA RODRIGUES DA SILVA	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	11/12/2020 09:27:19	JULIANA RODRIGUES DA SILVA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	11/12/2020 09:22:45	JULIANA RODRIGUES DA SILVA	Aceito

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.670-901

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-3743

E-mail: cephufpe@gmail.com

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



Continuação do Parecer: 4.530.847

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 09 de Fevereiro de 2021

Assinado por:
José Ângelo Rizzo
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cephufpe@gmail.com

ANEXO E – NORMAS PARA SUBMISSÃO NA REVISTA NEFROLOGÍA

Preparation

Double anonymized review

This journal uses double anonymized review, which means the identities of the authors are concealed from the reviewers, and vice versa. [More information](#) is available on our website. To facilitate this, please include the following separately:

Title page (with author details): This should include the title, authors' names, affiliations, acknowledgements and any Declaration of Interest statement, and a complete address for the corresponding author including an e-mail address.

Anonymized manuscript (no author details): The main body of the paper (including the references, figures, tables and any acknowledgements) should not include any identifying information, such as the authors' names or affiliations.

Use of word processing software

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the [Guide to Publishing with Elsevier](#)). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Article structure

This section describes the article structure for this journal.

Sections

Divide your article into clearly defined and numbered sections. Subsections should be numbered 1.1 (then 1.1.1, 1.1.2, ...), 1.2, etc. (the abstract is not included in section numbering). Use this numbering also for internal cross-referencing: do not just refer to 'the text'. Any subsection may be given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line.

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient details to allow the work to be reproduced by an independent researcher. Methods that are already published should be summarized, and indicated by a reference. If quoting directly from a previously published method, use quotation marks and also cite the source. Any modifications to existing methods should also be described.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English transliteration. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**
- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Highlights

Highlights are optional yet highly encouraged for this journal, as they increase the discoverability of your article via search engines. They consist of a short collection of bullet points that capture the novel results of your research as well as new methods that were used during the study (if any). Please have a look at the [example Highlights](#).

Highlights should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point).

Structured abstract

A structured abstract, by means of appropriate headings, should provide the context or background for the research and should state its purpose, basic procedures (selection of study subjects or laboratory animals, observational and analytical methods), main findings (giving specific effect sizes and their statistical significance, if possible), and principal conclusions. It should emphasize new and important aspects of the study or observations.

Graphical abstract

Although a graphical abstract is optional, its use is encouraged as it draws more attention to the online article. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531 x 1328 pixels (h x w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 x 13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. You can view [Example Graphical Abstracts](#) on our information site.

Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using British spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. To maximise discoverability, use terms and words that are not already in the manuscript's title and abstract as keywords. Consider the terms that potential readers may use to search for work on this topic that do not already appear in the title and abstract. Include synonyms and related terms to cover different variations of how readers might search for your topic. Specific keywords target niche audiences, while broad keywords increase the chances of your article reaching a wider audience. These keywords will be used for indexing purposes.

Abbreviations

Define abbreviations that are not standard in this field in a footnote to be placed on the first page of the article. Such abbreviations that are unavoidable in the abstract must be defined at their first mention there, as well as in the footnote. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, it is recommended to include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

Artwork

This section describes the artwork for this journal.

Image manipulation

Whilst it is accepted that authors sometimes need to manipulate images for clarity, manipulation for purposes of deception or fraud will be seen as scientific ethical abuse and will be dealt with accordingly. For graphical images, this journal is applying the following policy: no specific feature within an image may be enhanced, obscured, moved, removed, or introduced. Adjustments of brightness, contrast, or color balance are acceptable if and as long as they do not obscure or eliminate any information present in the original. Nonlinear adjustments (e.g. changes to gamma settings) must be disclosed in the figure legend.

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.
- Ensure that color images are accessible to all, including those with impaired color vision.

A detailed [guide on electronic artwork](#) is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF) or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites). [Further information on the preparation of electronic artwork.](#)

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Text graphics

Text graphics may be embedded in the text at the appropriate position. See further under Electronic artwork.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

References

This section describes the references for this journal.

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, Crossref and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged.

A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

Preprint references

Where a preprint has subsequently become available as a peer-reviewed publication, the formal publication should be used as the reference. If there are preprints that are central to your work or that cover crucial developments in the topic, but are not yet formally published, these may be referenced. Preprints should be clearly marked as such, for example by including the word preprint, or the name of the preprint server, as part of the reference. The preprint DOI should also be provided.

References in a special issue

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support [Citation Style Language styles](#), such as [Mendeley](#). Using citation plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide. If you use reference management software, please ensure that you remove all field codes before submitting the electronic manuscript. [More information on how to remove field codes from different reference management software.](#)

Reference style

Text: Indicate references by superscript numbers in the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

List: Number the references in the list in the order in which they appear in the text.

Examples:

Reference to a journal publication:

1. Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *J Sci Commun* 2010; **163** :51-9. <https://doi.org/10.1016/j.Sc.2010.00372>.

Reference to a journal publication with an article number:

2. Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *Heliyon*. 2018;**19**:e00205. <https://doi.org/j.heliyon.2018.e00205>.

Reference to a book:

3. Strunk Jr W, White EB. *The elements of style*. 4th ed. New York: Longman; 2000.

Reference to a chapter in an edited book:

4. Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ, editors. *Introduction to the electronic age*, New York: E-Publishing Inc; 2009, p. 281-304.

Reference to a website:

5. Cancer Research UK. Cancer statistics reports for the UK, <http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/>; 2003 [accessed 13 March 2003].

Reference to a dataset:

[dataset] 6. Oguro M, Imahiro S, Saito S, Nakashizuka T. Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions, Mendeley Data, v1; 2015. <https://doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

Note shortened form for last page number. e.g., 51-9, and that for more than 6 authors the first 6 should be listed followed by 'et al.' For further details you are referred to 'Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals' (*J Am Med Assoc* 1997; **277**:927-34)(see also [Samples of Formatted References](#)).

Journal abbreviations

Journal names should be abbreviated according to the [List of Title Word Abbreviations](#).

Video

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including [ScienceDirect](#). Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our [video instruction pages](#). Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Supplementary material

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

Research data

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings, which may also include software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project.

Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the [research data page](#).

Data linking

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the [database linking page](#).

For supported data repositories a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

Data statement

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission. This may be a requirement of your funding body or institution. If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the [Data Statement page](#).