LUCAS GONÇALVES DA CRUZ

EFEITOS DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIO AERÓBIO INTRADIALÍTICO EM PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA: ensaio clínico randomizado

UBERABA

2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

Lucas Gonçalves da Cruz

EFEITOS DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIO AERÓBIO INTRADIALÍTICO EM PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA: ensaio clínico randomizado

Projeto de dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Educação Física, área de concentração "Biodinâmica" (Linha de Pesquisa: Desempenho Humano e Esporte), da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de mestre.
Orientador: Dr. Gustavo Ribeiro da Mota

Uberaba
2015

Catalogação na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Cruz, Lucas Gonçalves da
C962e Efeitos de um programa de exercício aeróbio intradialítico em portadores de doença renal crônica: ensaio clínico randomizado / Lucas Gonçalves da Cruz. -- 2016.
65 f. : il., fig., tab.

Dissertação (Mestrado em Educação Física) -- Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2016
Orientador: Prof. Dr. Edmar Lacerda Mendes

1. Insuficiência renal crônica. 2. Exercício. 3. Diálise renal. 4. Inflamação. 5. interleucinas I. Mendes, Edmar Lacerda. II. Universi- dade Federal do Triângulo Mineiro. III.Título.

CDU 616.61-008.6

Lucas Gonçalves da Cruz

EFEITOS DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIO AERÓBIO INTRADIALÍTICO EM PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA: ensaio clínico randomizado

Projeto de dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Educação Física, área de concentração "Biodinâmica" (Linha de Pesquisa: Desempenho Humano e Esporte), da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

Aprovada dia 16 de Fevereiro de 2016

Banca Examinadora:

_____

Dr. Gustavo Ribeiro da Mota - orientador

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

_____

Drª. Nadia Carla Cheik

Universidade Federal de Uberlândia

_____

Drª. Helena Hemiko Iwamoto

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Dedico aos meus pais e meus irmãos, fonte de todo incentivo e dedicação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha mãe e meu pai pelo constante incentivo, amor incondicional e apoio, pelos exemplos de caráter, integridade e honestidade, sem os quais eu nunca teria chegado aqui.

Aos amigos que fiz durante esta jornada, alguns levarei para toda vida.

Aos profissionais da Unidade de Terapia Renal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, que desde o início da pesquisa demonstraram interesse e me deram o apoio necessário. E também aos participantes da pesquisa, muitos dos quais se tornaram amigos próximos.

Agradeço a Deus pela oportunidade de poder trilhar esse caminho de muito aprendizado e crescimento.

Ao Programa de Pós-graduação em Educação Física da Universidade Federal do Triângulo Mineiro pelo apoio e oportunidade.

A FAPEMIG pela bolsa de estudos que me permitiu concluir este trabalho.

RESUMO

Pacientes portadores de doença renal crônica (PP-DRC) apresentam prevalência elevada de sobrepeso e obesidade, inflamação crônica de baixo grau (ICBG) e reduzida capacidade aeróbia. O presente estudo teve o objetivo de investigar o efeito do treinamento aeróbio intradialítico sobre antropometria, síndrome metabólica (SM), inflamação, função renal e desempenho físico em PP-DRC. Trinta PP-DRC em tratamento com hemodiálise (HD) foram aleatoriamente alocados nos grupos treinamento aeróbio (TA, n=15) e controle (CON, n=15). O grupo TA foi submetido a doze semanas de intervenção com exercício aeróbio intradialítico e o grupo CON foi orientado a manter os hábitos diários. Nos momentos antes (pré) e após (pós) 12 semanas de intervenção os participantes foram submetidos a medidas antropométricas, coletas de sangue para análises bioquímicas e imunológicas, mensuração do índice Kt/V e teste de desempenho físico. ANOVAs revelaram efeito de interação para redução do índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura (CC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), hemoglobina glicada (HBA1C), IL-1b, IL-6, IL-8 e TNF-a e aumento do HDL-c, IL-10 e distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M). Houve redução de 26,7% dos casos de SM no grupo TA ao fim do experimento. Concluímos que doze semanas de treinamento aeróbio intradialítico alteram positivamente medidas antropométricas, quatro dos cinco componentes da SM, a inflamação e o desempenho físico de PP-DRC em tratamento com HD.

Palavras-chave: Doença renal crônica. Exercício. Hemodiálise. Inflamação. interleucinas.

ABSTRACT

Patients with chronic kidney disease (CKD-PPT) have a high prevalence of overweight and obesity, chronic low-grade inflammation (ICBG) and reduced aerobic capacity. This study aimed to investigate the effect of intradialitic aerobic training on anthropometric, metabolic syndrome (MS), inflammation, renal function and physical performance in PP-DRC. Thirty PP-CKD treated with hemodialysis (HD) were randomly assigned to aerobic training (TA, n = 15) and control (CON, n = 15) groups. The TA group underwent twelve weeks of intervention with intradialitic aerobic exercise and the CON group was asked to keep daily habits. In the moments before (pre) and after (post) 12 weeks of intervention participants underwent anthropometric measurements, blood samples for biochemical and immunological analysis, measurement index Kt / V and physical performance test. ANOVAs revealed an interaction effect to reduce body mass index (BMI), waist circumference (WC), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), glycated hemoglobin (HbA1c), IL-1b, IL-6 , IL-8 and TNF-a and increased HDL-c, IL-10 and distance covered in a 6-minute walk test (6MWT). There was a reduction of 26.7% of cases of MS in the AT group at the end of the experiment. We conclude that twelve weeks of aerobic training intradialitic positively alter anthropometric measurements, four of the five components of MS, inflammation and physical performance of PP-CKD treated with HD.

Keywords: Chronic kidney disease. Exercise. Hemodialysis. Inflammation. interleukins.

LISTA DE ABREVIAÇÕES

ACSM	*American College of Sports Medicine*
CBA	*Cytometric bead array*
CC	Circunferência de Cintura
CON	Controle
DRC	Doença Renal Crônica
HBA1C	Hemoglobina Glicada
HD	Hemodiálise
HDL-c	*High Density Lipoproteins*
ICBG	Inflamação Crônica de Baixo Grau
IDF	*International Diabetes Federation*
IL-10	Interleucina-10
IL-1b	Interleucina-1 beta
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IMC	Índice de Massa Corporal
IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física
IRC	Insuficiência Renal crônica
Kt/V	índice de Eficiência da Hemodiálise
LDL-c	*Low Density Lipoproteins*
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCR	Proteína c-reativa
PP-DRC	Pacientes Portadores de Doença Renal Crônica
SM	Síndrome Metabólica
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
TA	Treinamento Aeróbio Intradialítico
TC6M	Teste de Caminha de 6 Minutos
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TG	Triglicerídeos
TNF-a	Fator de Necrose Tumoral alfa

LISTA DE FIGURAS

Figura

1. Seleção e permanência da amostra.....26

2. Número de fatores para síndrome metabólica em pacientes com doença renal crônica antes e após 12 semanas de intervenção (A) ou controle (B).....28

LISTA DE TABELAS

Tabela

Artigo 1

1.Perfil sócio-demográfico e índice Kt/v dos pacientes portadores de doença renal crônica diagnosticados com síndrome metabólica.....27

2. Índice de massa corporal e componentes da síndrome metabólica em pacientes com doença renal crônica antes e após 12 semanas de intervenção.....28

Artigo 2

1. Perfil sócio-demográfico e índice Kt/v dos pacientes portadores de doença renal crônica.....45

2. Índice de massa corporal (IMC) e distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) antes e após 12 semanas de intervenção.....46

3. Nível de citocinas em pacientes portadores de doença renal crônica antes e após 12 semanas de intervenção.....46

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....12
1.2 JUSTIFICATIVA.....17
1.3 HIPÓTESES.....17
1.4 OBJETIVOS.....17
1.4.1 OBJETIVO GERAL.....17
1.4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO 17
2 ARTIGOS PRODUZIDOS 18
2.1 ARTIGO 1 19
2.2 ARTIGO 2.....38
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....53
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 53
5 ANEXOS 59
ANEXO A 59
ANEXO B..... 62
ANEXO C 63
ANEXO D..... 65

1 INTRODUÇÃO

O número de portadores de doença renal crônica (PP-DRC) no Brasil tem aumento de maneira significante, revelando-se importante problema de saúde pública[15]. Entre os anos de 2000 a 2013 o número de pacientes em tratamento dialítico aumentou de 42.695 para 100.397, respectivamente[49]. De acordo com os últimos censos divulgados pela Sociedade Brasileira de Nefrologia, até o ano de 2013, aproximadamente 100.397 pacientes realizavam diálise, e o número aproximado dos que iniciaram o tratamento foi de 34.161. Com relação ao tipo de diálise realizado, cerca de 90,8% dos PP-DRC realizavam hemodiálise (HD) nas unidades que responderam ao questionário[49].

Os índices de mortalidade permanecem elevados, apesar dos avanços que acontecem tanto na diálise quanto no entendimento da fisiopatologia. Segundo dados do Censo de Diálise de 2013, a taxa de mortalidade anual no Brasil foi de 17,9%, com estimativa de 17.944 mortes de indivíduos em tratamento dialítico[49].

A principal causa de insuficiência renal crônica (IRC) no Brasil no ano de 2013 foi hipertensão arterial sistêmica (35%), seguido por diabetes mellitus (30%), glomerulonefrites crônicas (12%), outras doenças (12%), fatores indefinidos (7%) e rins policístico (4%) [15].

A DRC afeta os rins de maneira lenta progressiva e irreversível, pode ser desencadeada por diversas nefropatias, ou ser proveniente de complicações da hipertensão e diabetes mellitus [1].

Doenças dos rins são divididas naquelas que afetam os quatro componentes morfológicos básicos: glomérulos, túbulos, interstício e vasos sanguíneos. As manifestações iniciais das doenças que afetam cada um desses componentes tendem a ser distintas, sendo que alguns parecem ser mais vulneráveis para formas específicas de lesão renal. A anatomia do rim é interdependente, ou seja, a lesão em alguma estrutura afeta quase sempre outras [2].

Para ser diagnosticado como PP-DRC o indivíduo deve possuir, em um período superior a três meses, taxa de filtração glomerular (TFG) abaixo de 60 ml/min x 1,73m² ou acima de 60 mil/min x 1,73m² com detecção de alguma lesão na estrutura renal (imagem ou urina) [3]. A DRC é classificada em cinco estágios, sendo eles: I) TGF ≥ 90 ml/min x 1,73m² e lesão renal; II) TFG entre 60-89 ml/min

x 1,73 m² e lesão renal, III) TFG entre 30-59 ml/min x 1,73m²; IV) TFG entre 15-29 ml/min x 1,73m²; e, V) TFG ≤ 15 ml/min x 1,73m², sendo nomeada como insuficiência renal terminal ou dialítica [4].

Na maioria dos PP-DRC a função renal declina progressivamente, podendo ser estimada pela medida do ritmo de filtração glomerular, *clearance* de creatinina ou creatinina plasmática [5]. A falência renal é determinada pelo início de alguma terapia substitutiva [6]. Alguns fatores podem contribuir para o agravamento do declínio do ritmo de filtração glomerular após o início da doença, como o nível de proteinúria, hipertensão arterial, anemia, descontrole da glicemia em diabéticos, entre outros [7].

O início da DRC é assintomático e, quando instalada, evolui para insuficiência renal crônica (IRC), com desfechos de irritabilidade muscular, náuseas, fraqueza, vômitos, cefaleia, prurido, perda de libido e susceptibilidade a infecções[6]. A evolução do quadro pode desencadear acidose metabólica, hipertensão arterial, anemia, hipertrofia ventricular esquerda, neuropatia periférica, disfunção do sistema nervoso autônomo (SNA), hiperparatireoidismo secundário e hiperlipidemia [1,8].

Além dos sintomas supra citados, são frequentemente relatados fraqueza muscular e fadiga, dentre os mecanismos responsáveis estão: má nutrição, depleção de ATP e glicogênio, acidose metabólica, debilitação devido a atrofia de fibras musculares, alterações no estilo de vida, oscilação hormonal, perda de massa muscular e transporte desajustado de oxigênio devido a anemia [9].

Diante a falha renal e necessidade de homeostase orgânica, se faz necessário a utilização de alguma técnica de tratamento substitutivo nos pacientes portadores de DRC. A hemodiálise (HD) é uma técnica de depuração plasmática de apoio a função renal, promove a retirada de substâncias tóxicas e excesso de líquido, utilizando uma membrana semipermeável que separa o compartimento sanguíneo do dialítico, onde através dela circulam o sangue e o fluído da diálise [10]. De modo geral, este procedimento é realizado três vezes por semana, em sessões que duram em torno de quatro horas, ocorrem com auxílio de uma máquina e deve ser realizada em centros especializados [11].

Para que seja possível a realização deste procedimento, se faz necessário a colocação de um cateter ou a confecção de uma fístula

arteriovenosa, que é um procedimento cirúrgico geralmente realizado no braço, onde uma artéria é ligada a uma veia, propiciando ampliação do calibre, de forma a permitir fluxo sanguíneo mais adequado para HD [12].

Apesar do tratamento prolongar a sobrevida do paciente, durante a realização da HD diversas complicações podem ocorrer, sendo náuseas, vômitos, hipotensão arterial, cefaleias e câimbras as mais comuns[13]. O avanço tecnológico refletiu no melhor controle da filtração, com desenvolvimento de membranas mais compatíveis que, somado ao uso de bicarbonato no dialisato, reduziu os efeitos colaterais da HD [13, 14].

A inflamação crônica de baixo grau (ICBG) acomete entre 40 e 50% dos PP-DRC [16]. Este processo está associado a diversas patologias degenerativas crônicas como aterosclerose, artrite, artrose, lúpus, demências senis como Alzheimer, diabetes mellitus tipo 2, doença pulmonar obstrutiva crônica e aparecimento de alguns tipos de câncer, pois este processo desencadeia o aumento do stress oxidativo, com destruição do DNA celular e, consequentemente, aumento do risco para desenvolvimento do câncer[16].

ICBG é o estado caracterizado por elevados níveis de proteína C-reativa (PCR), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) [17].

Citocinas são proteínas de baixo peso molecular sintetizadas por diferentes tipos de células e atuam de modo endócrino, autócrino e paracrino. Estas moléculas estão relacionadas a propagação das respostas imunológicas, de maneira geral, elas se ligam a células-alvo e desencadeiam vias de transdução de sinal estimulando expressão gênica [18].Citocinas são divididas de acordo com sua função, de modo geral em pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. As últimas desencadeiam redução do processo inflamatório por restringir expressão das primeiras; as principais são: IL-4, IL-10, IL-13, assim como, o receptor antagonista da IL-1 (IL-1ra). Por outro lado, citocinas pró-inflamatórias desencadeiam aumento do processo inflamatório, por exemplo: IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-alfa, interferons, IL-2 e quimiocinas [18; 19].

Em PP-DRC a ICBG decorre de causa multifatorial, podendo ser atribuída a transferência de endotoxinas da membrana do capilar de diálise para o sangue durante as seções, ativação dos neutrófilos e monócitos circulantes durante a

passagem do sangue pelo circuito da diálise, ativação de citocinas pró-inflamatórias e por alterações endoteliais [20].

ICBG está relacionada a alta taxa de aterosclerose em PP-DRC [21]. O aumento dos níveis de PCR, IL-6, estresse oxidativo, peroxidação lipídica, bem como presença de uremia e infecções persistentes contribuem para exacerbação da resposta inflamatória[48]. Esses fatores, provavelmente, interagem mutuamente, por meio de um ciclo vicioso, onde diversas substancias pró-inflamatórias, como moléculas de adesão e quimiocinas desencadeiam o surgimento da placa aterosclerótica e consequente oclusão arterial. PCR tem sido considerada como marcador inflamatório importante associado a aterosclerose [22; 23; 24].

Desde o início de 1980, alguns países começaram a implementar programas de exercício físico durante a HD. O exercício é comprovadamente benéfico para desordens cardiovasculares, metabólicas e tratamento de muitas doenças crônicas de tal maneira que é considerado como tratamento padrão para controle da glicemia, hiperlipidemia e hipertensão arterial [25, 26, 27].

Os efeitos do exercício físico em pacientes com DRC não estão bem esclarecidos, entretanto desperta atenção de pesquisadores em todo mundo como possível meio de prevenir, retardar e reduzir a incapacidade funcional, além de apresentar benefícios fisiológicos e psicológicos [28, 29]. Segundo Johansen (2012), o corpo de evidências formado em mais de 30 anos de pesquisa sobre o efeito do exercício em PP-DRC reforça sua aplicabilidade e segurança [26]. Soma-se ao fato que PP-DRC apresentam níveis de atividade física diária 50% a 120% menor do que controles não urêmicos [28].

Pacientes em HD permanecem em torno de 12 horas semanais nas clínicas. Apesar de ser um momento oportuno para a prática de exercício físico intradialítico e uma forma de aproveitar este tempo, a implementação de programas com essa finalidade não é facilmente aceita [30; 31].

O exercício regular tem sua eficácia comprovada como agente anti-inflamatório por aumentar a síntese de IL-6 a partir do músculo esquelético durante a prática, aumentar a liberação de cortisol e adrenalina a partir das glândulas supra-renais, inibir a infiltração de monócitos e macrófagos no tecido adiposo, aumentar o número de células *tregs* circulantes, reduzir a expressão de *toll like receptors* em monócitos e macrófagos, comutação fenotípica de

macrófagos dentro do tecido adiposo e redução do número de monócitos circulantes pró-inflamatórios [32; 33].

A IL-6 é considerada a primeira citocina liberada durante a contração muscular, precedendo o surgimento de citocinas anti-inflamatórias como IL-10 e IL-1 [34]. Durante situação de inflamação convencional, os mecanismos de defesa secretam primeiro citocinas pró-inflamatórias o que desencadeia a liberação de citocinas anti-inflamatórias para controlar o processo[48]. Durante o exercício físico, a contração muscular desencadeia a liberação de IL-6 independente do estímulo proveniente das citocinas pró-inflamatórias (ex: TNF-alfa), incitando síntese de citocinas anti-inflamatórias [35].

O ACSM (2013) recomenda que nefropatas crônicos executem de 2-3 vezes por semana, 30 minutos ou mais de exercícios físicos com intensidade entre leve e moderada, a prática deve ser estimulada, pois é segura e eficaz quando seguidas as instruções [36].

São diversos os protocolos de exercício aeróbio para PP-DRC, sendo eles intradialítico [37], pré-dialítico [38] ou interdialítico [31, 39], todos podem apresentar algum benefício.

Exercícios aeróbios proporcionam, em PP-DRC, melhoras da qualidade de vida, morfologia muscular, força e composição corporal [40, 41, 42]. Por outro lado, intervenções controladas para avaliar os efeitos do exercício físico intradialítico sobre o perfil inflamatório são esperadas nesta população [43]. Em um estudo onde PP-DRC realizaram uma sessão de exercício a 50% do VO2 de pico por 20 minutos foi observado aumento na concentração de IL-6 e redução na de TNF-alfa [44], o que sugere a possibilidade de melhora do estado inflamatório caso o exercício regular seja implementado de forma crônica.

Outro estudo onde indivíduos com DRC em fase pré-dialítica foram instruídos a realizar exercício de caminhada por 30 minutos, os pesquisadores observaram benefícios com relação aos níveis de citocinas anti-inflamatórias tanto de maneira aguda (aumento de IL-6, associada ao aumento agudo de IL-10 pós exercício), quanto de maneira crônica (aumento de IL-10 e IL-6) após 6 meses de prática realizada cinco vezes na semana [45].

1.2 JUSTIFICATIVA:

Intervenções utilizando diferentes protocolos de exercício físico intradialítico foram estudadas nas últimas décadas, com análise da qualidade de vida, capacidade funcional, eficácia da HD e marcadores inflamatórios isolados, por exemplo, IL6 [46] e PCR [47]. Até o nosso conhecimento, um único estudo reportou efeito do exercício resistido intradialítico sobre combinação de marcadores inflamatórios (IL-1beta, IL-6, IL-8, TNF-alfa e IL-10), e nenhum sobre a redução dos fatores da síndrome metabólica (SM) o que sinaliza necessidade de intervenções envolvendo exercício aeróbio e/ou concorrente intradialíticos sobre o estado inflamatório e SM de PP-DRC.

1.3 HIPÓTESES:

Hipotetizamos que 12 semanas de treinamento com exercício aeróbio intradialítico iram acarretar em redução do índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura (CC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), hemoglobina glicada (HBA1C), IL-1b, IL-6, IL-8 e TNF-a e aumento do HDL-c, IL-10 e distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M).

1.4 OBJETIVOS:

1.4.1 OBJETIVO GERAL:

Verificar o efeito de 12 semanas de treinamento aeróbio intradialítico sobre os valore de antropometria, Componentes da SM, ICGB e distância percorrida no TC6M.

1.4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO:

Verificar o efeito de 12 semanas de treinamento aeróbio intradialítico sobre valores de antropometria (IMC), componentes da SM, (CC, PAS, PAD, HBA1C e HDL-c), ICBG (IL-1b, IL-6, IL-8 e TNF-a) e distância percorrida no TC6M.

2 ARTIGOS PRODUZIDOS

2.1 ARTIGO 1

“Efeito do treinamento aeróbio intradialítico sobre os componentes da síndrome metabólica em portadores de doença renal crônica: ensaio clínico randomizado”

2.2 ARTIGO 2

“Treinamento aeróbio intradialítico reduz biomarcadores inflamatórios em pacientes portadores de doença renal crônica: ensaio clínico randomizado”

2.1 ARTIGO 1

Efeito do treinamento aeróbio intradialítico sobre os componentes da síndrome metabólica em portadores de doença renal crônica: ensaio clínico randomizado

RESUMO

Pacientes portadores de doença renal crônica (PP-DRC) apresentam prevalência elevada de síndrome metabólica (SM). Assim, o objetivo deste estudo foi analisar o efeito do treinamento aeróbio intradialítico (TA) sobre os componentes da SM em PP-DRC diagnosticados com SM. 30 PP-DRC com média de idade 41,3 ± 15,8 anos foram alocados nos grupos TA (n=15) e controle (CON, n=15). Os participantes do grupo TA realizaram 12 semanas de treinamento aeróbio durante as seções de HD, três vezes por semana em dias não consecutivos, realizado em cicloergômetro, por 30 minutos com controle de esforço pela escala de Borg. Nosso principal achado foi a redução de 26,7% dos casos de SM no grupo TA, sendo que o Índice de massa corporal reduziu 12,2%, Circunferência de Cintura 35,7%, Pressão Arterial Diastólica 13,33%, a Pressão Arterial Sistólica 70%, a Hemoglobina Glicada 21%, Triglicerídeos 0% e High Density Lipoproteins 28%. Contudo, não foram observadas diferenças significativas no grupo controle. Concluímos assim que 12 semanas de treinamento aeróbio intradialítico alteram positivamente os componentes da SM em PP-DRC em tratamento com HD.

Palavras-chave: Síndrome metabólica, Doença Renal Crônica, Exercício, Hemodiálise.

Effect of aerobic training intradialitic on the components of metabolic syndrome in patients with chronic kidney disease: a randomized clinical trial

ABSTRACT

Patients with chronic kidney disease (CKD-PPT) have a high prevalence of metabolic syndrome (MS). The objective of this study was to analyze the effect of intradialitic aerobic training (AT) on the components of MS in PP-DRC diagnosed with MS. 30 PP-DRC with a mean age 41.3 ± 15.8 years were assigned in the TA group (n = 15) and control (CON, n = 15). Participants in the TA group underwent 12 weeks of aerobic training during HD sessions three times a week on nonconsecutive days, performed in cycle ergometer for 30 minutes with control effort by the Borg scale. Our main finding was a reduction of 26.7% of cases of MS in the TA group, and body mass index decreased 12.2%, waist circumference of 35.7%, 13.33% diastolic blood pressure, the pressure Arterial Systolic 0%, the glycated hemoglobin 21% Triglycerides 90% and 28% High Density Lipoproteins. However, significant differences in the control group were observed. We conclude that 12 weeks of aerobic training intradialítico positively alter the components of MS in PP-CKD treated with HD.

Keywords: Metabolic syndrome, Chronic Kidney Disease, Exercise, Hemodialysis.

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) afeta os rins de maneira lenta, progressiva e irreversível, pode ser provocada por diversas nefropatias ou desencadeada devido a complicações do diabetes e hipertensão [1]. O número de pacientes em tratamento dialítico no Brasil mais do que dobrou entre os anos de 2000 (42.695) e 2012 (97.586) e complicações cardiovasculares estão entre as principais causas de morte[1].

O paciente portador de DRC (PP-DRC) está propenso ao desenvolvimento da síndrome urêmica, que se caracteriza por um distúrbio no metabolismo das lipoproteínas e resulta na tríade aterogênica: 1) aumento sérico do colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; 2) hipertrigliceridemia e; 3) redução do colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL-c). A alteração no metabolismo de lipídeos, principalmente o aumento sérico dos triglicerídeos1, agrava as condições de saúde do PP-DRC, também por aumentar as chances de desenvolver síndrome metabólica (SM). Por sua vez, a SM está diretamente relacionada aos óbitos por doenças coronarianas e mortalidade por todas as causas, além de ser preditora do diabetes 3,4, alguns tipos de câncer 5, ovário policístico 6 e asma7.

Segundo o Censo 2013 da Sociedade Brasileira de Nefrologia [8], PP-DRC possuem como diagnóstico de base diabetes mellitus (30%) e hipertensão arterial sistêmica (35%). Mais ainda, 70,0% dos PP-DCR avaliados no estudo de Poudel et al[9] apresentaram hipertensão, 22,5% hiperglicemia de jejum, 46,25% hipertrigliceridemia, 61,25% baixos níveis de HDL-c e 18,75% perímetro de cintura elevado. Assim, altas taxas de prevalência de SM têm sido reportadas entre PP-DCR, com valores de 37,5% [10] a 70% [11].

Adicionalmente, pacientes em hemodiálise (HD) apresentam baixos níveis de atividade física e capacidade funcional comprometida [11]. Esses desfechos são clinicamente relevantes devido sua associação à mortalidade, eventos cardiovasculares, hospitalizações [12] e qualidade de vida [13] em pacientes em HD. Nesse sentido, a meta-análise de Sheng et al [14] reportou que o exercício físico intradialítico melhorou a eficiência da diálise (Kt/V), a capacidade física (VO2pico) e o domínio físico da qualidade de vida em relação ao grupo controle. Até o nosso conhecimento, estudos randomizados e controlados não foram

realizados para investigar os efeitos do treinamento intradialítico sobre a SM em PP-DRC. Assim, o presente estudo teve o objetivo de analisar o efeito do treinamento aeróbio intradialítico sobre os componentes da SM em PP-DRC e diagnosticados com SM.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo, seleção e descrição dos pacientes

Ensaio clínico randomizado controlado, com participação de 30 PP-DRC diagnosticados com SM, idade superior a 18 anos e inferior a 65, que estavam em tratamento com HD há mais de três meses, em condições de saúde para a prática dos exercícios físicos e sedentários, com verificação desta variável através do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) (Anexo D), a pelo menos três meses. Critérios para interrupção do exercício foram: cansaço físico intenso, dor torácica, vertigem, palidez, lipotímia, taquicardia, hipotensão e fadiga de membros inferiores. Quando os pacientes apresentaram alteração de pressão arterial (PAS > 180 mmHg e/ou PAD > 110 mmHg), ganho de massa corporal interdialítica maior do que 5 kg, dificuldade no acesso vascular e alguma queixa significativa de dor, os mesmos foram impedidos de participar do treinamento neste dia ou enquanto durar os sintomas.

Os participantes foram randomicamente alocados nos grupos treinamento aeróbio intradialítico (TA, n= 15) e controle (CON, n= 15). O grupo TA participou de um programa de exercícios de 12 semanas, enquanto o grupo CON foi orientado a manter os hábitos diários e não praticar exercícios durante este período.

Antes e após as doze semanas os participantes foram submetidos a avaliação antropométrica, aferição da pressão arterial e coleta de sangue.

Dados sócio-demográficos

Os dados sócio-demográficos (sexo, idade e estado civil) foram coletados em forma de questionário, por um mesmo avaliador, os indivíduos foram questionados em uma sala separada para que não ocorresse a interrupção ou o constrangimento durante as repostas. Os dados referentes ao estado da doença foram extraídos dos prontuários dos participantes após aprovação da equipe multiprofissional do hospital das clínicas.

Aspectos éticos

Após serem esclarecidos sobre o objetivo da pesquisa, os participantes leram e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Universidade Federal do Triângulo Mineiro com o número 1.003.882/2015.

Antropometria

Massa corporal e estatura foram mensuradas utilizando balança mecânica e estadiomêtro acoplado, com capacidade máxima de 150 kg, sensibilidade de 100 gramas e precisão de 0,1 cem, respectivamente (Filizola, Campo Grande/MS, Brasil). Em seguida, o IMC (massa corporal, kg/estatura^2 m) foi calculado.

A circunferência de cintura foi mensurada no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca com uso de uma fita antropométrica inelástica (Mabbis, RX234, Curitiba, PR).

Cálculo do índice Kt/V

Para o cálculo do Kt/V, foram utilizados os valores da duração da hemodiálise em horas (fixo em 4 horas), o valor da ureia sérica pré e pós-hemodiálise (dosada por exame de sangue), massa corporal do paciente pós-hemodiálise e volume ultrafiltrado (diferença da massa corporal pré e pós-hemodiálise).

Pressão arterial

A pressão arterial foi aferida após os participantes permaneceram em repouso (sentados) em uma sala climatizada (25ºC) durante quinze minutos. A aferição foi feita utilizando um esfigmomanômetro Incoterm® (Aneróide EA100, São Paulo, Brasil) e estetoscópio Littman® (Classic II 2218, ST. Paul, MN, EUA) Todos os procedimentos foram realizados de acordo com a VI Diretriz Brasileira de Hipertensão (2010).

Coleta de sangue e análises bioquímicas

Os participantes foram instruídos a respeitar jejum de 12 horas, abstinência de bebidas alcoólicas em 72 horas e repouso de 30 minutos antes de cada coleta. Amostras de sangue foram colhidas numa veia antecubital em tubos contendo anticoagulante e gel separador. Para mensurar os valores de hemoglobina glicada, colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicerídeos o sangue coletado foi centrifugado durante 10 minutos à 3.500 rpm. Após a separação do soro dos demais elementos sanguíneos, foi aplicado o método colorimétrico utilizando reagentes bioquímicos específicos (Labtest®, Lagoa Santa, Minas Gerais, Brasil) e com auxílio de equipamento semiautomatizado (Bioplus BIO 2000®, São Paulo/SP, Brasil).

Todas as análises foram realizadas em triplicata, adotando-se o valor da média entre elas.

Definição de síndrome metabólica

SM foi diagnosticada segundo critério da (IDF) [15]: (a) circunferência de cintura ≥ 102 cm em homens e 88 cem em mulheres, (b) triglicerídeos ≥ 150 mg/dL ou tratamento específico para dislipidemia, ou HDL-c < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres, (c) pressão arterial sistólica > 130 mmHg ou pressão arterial diastólica > 85 mmHg ou tratamento específico para hipertensão, (d) hemoglobina glicada > 6,1% ou ter diagnóstico prévio de diabetes *mellitus*.

Programa de treinamento aeróbio intradialítico

Os participantes do presente estudo realizaram uma semana de familiarização (três treinos) antes de iniciar o protocolo de 12 semanas de treinamento. Durante a semana de familiarização os participantes ajustaram o

posicionamento da cama e do cicloergômetro mecânico portátil Altmayer (BM 3600, São Paulo, Brasil) de forma a realizar a atividade confortavelmente. Ainda, os participantes foram instruídos, individualmente, a reportar percepção subjetiva do esforço provida pela Escala de Borg [16]. Na semana seguinte os participantes iniciaram o programa de 12 semanas de TA, três vezes por semana em dias não consecutivos, realizado em cicloergômetro. Os treinos foram realizados nas duas horas iniciais da HD, com duração de 40 minutos, composto por três etapas: 1) aquecimento (3 min) em baixa intensidade (Borg = 2-3; 2) condicionamento (30min) em intensidade moderada (Borg = 6 e 7) e; 3) resfriamento (3 min), em baixa intensidade (Borg = 2-3). A pressão arterial foi monitorada no repouso e após o resfriamento com uso do esfigmomanômetro (Tycos, DS44, Brasil). A frequência cardíaca e a saturação de oxigênio foram constantemente monitoradas por meio de cardiofrequencimentro (Polar RS800CX, Brasil) e oxímetro portátil (oxímetro de pulso TuffsatTM, São Paulo, Brasil).

Análises estatísticas

ANOVAs de design misto de medidas repetidas (2 tempos x 2 grupos) foram utilizadas para verificar os efeitos principais do tempo (pré e pós intervenção), grupos (TA e CON) e interação. Pressupostos de esfericidade dos dados foram checados pelo teste de *Mauchly* e, nos casos de violação, utilizou-se a correção de *Greenhouse*-Geisser. A magnitude do efeito foi classificada como pequeno (d = 0,2), médio (d = 0,5) ou grande (d = 0,8) como sugerido por Cohen [17]. A significância estatística foi estabelecida em $\alpha = 5\%$ para todas as análises. As análises foram realizadas no SPSS versão 21 para Windows.

RESULTADOS

Dos 37 pacientes inicialmente convidados para participar do presente estudo, 30 finalizaram as 12 semanas, Figura 1.

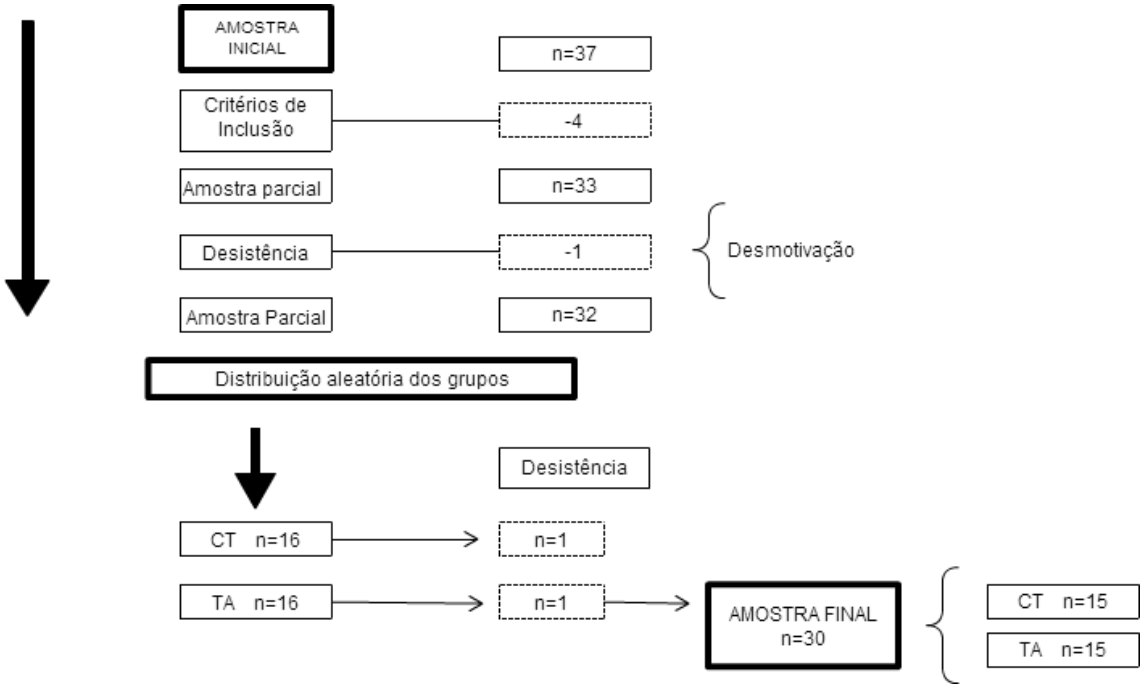


Figura 1: Seleção e permanência da amostra

A distribuição dos grupos foi realizada através do software *Research Randomizer,* em dois grupos: grupo TA e grupo COM.

O grupo TA foi composto pela maioria do sexo masculino (67%), com idade de 43,5 ± 14,4 anos e tempo de tratamento com HD de 5,2 ± 2,2 anos. O grupo CON foi composto pela maioria do sexo feminino (80%), com idade de 39,9 ± 13,5 anos e tempo de tratamento de 5,6 ± 3,0.

Dados sócio-demográficos e o índice Kt/v dos participantes foram apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Perfil sócio-demográfico e índice Kt/v dos pacientes portadores de doença renal crônica diagnosticados com síndrome metabólica

Variável	Grupo TR	Grupo CON
Sexo (M/F) (n)	10/5	3/12
Idade (anos)	43,5±14,4	39,9±13,5
Estado civil		
Solteiro (n)	8	7
Casado (n)	7	8
Tempo de tratamento com HD (anos)	5,2±2,3	5,6±2,9
Índice Kt/v	1,2±0,5	1,3±0,3

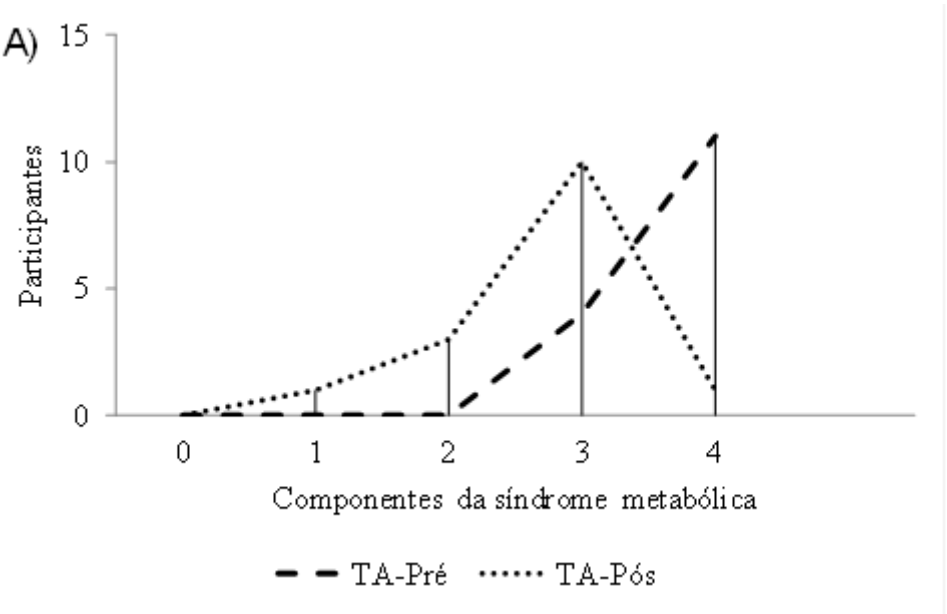
M= sexo masculino; F=sexo feminino.

ANOVA revelou efeito de interação entre tempo e tratamento para HDL [$F_{(1,19)}$ = 23,211 p = 0,0001], PAS [$F_{(1,19)}$ = 7,294 p =0,012], PAD [$F_{(1,19)}$ = 9,362 p = 0,005], HBA1C ($F_{(1,19)}$ = 45,166 p =0,0001] e CC [$F_{(1,19)}$ = 15,415 p=0,001], IMC [$F_{(1,19)}$= 12,356 p = 0,001], Tabela 2.

Tabela 2. Componentes da síndrome metabólica e índice de massa corporal em pacientes com doença renal crônica antes e após 12 semanas de intervenção

	GRUPO TA (n=15)		**GRUPO CON (n=15)**		**p-valor**
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	
CC (cm)	95,9±7,7	94,2±7,4	89,4±8,2	90,5±8,5	0,001*
TG	106±54	91±38	154±75	151±69	0,079
HDL-c	44±10	55±6	46±15	44±14	0,001*
PAS (mmHg)	153,8±6,8	148±8	156±5	156±5	0,012*
PAD (mmHg)	90±5,4	84±4	90±6,3	89 ±4	0,005*
HBA1C	7,5±1,0	6,8±0,8	7,3±0,9	7,4±0,9	0,001*
IMC (Kg/m^2)	24,6±3,7	22,9±5,0	23,6±3,4	23,0±4,9	0,001*

CC: circunferência de cintura; TG: triglicerídeos; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica HBA1C: hemoglobina glicada, IMC: índice de massa corporal* efeito da interação entre tempo e grupos.



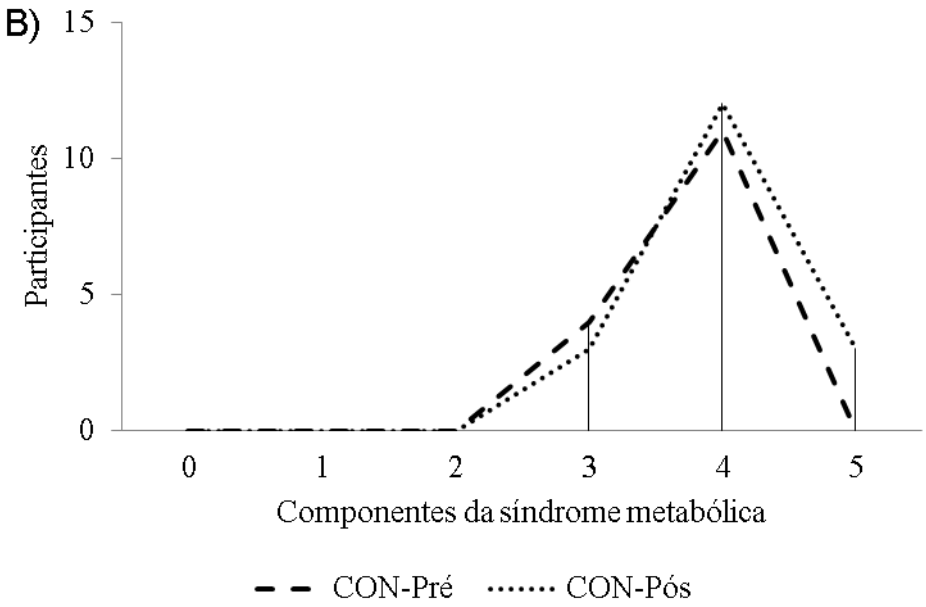


Figura 2. Número de fatores para síndrome metabólica em pacientes com doença renal crônica antes e após 12 semanas de intervenção (A) ou controle (B).

De acordo com a Figura2 A, observa-se que após 12 semanas de intervenção com TA, remanesceram 73,3% do grupo TA com SM. Todavia, no grupo CON não houve alteração.

DISCUSSÃO

Até o nosso conhecimento, nosso trabalho foi o primeiro a averiguar o efeito do TA intradialítico nos componentes da SM em PP-DRC. Nossos resultados demonstram que 12 semanas de TA intradialítico reduziu os valores de IMC, CC, PAS, PAD, HBA1C e aumentou a concentração de HDL-c. Assim, nosso principal achado foi a redução de 26,7% dos casos de casos de SM no grupo TA. Contudo, não foram observadas diferenças significativas no grupo CON, o que confirma a hipótese de que o TA intradialítico é eficaz no tratamento da SM em PP-DRC.

Estudos apontam que o nível de atividade física de PP-DRC com 30 anos de idade é menor do que o de um indivíduo sedentário, saudável de 70 anos[18]. Um estudo conduzido nos EUA demonstrou que 45% dos pacientes em HD raramente realizam algum tipo de atividade física e apenas 8% realizam alguma atividade física uma vez por semana [19]. Dentre os motivos para a alta prevalência

de inatividade física nesta população estão as complicações cardiovasculares e osteomusculares, motivação insuficiente para o exercício, falta de tempo e cansaço resultante da diálise e preocupações sobre possíveis complicações decorrentes do exercício por parte dos profissionais de saúde, apesar da importância comprovada do mesmo em melhorar a condição física do paciente [20].

Embora seja evidenciado que PP-DRC tenham grande possibilidade de desenvolver SM, poucos estudos de intervenção foram conduzidos com envolvimento da prática do exercício físico ou modificação de hábitos alimentares [21]. Assim como encontrado no nosso estudo, observa-se que o exercício físico pode ocasionar diminuição dos fatores associados à SM [22] e consequentemente, aumentar a expectativa de vida desses pacientes.

O exercício físico tem sido proposto como primeira linha de combate à SM [21]**.** Como em nosso trabalho, alguns estudos utilizaram o exercício aeróbio como forma de combater a SM em diferentes populações, sendo que grande parte obtiveram êxito [24-26]. Porém outros trabalhos utilizando o exercício aeróbico isolado ou de forma concorrente com o resistido também demonstraram eficácia no tratamento [27,28].

O efeito significativo da interação para a CC revela a importância da intervenção envolvendo TA intradialítico para PP-DRC ao longo de 12 semanas. A CC aumentada é considerada um fator de risco cardiovascular e está associada diretamente a alterações metabólicas [29,30] e morte prematura por doenças cardiovasculares [31,32]. O tecido adiposo visceral é o principal responsável pela expressão de adipocinas, que resultam na inflamação sistêmica e, consequentemente, no surgimento de doenças cardiovasculares[33]. Em indivíduos obesos foi observado que a redução da CC promove modificação favorável do risco cardiovascular [34].

PP-DRC em tratamento com HD apresentam níveis elevados de triglicerídeos, causado pela alta taxa de inatividade física e dislipidemia urêmica [1]. Todavia, as alterações ocasionadas pelo exercício físico sobre os níveis de triglicerídeos permanecem controversas. Alguns estudos demonstram diminuição enquanto outros não apresentam modificações [35,36]. Nosso estudo não encontrou efeito de interação dessa variável, talvez um maior tempo de

treinamento, juntamente com intervenção nutricional possam otimizar os resultados.

A relação entre os níveis de HDL-c e triglicerídeos é utilizada como fator preditor de mortalidade por evento coronariano [37,38]. A baixa relação da razão entre HDL/TG em PP-DRC aumenta as chances de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica[39]. Por outro lado, o aumento dos níveis de HDL-c, por exemplo, 1 mg/dL está associado à redução de 2-3% do risco de doença cardiovascular [40]. Enquanto um corpo considerável de estudos realizados no sentido de testar drogas com objetivo de aumentar os níveis de HDL-c, o exercício físico, como apresentado no presente estudo, demonstrou ser uma opção simples, de baixo custo e fácil aceitação por parte dos pacientes para essa finalidade [41,42].

A hipertensão arterial observada em PP-DRC está associada, principalmente, a hipervolemia. Nos dias de não realização da HD ocorre aumento de ~ 3 kg de massa corporal, o que resulta na sobrecarga de volume sobre as artérias e hipertensão [43]. No presente estudo a prevalência de hipertensão arterial reduziu 13,33%. A pressão arterial alterada causa preocupação devido às complicações que podem desencadear como vasculopatias e aumento da incidência de aterosclerose [44]. O exercício atua como um meio não farmacológico para reduzir os níveis de pressão arterial. No entanto, ainda permanece controverso os dados referentes a resposta dessa variável em relação ao exercício aeróbio. Alguns estudos demonstram que não houve alteração [45], enquanto outros demonstram diminuição de até 24 horas após o exercício em pessoas não-DRC com SM [46]. Nossos resultados demonstram que o exercício aeróbio reduz tanto a PAS quanto a PAD após 12 semanas de intervenção na população de DRC.

Além das demais complicações citadas, os níveis alterados de glicemia são comumente observados em PP-DRC, pois grande parte dessa população tem por doença base a diabetes mellitus que colabora para o desenvolvimento de DRC [47]. Sabe-se que a prática regular de exercício físico (>150min/semana) reduz aproximadamente 60% a incidência de diabetes mellitus em pacientes com intolerância à glicose [48]. Além disso, o exercício aumenta a quantidade de transportadores de glicose (GLUT-4) e a sensibilidade à insulina [49-51]. Esses

fatos podem explicar os resultados encontrados nessa pesquisa, que evidenciou diminuição da hemoglobina glicada após intervenção.

O grupo TA intradialítico reduziu a prevalência de SM em 26,7% (n=4) indivíduos diagnosticados com SM, enquanto o grupo CON permaneceu estável. Observamos também que no grupo TA nove indivíduos apresentaram redução nos fatores da SM. Ressaltamos assim a importância do exercício aeróbio de intensidade moderada para reduzir os fatores diagnósticos da SM em PP-DRC, como uma intervenção de baixo custo, fácil aplicação, que não traz riscos para o paciente, pois, não foi constatada nenhuma alteração significativa nos parâmetros vitais que pudessem desencadear riscos aos pacientes durante a execução do protocolo. A meta-análise de Sheng et al [14] reportou que não houve diferença entre os grupos exercitado e controle para complicações musculoesqueléticas e cardiovasculares, apesar de alertar para necessidade do contínuo monitoramento dos pacientes durante execução das atividades.

Nossos achados sustentam a necessidade de inserção do exercício físico na rotina de HD de PP-DRC como forma de contribuir no tratamento de comorbidades associadas a DRC, além de promoção da atividade física em detrimento ao comportamento sedentário.

Futuros estudos devem ser realizados com outros tipos de intervenção envolvendo exercício, com maior número de participantes e com maior duração de forma a confirmar os achados reportados pelo presente estudo.

Nossos resultados destacam a eficácia do tratamento não-medicamentoso por meio do TA intradialítico para PP-DRC, na perspectiva de reduzir os custos com medicamentos como hipoglicemiantes, anti-hipertensivos e estatinas e contribuir para melhora da saúde global do indivíduo.

CONCLUSÃO

Doze semanas de treinamento aeróbio intradialítico alterou positivamente os valores de hemoglobina glicada, HDL-c, Pressão arterial sistólica e diastólica, IMC e circunferência de cintura em PP-DRC em tratamento com HD.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Marques FS, da Silva ALM, Couto RD. Dislipidemia associada à doença renal crônica–Revisão de literatura. Revista de Ciências Médicas e Biológicas. 2015;13(2):220-5.

2. Purnell TS, Auguste P, Crews DC, Lamprea-Montealegre J, Olufade T, Greer R, et al. Comparison of life participation activities among adults treated by hemodialysis, peritoneal dialysis, and kidney transplantation: a systematic review. American Journal of Kidney Diseases. 2013;62(5):953-73.

3. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. Diabetes care. 2005;28(7):1769-78.

4. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. Circulation. 2004;110(10):1245-50.

5. Westley RL, May FE. A twenty-first century cancer epidemic caused by obesity: the involvement of insulin, diabetes, and insulin-like growth factors. International journal of endocrinology. 2013;2013:632461.

6. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. BMC medicine. 2010;8:41.

7. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. Jama. 2002;287(3):356-9.

8. Nefrologia SBd. CENSO DE DIÀLISE. 2013.

9. Poudel B, Gyawali P, Yadav BK, Nepal AK, Mahato RV, Jha B, et al. Prevalence of metabolic syndrome in chronic kidney disease: a hospital based cross-sectional study. J Nepal Health Res Counc. 2013;11(24):208-11.

10. YOUNG DO, LUND RJ, Haynatzki G, DUNLAY RW. Prevalence of the metabolic syndrome in an incident dialysis population. Hemodialysis International. 2007;11(1):86-95.

11. Kopple JD, Kim JC, Shapiro BB, Zhang M, Li Y, Porszasz J, et al. Factors affecting daily physical activity and physical performance in maintenance dialysis patients. J Ren Nutr. 2015;25(2):217-22.

12. Torino C, Manfredini F, Bolignano D, Aucella F, Baggetta R, Barilla A, et al. Physical performance and clinical outcomes in dialysis patients: a secondary analysis of the EXCITE trial. Kidney Blood Press Res. 2014;39(2-3):205-11.

13. Lopes AA, Lantz B, Morgenstern H, Wang M, Bieber BA, Gillespie BW, et al. Associations of self-reported physical activity types and levels with quality of life, depression symptoms, and mortality in hemodialysis patients: the DOPPS. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(10):1702-12.

14. Sheng K, Zhang P, Chen L, Cheng J, Wu C, Chen J. Intradialytic exercise in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. Am J Nephrol. 2014;40(5):478-90.

15. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2006;23(5):469-80.

16. de Liz Cavallazzi TG, Cavallazzi RS, Cavalcante TdMC, de Cássia Bettencourt AR, Diccini S. Avaliação do uso da Escala Modificada de Borg na crise asmática. Acta Paul Enferm. 2005;18(1):39-45.

17. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences: Academic press; 2013.

18. Ikizler TA, Himmelfarb J. Muscle wasting in kidney disease: Let's get physical. Journal of the American Society of Nephrology. 2006;17(8):2097-8.

19. Tentori F. Focus on: physical exercise in hemodialysis patients. J Nephrol. 2008;21(6):808-12.

20. Jang E-J, Kim H-S. Effects of exercise intervention on physical fitness and health-relalted quality of life in hemodialysis patients. Journal of Korean Academy of Nursing. 2009;39(4):584-93.

21. Johansen KL. Exercise in the end-stage renal disease population. Journal of the American Society of Nephrology. 2007;18(6):1845-54.

22. Stride M. Exercise in the End Stage Renal Disease Population.

23. Rennie K, McCarthy N, Yazdgerdi S, Marmot M, Brunner E. Association of the metabolic syndrome with both vigorous and moderate physical activity. International journal of epidemiology. 2003;32(4):600-6.

24. Parsons T, Toffelmire E, King-VanVlack C. The effect of an exercise program during hemodialysis on dialysis efficacy, blood pressure and quality of life in end-stage renal disease (ESRD) patients. Clinical nephrology. 2004;61(4):261-74.

25. Kouidi E, Grekas D, Deligiannis A, Tourkantonis A. Outcomes of long-term exercise training in dialysis patients: comparison of two training programs. Clinical nephrology. 2004;61:S31-8.

26. Ciolac EG, Guimarães GV. Exercício físico e síndrome metabólica. Rev bras med esporte. 2004;10(4):319-24.

27. Tentori F, Elder SJ, Thumma J, Pisoni RL, Bommer J, Fissell RB, et al. Physical exercise among participants in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): correlates and associated outcomes. Nephrology Dialysis Transplantation. 2010:gfq138.

28. Johansen KL. Exercise and dialysis. Hemodialysis International. 2008;12(3):290-300.

29. Dolan SE, Hadigan C, Killilea KM, Sullivan MP, Hemphill L, Lees RS, et al. Increased cardiovascular disease risk indices in HIV-infected women. Journal of acquired immune deficiency syndromes. 2005;39(1):44-54.

30. Eberly LE, Stamler J, Neaton JD, Multiple Risk Factor Intervention Trial Research G. Relation of triglyceride levels, fasting and nonfasting, to fatal and nonfatal coronary heart disease. Archives of internal medicine. 2003;163(9):1077-83.

31. Almeida F, Machado FC, Moura Jr J, Guimarães AC. Mortalidade global e cardiovascular e fatores de risco de pacientes em hemodiálise. Arq Bras Cardiol. 2010;94(2):187-92.

32. Veiga HC, Pinheiro LAF, Lugon JR. Revisäo/atualizaçäo em diálise: alteraçöes cardiovasculares em pacientes em hemodiálise regular. J bras nefrol. 1998;20(3):336-41.

33. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. Diabetes. 2007;56(4):1010-3.

34. Fanghänel G, Sánchez-Reyes L, Félix-García L, Violante-Ortiz R, Campos-Franco E, Alcocer LA. Impact of waist circumference reduction on cardiovascular risk in treated obese subjects. Cirugia y cirujanos. 2010;79(2):175-81.

35. Henrique DMN, de Moura Reboredo M, Chaoubah A, de Paula RB. Treinamento aeróbico melhora a capacidade funcional de pacientes em hemodiálise crônica. Arq Bras Cardiol. 2010;94(6):823-8.

36. De souza ps. Ação terapêutica do exercício físico sobre os marcadores de estresse oxidativo induzidos pela insuficiência renal crônica. Revista Brasileira de Fisioterapia. 2012; 95(4):567-1.

37. Williams PT, Feldman DE. Prospective study of coronary heart disease vs. HDL2, HDL3, and other lipoproteins in Gofman's Livermore Cohort. Atherosclerosis. 2011;214(1):196-202.

38. Vu CN, Ruiz-Esponda R, Yang E, Chang E, Gillard B, Pownall HJ, et al. Altered relationship of plasma triglycerides to HDL cholesterol in patients with HIV/HAART-associated dyslipidemia: further evidence for a unique form of metabolic syndrome in HIV patients. Metabolism: clinical and experimental. 2013;62(7):1014-20.

39. Omran J, Al-Dadah A, Dellsperger KC. Dyslipidemia in patients with chronic and end-stage kidney disease. Cardiorenal medicine. 2013;3(3):165-77.

40. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. Circulation. 1989;79(1):8-15.

41. Gordon LA, Morrison EY, McGrowder DA, Young R, Fraser YT, Zamora EM, et al. Effect of exercise therapy on lipid profile and oxidative stress indicators in patients with type 2 diabetes. BMC complementary and alternative medicine. 2008;8:21.

42. Tolfrey K, Jones AM, Campbell IG. The effect of aerobic exercise training on the lipid-lipoprotein profile of children and adolescents. Sports medicine. 2000;29(2):99-112.

43. Onishi AV, Quinhones Ms. Impacto De Um Programa De Educação Nutricional No Controle Da Hipervolemia De Pacientes Em Hemodiálise. Nutrire. 2013;38(Suplemento):465-.

44. Ammirati AL, Canziani MEF. Fatores de risco da doença cardiovascular nos pacientes com doença renal crônica. J Bras Nefrol. 2009;31(supl 1):43-8.

45. Moura RMFd, Silva FCR, Ribeiro GM, Sousa L. Efeitos do exercício físico durante a hemodiálise em indivíduos com insuficiência renal crônica: uma revisão. Fisioterapia e Pesquisa. 2008;15(1):86-91.

46. Tibana RA, Pereira GB, de Souza JC, Tajra V, Vieira DC, Campbell CS, et al. Resistance training decreases 24-hour blood pressure in women with metabolic syndrome. Diabetology & metabolic syndrome. 2013;5:27.

47. Ribeiro R, Coutinho GL, Iuras A, Barbosa AM, Souza JACd, Diniz DP, et al. Effect of resistance exercise intradialytic in renal patients chronic in hemodialysis. Jornal Brasileiro de Nefrologia. 2013;35(1):13-9.

48. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. The New England journal of medicine. 2002;346(6):393-403.

49. Etgen GJ, Jr., Jensen J, Wilson CM, Hunt DG, Cushman SW, Ivy JL. Exercise training reverses insulin resistance in muscle by enhanced recruitment of GLUT-4 to the cell surface. The American journal of physiology. 1997;272(5 Pt 1):E864-9.

50. MacLean PS, Zheng D, Jones JP, Olson AL, Dohm GL. Exercise-induced transcription of the muscle glucose transporter (GLUT 4) gene. Biochemical and biophysical research communications. 2002;292(2):409-14.

51. Thorell A, Hirshman MF, Nygren J, Jorfeldt L, Wojtaszewski JF, Dufresne SD, et al. Exercise and insulin cause GLUT-4 translocation in human skeletal muscle. The American journal of physiology. 1999;277(4 Pt 1):E733-41.

52. Moura, Regina Márcia Faria de, et al. "Efeitos do exercício físico durante a hemodiálise em indivíduos com insuficiência renal crônica: uma revisão."Fisioterapia e Pesquisa 15.1 (2008): 86-91.

2.2 ARTIGO 2

Treinamento aeróbio intradialítico reduz biomarcadores inflamatórios e melhora a capacidade funcional em pacientes portadores de doença renal crônica: ensaio clínico randomizado

RESUMO

Pacientes portadores de DRC (PP-DRC) apresentam risco aumentado para desenvolvimento da inflamação crônica de baixo grau (ICBG) e baixa capacidade física em decorrência da doença. O objetivo deste estudo foi verificar o efeito de 12 semanas de treinamento aeróbio intradialítico sobre níveis séricos das citocinas pró-inflamatórias IL-1beta, IL-6, IL-8 e TNF-alfa e anti-inflamatória IL-10 e capacidade funcional em PP-DRC. Foram avaliados 30 PP-DRC, com média de idade 41,3 ± 15,8 anos, alocados em grupo controle (CON) e grupo treinamento aeróbio (TA). Os participantes do grupo TA realizaram 12 semanas de treinamento aeróbio durante as seções de HD, três vezes por semana em dias não consecutivos, realizado em cicloergômetro, por 30 minutos com controle de esforço pela escala de Borg. Nossos resultados demonstram após 12 semanas de treinamento aeróbio houve efeito de interação para redução dos níveis séricos de IL-1b, IL-6, IL-8 e TNF-a e aumento dos níveis séricos de IL-10, além de aumento significativo (p=002) da distância percorrida no Teste de Caminhada de 6 Minutos (TC6M). Concluímos que o TA intradialítico é eficiente no controle inflamatório e na melhora da capacidade funcional de PP-DRC.

Palavras-chave: Inflamação, Interleucinas, Doença Renal Crônica, Exercício.

Intradialitic aerobic training reduces inflammatory biomarkers in patients with chronic kidney disease: a randomized clinical trial

ABSTRACT

Patients with CKD (PP-CKD) are at increased risk for development of chronic low-grade inflammation (ICBG) and low physical capacity from the disease. The objective of this study was to investigate the effect of 12 weeks of intradialitic aerobic training on serum levels of proinflammatory cytokines IL-1beta, IL-6, IL-8 and TNF-alpha and anti-inflammatory IL-10 and functional capacity in PP -DRC. A total of 30 PP-DRC, mean age 41.3 ± 15.8 years, allocated to the control group (CON) group and aerobic training (AT). Participants in the TA group underwent 12 weeks of aerobic training during HD sessions three times a week on nonconsecutive days, performed in cycle ergometer for 30 minutes with control effort by the Borg scale. Our results demonstrate after 12 weeks of aerobic training there was an interaction effect to reduce serum levels of IL-1b, IL-6, IL-8 and TNF-a and increased serum levels of IL-10 in addition to a significant increase (p = 002) the distance walked in 6-minute walk test (6MWT). We conclude that the TA intradialítico is effective in inflammatory control and improved functional ability of PP-DRC.

Keywords: Inflammation, Interleukins, Chronic Kidney Disease, Exercise.

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é causada por diferentes patologias que têm em comum a diminuição progressiva da filtração glomerular. Independente do estimulo inicial provocado pela patologia de base, a lesão progride com esclerose glomerular e fibrose intersticial, resultando em insuficiência renal crônica[01].

Diante a falha renal e necessidade de homeostase orgânica, se faz necessário a utilização de alguma técnica de tratamento substitutivo nos pacientes portadores de DRC (PP-DRC) dentre elas a hemodiálise (HD), que consiste na utilização de uma membrana semipermeável utilizada para retirar substância tóxicas e excesso de líquidos do organismo[06]. Apesar da HD prolongar a sobrevida do paciente, tem sido verificado que os pacientes desenvolvem diversas complicações como náuseas, vômitos, hipotensão arterial, cefaleias, câimbras e dentre elas, a inflamação crônica de baixo grau (ICGB)[02].

A ICGB acomete 40 a 50% dos PP-DRC e está associada à desnutrição, doença cardiovascular e mortalidade e é caracterizada por elevados níveis de proteína C-reativa (PCR), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa)[03]. A ICBG é de causa multifatorial, podendo ser atribuída a transferência de endotoxinas da membrana do capilar de diálise para o sangue durante as seções, ativação dos neutrófilos e monócitos circulantes durante a passagem do sangue pelo circuito da diálise, ativação de citocinas pró-inflamatórias e por alterações endoteliais[04].

É de conhecimento cientifico que níveis elevados de ICBG estão presentes nesta população tanto no estágio avançado como no tardio da DRC[35-37]. Sabe-se também que, em pacientes portadores de DRC terminal ou não, a presença de inflamação é um fator preditor independente de mortalidade, além de reduzir a qualidade de vida e capacidade funcional.[38-41]

Neste contexto, Stack et al.[42], demonstraram que a prática de exercício físico de duas a três vezes ou de quatro a cinco vezes por semana, reduz o risco de morte em 29% e 33% respectivamente, em comparação ao grupo sedentário. Os benefícios citados na literatura incluem, melhora da tolerância ao exercício, redução dos fatores de risco cardiovasculares, melhora da capacidade funcional e melhora da tolerância à glicose [43-45].

Até o nosso conhecimento, são escassos na literatura estudos que busquem observar o comportamento da ICGB em PP-DRC submetidos a protocolos de exercício físico, alguns relatam apenas as variáveis correspondentes a marcadores inflamatórios isolados como IL-6 e PCR[33,34].

O objeto deste estudo foi verificar o efeito de 12 semanas de treinamento aeróbio intradialítico sobre níveis séricos das citocinas pró-inflamatórias (IL-1beta, IL-6, IL-8 e TNF-alfa), anti-inflamatória (IL-10) e capacidade funcional (TC6M).

MATERIAIS E MÉTODOS

Participantes e aspectos éticos

Trata-se de um estudo clínico randomizado e controlado, com participação de pacientes com idade superior a 18 e inferior a 65 anos; PP-DRC e em tratamento com HD há mais de três meses, atendidos na Unidade de Terapia Renal da Universidade Federal do Triângulo Mineiro; que não estejam em uso de medicamentos anti-inflamatórios; em condições de saúde para a prática dos exercícios físicos; sedentários a pelo menos três meses. Foram excluídos pacientes que, durante as 12 semanas de intervenção, apresentaram doença inflamatória aguda e que necessitaram de mudanças no acesso à hemodiálise, no tempo de hemodiálise, no volume ultrafiltrado e no tipo de filtro utilizado. O treinamento foi interrompido nos casos de cansaço físico intenso, dor torácica, vertigem, palidez, lipotimia, taquicardia, hipotensão e fadiga de membros inferiores. Quando os pacientes apresentaram alteração de pressão arterial (PAS > 180 mmHg e/ou PAD > 110 mmHg), ganho de massa corporal interdialítica maior do que 5 kg, dificuldade no acesso vascular e alguma queixa significativa de dor, os mesmos foram impedidos de participar do treinamento neste dia ou enquanto duraram os sintomas.

Depois de aplicado os critérios de inclusão, 30 pacientes foram randomicamente alocados nos grupos treinamento aeróbio (TA, n = 15) e controle (CON, n = 15). O grupo TA foi submetido a doze semanas de treinamento aeróbio intradialítico e o grupo CON foi orientado a manter os hábitos diários. Todos os voluntários leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Os métodos e procedimentos do estudo foram

aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (parecer número 1.003.882/2015).

Procedimentos

No primeiro momento os participantes foram entrevistados para obtenção de dados sócio demográficos e o histórico de doenças, o uso medicamentos foi obtido dos prontuários médicos. Nos momentos pré e pós 12 semanas de intervenção os participantes foram submetidos a medidas antropométricas, coletas de sangue para análises imunológicas, mensuração do índice Kt/V e teste de desempenho físico. As avaliações finais do estudo foram realizadas 72 horas após a última sessão de treinamento com o intuito de evitar efeito residual da última sessão de exercício sobre os parâmetros avaliados.

Perfil sócio demográfico

Os participantes responderam a um questionário para coleta dos dados referentes ao sexo, idade e estado civil.

Antropometria

Massa corporal e estatura foram mensuradas utilizando balança mecânica e estadiomêtro acoplado, com capacidade máxima de 150 kg, sensibilidade de 100 gramas e precisão de 0,1 cem, respectivamente (Filizola, Campo Grande/MS, Brasil). O índice de massa corporal (IMC) foi obtido por meio do índice de Quetelet (IMC = massa corporal (kg)/estatura^2 (m)).

Índice Kt/V

Para o cálculo do Kt/V, foram utilizados os valores da duração da hemodiálise em horas (fixo em 4 horas), o valor da ureia sérica pré e pós-hemodiálise (dosada por exame de sangue), massa corporal do paciente pós-hemodiálise e volume ultrafiltrado (diferença da massa corporal pré e pós-hemodiálise)[05].

Coleta de sangue

Os participantes foram orientados a manter jejum de 12 – 14 horas, abstenção do consumo de bebidas alcólicas por 72 horas e repouso de 30 minutos antes da coleta sanguínea. O sangue (20 mL) foi coletado por meio de sistema a vácuo (BD, Londres, Inglaterra) na veia média cubital em tubos preparados com ácido etilenodiamino tetra acético (EDTA). Imediatamente após a coleta, o sangue foi levado para análise ou preparação para estocagem.

Marcadores inflamatórios

Para dosagem dos níveis de IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10 e TNF-a o sangue foi centrifugado a 3500 rpm durante dez minutos e o soro foi imediatamente separado em triplicata em eppendorfs e congelado a – 20°C. Utilizou-se o método citometria de fluxo (CBA – Cytometric bead array) conforme especificações comercias do kit (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) e equipamento automatizado (Facscalibir, Becton Dickinson, USA).

Teste de desempenho físico

O teste de caminhada de seis minutos (TC6M) constitui um instrumento seguro de avaliação do sistema cardiorrespiratório. Em PP-DRC em tratamento com HD, existe forte correlação entre a distância obtida no TC6M e o VO2 pico, permitindo assim, utilizá-lo como alternativa simples e barata para avaliação da capacidade funcional [24].

O teste foi realizado duas horas após as refeições, e os pacientes foram instruídos a manter medicação usual. Antes da realização, os pacientes repousaram 10 minutos. Durante esse período, foram avaliadas as contra indicações, dados de pressão arterial, oximetria de pulso, nível de dispneia (Escala de Borg)[24] e frequência cardíaca. O teste foi realizado em corredor livre de circulação de pessoas. Durante a realização dos testes, frases de encorajamento foram utilizadas em períodos de tempo. Os parâmetros avaliados antes e depois do teste foram a pressão arterial, frequência cardíaca, saturação O2, escala de dispneia de Borg e frequência respiratória. A fórmula de Enright e Sherrill (1998)[24] foi utilizada para o cálculo do valor estipulado para a distância no teste.

Protocolo experimental

Após uma semana de familiarização e adaptação, os participantes iniciaram o programa de TA, realizado em cicloergômetro mecânico portátil (Altmayer, BM 3600) controlado pela escala modificada de Borg (Borg, 1982).

TA foi realizado nas duas horas iniciais da HD, com duração média de 36 minutos, composto por três etapas: aquecimento, condicionamento e resfriamento. Aquecimento com duração de três minutos e de baixa intensidade (Borg = 2-3); Condicionamento com duração de 30 minutos e intensidade intensa (Borg = 6-7); resfriamento com duração de três minutos e baixa intensidade (Borg = 2-3). A pressão arterial foi monitorada a cada 5 minutos, no repouso e após o resfriamento. A frequência cardíaca e a saturação de oxigênio foram constantemente monitoradas por meio de cardiofrequencimentro (Polar S810i, Finlândia) e oxímetro portátil (oxímetro de dedo PM100C, New Tech, U.S.A), respectivamente.

Análise estatística

A normalidade dos dados foi verificada pelo teste Shapiro-Wilk. O teste de Mauchly verificou a violação de esfericidade (F) para medidas repetidas e, quando este valor foi violado, utilizou-se a correção de Greenhouse-Geisser. A análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas foi empregada para análise dos efeitos do tempo, tratamento e interação. O coeficiente d de Cohen foi utilizado para estimar a magnitude do efeito ($\eta 2$) da intervenção, interpretado como pequeno ($\eta 2 = 0,2$), médio ($\eta 2 = 0,5$) ou grande ($\eta 2 = 0,8$). A significância estatística foi estabelecida em $\alpha=5\%$ para todas as análises. Para análises foi utilizado o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0, versão em língua portuguesa.

RESULTADOS

O grupo TA foi composto pela maioria do sexo masculino (67%), com idade de 43,5 ± 14,4 anos e tempo de tratamento com HD de 5,2 ± 2,2 anos. O grupo CON foi composto pela maioria do sexo feminino (80%), com idade de 39,9±13,5 anos e tempo de tratamento de 5,6±3,0. Não foi encontrada diferença ($p>0.05$) para idade, tempo de tratamento com HD e índice Kt/v entre os grupos.

Dados sócio-demográficos e o índice Kt/v dos participantes foram apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Perfil sócio-demográfico e índice Kt/v dos pacientes portadores de doença renal crônica

Variável	Grupo TR	Grupo CON	p-value
Sexo (M/F) (n)	10/5	3/12	-
Idade (anos)	43,5±14,4	39,9±13,5	.543
Estado civil			
Solteiro (n)	8	7	-
Casado (n)	7	8	-
Tempo de tratamento com HD (anos)	5,2±2,3	5,6±2,9	.438
Índice Kt/v	1,2±0,5	1,3±0,3	.897

TA = treinamento aeróbio intradialítico; CON = controle; HD = hemodiálise; Kt/v = índice de eficiência da hemodiálise; M= sexo masculino; F=sexo feminino.

Nossos resultados demonstraram efeito de interação para IMC [$F_{(1,28)}$=41,317, p<.001] com η^2 = 0,76; TC6M [$F_{(1,28)}$=87,623, p<.002, η^2 = 0,8].

Tabela 2. Índice de massa corporal (IMC) e distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M).

Variável	Grupo TA pré	Grupo TA pós	Grupo CON pré	Grupo CON Pós	p - valor
IMC (Kg/m^2)	24,6±3,7	22,9±5,0	23,6±3,4	23,0±4,9	.001*
TC6M (m)	224,6±54,6	235,4±55,7	230,03±60	224,32±59,2	.002*

TA = treinamento aeróbio intradialítico; CON = controle; IMC = índice de massa corporal; TC6M = teste de caminhada de 6 minutos.

Houve efeito de interação para IL-1β [$F_{(1,28)}$=20,689; p= .027; η^2 = 0,62]; IL-6 [$F_{(1,28)}$ = 17,646; p = .004; η^2 = 0,3]; IL-8 [$F_{(1,28)}$=12,658; p=.013; η^2 = 0,6] ; TNF-α [$F_{(1,28)}$ = 53,310; p = .001; η^2 = 0,95], IL-10 [$F_{(1,28)}$=21,128; p = .042; η^2 = 0,79]; conforme tabela 3.

Tabela 3. Nível de citocinas em pacientes portadores de doença renal crônica antes e após 12 semanas de intervenção.

Variável	TA (n=15)		CON (n=15)		ANOVA (p)		
	PRE	POS	PRE	POS	tempo	grupo	interação
IL-1β (pg/L)	1.95 ± 0.99	1.18 ± 0.63*	0.89 ± 0.47	1.17 ± 0.59	.055	.398	.027
IL-6 (pg/L)	9.22 ± 4.48	5.45 ± 3.4*	4.51 ± 5.05	4.8 ± 5.55	.234	.423	.004
IL-8 (pg/L)	9.69 ± 2.48	7.97 ± 1.99*	11.69 ± 3.18	10.39 ± 3.13	.472	.367	.013
IL-10 (pg/L)	1.17 ± 0.69	2.72 ± 1.58*	1.06 ± 0.68	0.93 ± 0.58	.545	.007	.042
TNF-α (pg/L)	13.12 ± 3.8	11.04 ± 2.57*	13.61 ± 4.08	14.87 ± 3.87	.078	.002	.001

TA = treinamento aeróbio intradialítico; CON = controle; IL = interleucina; TNF – a = fatore de necrose tumoral alfa.

DISCUSSÃO

Até o nosso conhecimento, este estudo foi pioneiro em abordar o efeito do TA sobre o perfil inflamatório e distância percorrida no TC6M em PP-DRC.

Nossos resultados demonstram que 12 semanas de treinamento aeróbio intradialítico são suficientes para reduzir níveis séricos dos marcadores inflamatórios IL-1b, IL-6, IL-8 e TNF-a e aumentar IL-10 e a distância percorrida no TC6M.

O início da DRC é assintomática e, quando instalada, evolui para insuficiência renal crônica (IRC), com desfechos de irritabilidade muscular, náuseas, fraqueza, vômitos, cefaleia, prurido, perda de libido e susceptibilidade a infecções devido a presença da ICBG[08,09].

A ICBG é caracterizada por elevados níveis de PCR, IL-1, IL-6, IL-8 e TNF-alfa[10,11]. Ela também é uma complicação intimamente relacionada a DRC e ao tratamento por HD, pois, durante o tratamento a passagem do sangue pelo capilar de diálise ativa monócitos e neutrófilos circulantes e desencadeia a ativação de citocinas pró-inflamatórias[20]. ICBG está associada a diversas complicações como redução da massa muscular causada pelo aumento das concentrações de TNF-a, desnutrição e doença cardiovascular[12,17].

É de conhecimento cientifico que o exercício regular tem sua eficácia comprovada como agente anti-inflamatório por aumentar a síntese de IL-6 a partir do músculo esquelético, inibir a infiltração de monócitos e macrófagos no tecido adiposo, aumentar o número de células *tregs* circulantes, reduzir a expressão de *toll like receptors* em monócitos e macrófagos e redução do número de monócitos pró-inflamatórios circulantes [32; 33]. Nosso estudo corrobora com estes achados, pois, verificamos redução dos marcadores pró-inflamatórios (IL-1b, IL-6, IL-8 e TNF-a) e aumento do marcador anti-inflamatório (IL-10).

A redução da ICGB é a resposta esperada para redução do risco de desenvolvimento de aterosclerose, doença que possui grande prevalência entre PP-DRC, além de melhorar a qualidade de vida por diminuir o risco de caquexia que é associado a níveis elevados de TNF-a[14,15].

A intervenção proposta pelo presente estudo apresentou efeito de interação com a duração de 12 semanas ($p<.002$) e um forte *effect size* (0.8) para o aumento da distância percorrida no TC6M. Estudos demonstram que PP-DRC apresentam reduzida tolerância ao exercício físico, apesar da causa não estar totalmente esclarecida alguns trabalhos a relacionam com atrofia muscular, miopatia e mal nutrição[9; 17]. O TC6M é um método eficiente em reproduzir o VO2max obtido em testes como o de esforço máximo em esteira ou bicicleta

ergométrica em pacientes com falência cardíaca, e demonstra correlação (r =0,78; p <0,001) entre a distância caminhada e o VO2max[24]. Embora este estudo não tenha sido realizado com pacientes com falência cardíaca, o teste tem sido aplicado em PP-DRC devido aos acometimentos cardíacos gerados pela patologia.

A melhora da capacidade funcional medida pelo TC6M é relevante para PP-DRC, pois estes apresentam valores significativamente inferiores aos da população normal[24], inclusive para realizar atividades da vida diária[25]. Assim, o impacto da melhora da condição física em PP-DRC reflete na melhora da qualidade de vida[26,27].

Observamos efeito de interação para redução do IMC (p<.001). É válido ressaltar que a redução da adiposidade é imperativo para o controle do estado inflamatório em PP-DRC devido à redução na expressão de citocinas pró-inflamatórias[28]. Assim, a atividade física regular e supervisionada deve ser estimulada nos centros de tratamento e controle da DRC de forma a contrabalancear os efeitos deletérios da doença bem como os efeitos colaterais da HD. A situação é preocupante, pois PP-DRC apresentam baixos níveis de atividade física, que chegam a ser de 50% a 120% menor do que controles não urêmicos[26].

Concluímos que nossa intervenção foi eficiente em auxiliar os PP-DRC no controle de algumas alterações que acometem grande parte dessa população, como a presença da ICBG, redução da capacidade aeróbia, e controle do IMC. Existem na literatura alguns trabalhos que abordam os benefícios que diferentes protocolos de exercício físico podem trazer aos PP-DRC[29,30,31,32], nosso estudo vem colaborar com estas pesquisas, abordando uma temática que ainda é pouco estudada nessa população a ICBG. Sugerimos que pesquisas futuras sejam realizadas com o intuito de avaliar os efeitos que outros protocolos de exercício causam sobre diversas alterações decorrentes da DRC e mais especificamente sobre a ICBG, tema que ainda não foi esgotado dentro dessa temática.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. American Journal of Kidney Diseases. 1998;32(5):S112-S119.

2. Rocco MV, Daugirdas JT, Greene T, et al. Long-term Effects of Frequent Nocturnal Hemodialysis on Mortality: The Frequent Hemodialysis Network (FHN) Nocturnal Trial. American Journal of Kidney Diseases. 2015.

3. Astroth KS, Russell CL, Welch JL. Non-Pharmaceutical Fatigue Interventions in Adults Receiving Hemodialysis: A Systematic Review. Nephrology Nursing Journal. 2013;40(5):407.

4. Costa-Hong V, Bortolotto LA, Jorgetti V, Consolim-Colombo F, Krieger EM, Lima JJGd. Oxidative stress and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. Arquivos brasileiros de cardiologia. 2009;92(5):413-418.

5. Kalantar-Zadeh K. The latest addition to the inflammatory homeboys in chronic kidney disease: Interleukin-8. Nephron Clinical Practice. 2006;102(2):c59-c60.

6. Breitsameter G, Figueiredo AE, Kochhann DS. Calculation of Kt/V in haemodialysis: a comparison between the formulas. Jornal Brasileiro de Nefrologia. 2012;34(1):22-26.

7. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. Med sci sports exerc. 1982;14(5):377-381.

8. de Sousa LAP. Teste de caminhada de seis minutos uma normatização brasileira. Fisioterapia em movimento. 2006;19(4):49-54.

9. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, et al. IL-10, IL-6, and TNF-α: central factors in the altered cytokine network of uremia—the good, the bad, and the ugly. Kidney international. 2005;67(4):1216-1233.

10. Kimoto E, Shoji T, Shinohara K, et al. Regional arterial stiffness in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. Journal of the American Society of Nephrology. 2006;17(8):2245-2252.

11. Prinsen BH, Rabelink TJ, Beutler JJ, et al. Increased albumin and fibrinogen synthesis rate in patients with chronic renal failure. Kidney international. 2003;64(4):1495-1504.

12. Garg M, Dutta M, Brar K. Inflammatory markers in metabolic syndrome. International Journal of Diabetes in Developing Countries. 2012;32(3):131-137.

13. KALANTAR-ZADEH K, BALAKRISHNAN VS. The kidney disease wasting: Inflammation, oxidative stress, and diet-gene interaction. Hemodialysis International. 2006;10(4):315-325.

14. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, Jurkovitz C, Presley R. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. Journal of the American Society of Nephrology. 2002;13(7):1928-1936.

15. Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S, Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. Kidney International. 2002;61:S99-S102.

16. Bloomer RJ, Fry AC, Falvo MJ, Moore CA. Protein carbonyls are acutely elevated following single set anaerobic exercise in resistance trained men. Journal of Science and Medicine in Sport. 2007;10(6):411-417.

17. Cheema B, Abas H, Smith B, et al. Progressive exercise for anabolism in kidney disease (PEAK): a randomized, controlled trial of resistance training during hemodialysis. Journal of the American Society of Nephrology. 2007;18(5):1594-1601.

18. Johansen KL, Shubert T, Doyle J, Soher B, Sakkas GK, Kent-Braun JA. Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: effects on muscle strength, muscle quality, and physical function. Kidney international. 2003;63(1):291-297.

19. Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training for adults with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011;10(10):CD003236.

20. Fahal IH. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. Nephrology Dialysis Transplantation. 2013:gft070.

21. Hsieh R-L, Lee W-C, Chang C-H. Maximal cardiovascular fitness and its correlates in ambulatory hemodialysis patients. American journal of kidney diseases. 2006;48(1):21-27.

22. Miller BW, Cress CL, Johnson ME, Nichols DH, Schnitzler MA. Exercise during hemodialysis decreases the use of antihypertensive medications. American Journal of Kidney Diseases. 2002;39(4):828-833.

23. Baiardi F, Degli Esposti E, Cocchi R, et al. Effects of clinical and individual variables on quality of life in chronic renal failure patients. Journal of nephrology. 2001;15(1):61-67.

24. Reboredo MdM, Henrique DMN, Faria RdS, Bergamini BC, Bastos MG, Paula RB. Correlação entre a distância obtida no teste de caminhada de seis minutos e o pico de consumo de oxigênio em pacientes portadores de doença renal crônica em hemodiálise. J. bras. nefrol. 2007;29(2):85-89.

25. Cury JL, Brunetto AF, Aydos RD. Efeitos negativos da insuficiência renal crônica sobre a função pulmonar e a capacidade funcional. Rev Bras Fisioter. 2010;14(2):91-98.

26. Johansen KL, Painter P. Exercise in individuals with CKD. American Journal of Kidney Diseases. 2012;59(1):126-134.

27. Rexrode KM, Pradhan A, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. Annals of epidemiology. 2003;13(10):674-682.

28. Cheema BSB, Singh F. Exercise training in patients receiving maintenance hemodialysis: a systematic review of clinical trials. American journal of nephrology. 2005;25(4):352-364.

29. Deligiannis A. Exercise rehabilitation and skeletal muscle benefits in hemodialysis patients. Clinical nephrology. 2004;61:S46-50.

30. Daul A, Schafers R, Daul K, Philipp T. Exercise during hemodialysis. Clinical nephrology. 2004;61(1):S26.

31. Parsons TL, Toffelmire EB, King-VanVlack CE. The effect of an exercise program during hemodialysis on dialysis efficacy, blood pressure and quality of life in end-stage renal disease (ESRD) patients. Clinical nephrology. 2004;61(4):261-274.

32. Painter P, Moore G, Carlson L, et al. Effects of exercise training plus normalization of hematocrit on exercise capacity and health-related quality of life. American Journal of Kidney Diseases. 2002;39(2):257-265.

33 CASTANEDA, C. et al. Resistance training to reduce the malnutrition-inflammation complex syndrome of chronic kidney disease. American Journal of Kidney Diseases, v. 43, n. 4, p. 607-616, 2004. ISSN 0272-6386.

34 CHEEMA, B. S. et al. Progressive resistance training during hemodialysis: Rationale and method of a randomized-controlled trial. Hemodialysis International, v. 10, n. 3, p. 303-310, 2006. ISSN 1542-4758.

35. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia - the good, the bad, and the ugly. Kidney Int 2005;67:1216-33.

36. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA, et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. Kidney Int 2004;65:1009-16.

37. Tashiro K, Koyanagi I, Saitoh A, Shimizu A, Shike T, Ishiguro C, et al. Urinary levels of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and interleukin-8 (IL-8), and renal injuries in patients with type 2 diabetic nephropathy. J Clin Lab Anal 2002;16:1-4.

38. Suliman ME, Stenvinkel P. Contribution of inflammation to vascular disease in chronic kidney disease patients. Saudi J Kidney Dis Transpl 2008;19:329-45.

39. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome - the heart of the matter. Nephrol Dial Transplant 2002;17:28-31.

40. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. Kidney Int 1999;55:648-58.

41. Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Riella MC, Stenvinkel P. Inflammation, malnutrition and atherosclerosis in end-stage renal disease: a global perspective. Blood Purif 2002;20:454-8.

42. Stack AG, Molony DA, Rives T, Tyson J, Murthy BVR. Association of physical activity with mortality in the US dialysis population. Am J Kidney Dis. 2005;45: 690-701.

43. Daul AE, Schafers RF, Daul K, Philipp T. Exercise during hemodialysis. Clin Nephrol. 2004;61(Suppl 1):S26-30.

44. Moore G. Prescrição de exercício na insuficiência renal. In: Shankar K. Prescrição de exercícios. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. Cap. 7, p.105-9.

45. Oberley, Edith T., John H. Sadler, and Paula Stec Alt. "Renal rehabilitation: obstacles, progress, and prospects for the future." American journal of kidney diseases 35.4 (2000): S141-S147.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para PP-DRC o exercício aeróbio pode influenciar, de maneira positiva, diversas complicações relacionadas ou a DRC ou ao tratamento por HD. Nosso estudo evidenciou melhorias com relação a composição corporal avaliada pelo IMC, no desempenho obtido no TC6M o que pode ser relacionado a uma melhoria na capacidade aeróbia, redução da ICBG que está presente em grande parte dessa população, além de melhorar o índice Kt/v, sinalizando que este tipo de intervenção pode melhorar a eficiência da HD. Essas informações são pertinentes para a prática clínica e servem como direcionamento para novos estudos para que posteriormente possa auxiliar na recuperação de PP-DRC.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 SHOJI, T. et al. Chronic kidney disease, dyslipidemia, and atherosclerosis. **Journal of atherosclerosis and thrombosis,** v. 19, n. 4, p. 299-315, 2012. ISSN 1340-3478.

2 KUMAR, V. **Robbins & Cotran Patologia-Bases Patológicas das Doenças**. Elsevier Brasil, 2011. ISBN 8535246339.

3 EKNOYAN, G.; LEVIN, N. W. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **Am J Kidney Dis,** v. 39, n. 2 Suppl 1, p. S1-266, 2002.

4 SANTOS, R. L. G. et al. Evaluation of the knowledge of chronic renal patients in conservative treatment about dialytic modalities. **Journal of Nursing UFPE on line [JNUOL/DOI: 10.5205/01012007],** v. 9, n. 2, p. 651-660, 2015. ISSN 1981-8963.

5 DUKKIPATI, R. et al. **Dietary protein intake in patients with advanced chronic kidney disease and on dialysis**. Seminars in dialysis: Wiley Online Library, 2010. 365-372 p.

6 O'HARE, A. M. et al. Decreased survival among sedentary patients undergoing dialysis: results from the dialysis morbidity and mortality study wave 2. **American Journal of Kidney Diseases,** v. 41, n. 2, p. 447-454, 2003. ISSN 0272-6386.

7 SEGURA-ORTÍ, E. Exercise in haemodialysis patients: a systematic review. **Nefrologia,** v. 30, n. 2, p. 236-46, 2010. ISSN 0211-6995.

8 RIELLA, M. C.; PECOITS-FILHO, R. Insuficiência renal crônica: fisiopatologia da uremia. **RIELLA, MC Princípios da Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrolíticos,** v. 4, p. 661-689, 2003.

9 FAHAL, I. H. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. **Nephrology Dialysis Transplantation**, p. gft070, 2013. ISSN 0931-0509.

10 ROCCO, M. V. et al. Long-term Effects of Frequent Nocturnal Hemodialysis on Mortality: The Frequent Hemodialysis Network (FHN) Nocturnal Trial. **American Journal of Kidney Diseases**, 2015 2015. Disponível em: < http://www.ajkd.org/article/S0272-6386(15)00513-2/abstract >. Acesso em: 2015/04/13.

11 CACHOFEIRO, V. et al. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. **Kidney International,** v. 74, p. S4-S9, 2008. ISSN 0085-2538.

12 THOMAS, C. V.; ALCHIERI, J. C. Qualidade de vida, depressão e características de personalidade em pacientes submetidos à hemodiálise. **Avaliação psicológica,** v. 4, n. 1, p. 57-64, 2005. ISSN 1677-0471.

13 HEMODIALYSIS, A. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. **American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation,** v. 48, p. S2, 2006. ISSN 1523-6838.

14 BARROS, E.; GONÇALVES, L. F. **Nefrologia: Série No Consultório**. Artmed, 2009. ISBN 8536319658.

15 SESSO, R. C. et al. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2013-Trend analysis between 2011 and 2013. **Jornal Brasileiro de Nefrologia,** v. 36, n. 4, p. 476-481, 2014. ISSN 0101-2800.

16 BICKEL, C. et al. Relation of markers of inflammation (C-reactive protein, fibrinogen, von Willebrand factor, and leukocyte count) and statin therapy to long-term mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. **The American journal of cardiology,** v. 89, n. 8, p. 901-908, 2002. ISSN 0002-9149.

[17] WANNER, C. et al. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. **Kidney International,** v. 61, p. S99-S102, 2002. ISSN 0085-2538.

[18] TONET, A. C.; NÓBREGA, O. D. T. Imunossenescência: a relação entre leucócitos, citocinas e doenças crônicas. **Rev. bras. geriatr. gerontol,** v. 11, n. 2, p. 259-273, 2008. ISSN 1809-9823.

[19] CARVALHO, M. H. C. D.; COLAÇO, A. L.; FORTES, Z. B. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. **Arq. bras. endocrinol. metab,** v. 50, n. 2, p. 304-312, 2006. ISSN 0004-2730.

[20] KALANTAR-ZADEH, K.; BALAKRISHNAN, V. S. The kidney disease wasting: Inflammation, oxidative stress, and diet-gene interaction. **Hemodialysis International,** v. 10, n. 4, p. 315-325, 2006. ISSN 1542-4758.

[21] GÜZEL, N. A.; HAZAR, S.; ERBAS, D. Effects of different resistance exercise protocols on nitric oxide, lipid peroxidation and creatine kinase activity in sedentary males. **Journal of sports science & medicine,** v. 6, n. 4, p. 417, 2007.

[22] KAIZU, Y. et al. Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. **American Journal of Kidney Diseases,** v. 42, n. 2, p. 295-302, 2003. ISSN 0272-6386.

[23] NICKLAS, B. J. et al. Exercise Training and Plasma C-Reactive Protein and Interleukin-6 in Elderly People. **Journal of the American Geriatrics Society,** v. 56, n. 11, p. 2045-2052, 2008. ISSN 1532-5415.

[24] SHLIPAK, M. G. et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. **Jama,** v. 293, n. 14, p. 1737-1745, 2005. ISSN 0098-7484.

[25] HEIWE, S.; JACOBSON, S. H. Exercise training for adults with chronic kidney disease. **The Cochrane Library**, 2011. ISSN 1465-1858.

[26] JOHANSEN, K. L.; PAINTER, P. Exercise in individuals with CKD. **American Journal of Kidney Diseases,** v. 59, n. 1, p. 126-134, 2012. ISSN 0272-6386.

[27] SEGURA-ORTÍ, E. Ejercicio en pacientes en hemodiálisis: revisión sistemática de la literatura. **Nefrología (Madrid),** v. 30, n. 2, p. 236-246, 2010. ISSN 0211-6995.

[28] JOHANSEN, K.; PAINTER, P. Exercise for patients with CKD: what more is needed? **Advances in chronic kidney disease,** v. 16, n. 6, p. 407-409, 2009. ISSN 1548-5595.

[29] ASTROTH, K. S.; RUSSELL, C. L.; WELCH, J. L. Non-pharmaceutical fatigue interventions in adults receiving hemodialysis: a systematic review. **Nephrology nursing journal: journal of the American Nephrology Nurses' Association,** v. 40, n. 5, p. 407-27; quiz 428, 2012. ISSN 1526-744X.

[30] CHEEMA, B. S. B.; SMITH, B. C. F.; SINGH, M. A. F. A rationale for intradialytic exercise training as standard clinical practice in ESRD. **American Journal of Kidney Diseases,** v. 45, n. 5, p. 912-916, 2005. ISSN 0272-6386.

[31] KONSTANTINIDOU, E. et al. Exercise training in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: comparison of three rehabilitation programs. **Journal of Rehabilitation Medicine,** v. 34, n. 1, p. 40-45, 2002. ISSN 1650-1977.

[32] BLOOMER, R. J. et al. Protein carbonyls are acutely elevated following single set anaerobic exercise in resistance trained men. **Journal of Science and Medicine in Sport,** v. 10, n. 6, p. 411-417, 2007. ISSN 1440-2440.

[33] CHEEMA, B. et al. Progressive exercise for anabolism in kidney disease (PEAK): a randomized, controlled trial of resistance training during hemodialysis. **Journal of the American Society of Nephrology,** v. 18, n. 5, p. 1594-1601, 2007. ISSN 1046-6673.

[34] KALANTAR-ZADEH, K. The latest addition to the inflammatory homeboys in chronic kidney disease: Interleukin-8. **Nephron Clinical Practice,** v. 102, n. 2, p. c59-c60, 2006. ISSN 1660-2110.

[35] PETERSEN, A. M. W.; PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. **Journal of applied physiology,** v. 98, n. 4, p. 1154-1162, 2005. ISSN 8750-7587.

[36] MEDICINE, A. C. O. S. **ACSM's guidelines for exercise testing and prescription**. Lippincott Williams & Wilkins, 2013. ISBN 1469826666.

[37] HENRIQUE, D. M. N. et al. Treinamento aeróbico melhora a capacidade funcional de pacientes em hemodiálise crônica. **Arq Bras Cardiol,** v. 94, n. 6, p. 823-828, 2010.

[38] VAN VILSTEREN, M. C.; DE GREEF, M. H.; HUISMAN, R. M. The effects of a low-to-moderate intensity pre-conditioning exercise programme linked with exercise counselling for sedentary haemodialysis patients in The Netherlands: results of a randomized clinical trial. **Nephrology Dialysis Transplantation,** v. 20, n. 1, p. 141-146, 2005. ISSN 0931-0509.

[39] KOUIDI, E. et al. Outcomes of long-term exercise training in dialysis patients: comparison of two training programs. **Clinical nephrology,** v. 61, p. S31-8, 2004. ISSN 0301-0430.

[40] OH-PARK, M. et al. Exercise for the dialyzed: aerobic and strength training during hemodialysis. **American journal of physical medicine & rehabilitation,** v. 81, n. 11, p. 814-821, 2002. ISSN 0894-9115.

[41] KOH, K. P. et al. Effect of intradialytic versus home-based aerobic exercise training on physical function and vascular parameters in hemodialysis patients: a randomized pilot study. **American Journal of Kidney Diseases,** v. 55, n. 1, p. 88-99, 2010. ISSN 0272-6386.

[42] MITCHELL, G. F. et al. Arterial stiffness and cardiovascular events the Framingham Heart Study. **Circulation,** v. 121, n. 4, p. 505-511, 2010. ISSN 0009-7322.

[43] LEEHEY, D. J. et al. Aerobic exercise in obese diabetic patients with chronic kidney disease: a randomized and controlled pilot study. **Cardiovasc Diabetol,** v. 8, n. 62, p. 38, 2009.

[44] LAU, K. K. et al. Effects of acute exercise on markers of inflammation in pediatric chronic kidney disease: a pilot study. **Pediatric Nephrology**, p. 1-7, 2014. ISSN 0931-041X.

[45] VIANA, J. L. et al. Evidence for anti-inflammatory effects of exercise in CKD. **Journal of the American Society of Nephrology,** v. 25, n. 9, p. 2121-2130, 2014. ISSN 1046-6673.

[46] CASTANEDA, C. et al. Resistance training to reduce the malnutrition-inflammation complex syndrome of chronic kidney disease. **American Journal of Kidney Diseases,** v. 43, n. 4, p. 607-616, 2004. ISSN 0272-6386.

[47] CHEEMA, B. S. et al. Progressive resistance training during hemodialysis: Rationale and method of a randomized-controlled trial. **Hemodialysis International,** v. 10, n. 3, p. 303-310, 2006. ISSN 1542-4758.

[48] Vianna, Heloisa R., et al. "Inflamação na doença renal crônica: papel de citocinas." **J. bras. nefrol** 33.3 (2011): 351-364.

[49] Nefrologia SBd. **Censo de diálise**. 2013.

5 ANEXOS

ANEXO A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA

TERMO DE ESCLARECIMENTO

Você está sendo convidado (a) a participar do estudo "EFEITOS DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIO AERÓBIO INTRADIALÍTICO EM PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA: ensaio clínico randomizado", por fazer parte da população que irá ser estudada. Os avanços na área das ocorrem através de estudos como este, por isso a sua participação é importante.

QUAL O OBJETIVO DESTA PESQUISA?O objetivo deste estudo é ver quanto que é bom para os pacientes com DRC fazerem um determinado tipo de exercício físico. Nós queremos ver se esse exercício melhora algumas coisas no sangue: substâncias que alteram a inflamação,a eficiência da hemodiálise,o açúcar (glicose) e as gorduras (colesterol total, LDL-c e HDL-c). Queremos ver também se aumenta a massa dos músculos, diminui a gordura do corpo e se melhora a qualidade de vida dos pacientes. Nós achamos que o exercício físico que vamos testar vai ser bom para os pacientes.

QUAIS OS BENEFÍCIOS QUE ESTA PESQUISA VAI TRAZER PARA MIM E PARA OUTRAS PESSOAS? Para você, nós esperamos várias melhorias: na inflamação, nas células do sangue, no açúcar e na gordura do sangue, emagrecimento e fortalecimento dos músculos e qualidade de vida. Se nós conseguirmos mostrar que esses exercícios são muito bons, então eles poderão ser aplicados em outras pessoas que também serão beneficiadas.

SE EU CONCORDAR EM PARTICIPAR DESTA PESQUISA, O QUE TEREI QUE FAZER? –Nós precisamos de pacientes para fazer exercícios físicos durante 3 meses, mas precisamos também de pacientes que não vão começar a fazer os exercícios agora. Se você não começar a fazer os exercícios agora, você poderá fazer depois de três meses. Para decidir quem vai começar agora, nós vamos realizar um sorteioos exercício serão realizados na própia UTR, durante as duas primeiras horas da hemodiálise. Os treinamentos ocorrerão três vezes por semana, nos dias da hemodiálise. Cada treino tem tempo estimado de realização de 30minutos. Todos os pacientes vão ser examinados duas vezes, sendo uma no início da pesquisa e outra no final (a pesquisa vai durar três meses).

São esses os exames que vão ser feitos duas vezes: coleta de sangue, avaliação física e avaliação da qualidade de vida. Para avaliar a qualidade de

vida você responderá a um questionário, com 43 questões referentes aos seus hábitos, costumes e crenças.

TEREI RISCOS NESTA PESQUISA? QUAIS? O QUE SERÁ FEITO PARA ME PROTEGER? - O estudo não trará qualquer risco à sua vida. Podem ocorrer dores musculares geradas pelo exercício físico. Esse desconforto é normal, além de ser uma resposta fisiológica. No entanto, após a primeira semana, espera-se não haver mais este desconforto. Em todas as sessões de exercícios físicos serão aferidas a pressão arterial e a freqüência cardíaca; se acontecerem alterações importantes, o exercício será feito depois ou nem será feito. Caso ocorra algum imprevisto que comprometa sua saúde, o Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU) será chamado para o local.

Pode ocorrer também desconforto ao coletar o sangue, porém esta coleta será feita pelas própias enfermeiras da UTR. Os materiais que serão usados para coletar o sangue são novos, ou seja, nunca foram usados, e serão jogados fora após o uso. Como a coleta de sangue vai ser no hospital escola, se houver algum problema você poderá ser atendido rapidamente.

SOU OBRIGADO A PARTICIPAR DA PESQUISA? VOU SER PAGO PELA MINHA PARTICIPAÇÃO?Você poderá obter todas as informações que quiser, poderá não participar da pesquisa e, se participar, poderá retirar seu consentimento a qualquer momento, sem ter que justificar. Qualquer que seja sua decisão, não haverá qualquer prejuízo no seu atendimento. Pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro e não terá responsabilidade pelas despesas da pesquisa.

Seu nome não aparecerá em qualquer momento do estudo, pois você será identificado com um número. Assim, ninguém ficará sabendo que você participou desta pesquisa.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE, APÓS ESCLARECIMENTO

Título do Projeto: EFEITOS DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIO AERÓBIO INTRADIALÍTICO EM PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA: ensaio clínico randomizado

Eu, _____, li e/ou ouvi o esclarecimento e compreendi para que serve o estudo e qual procedimento a que serei submetido. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha

participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará meu tratamento. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e não receberei dinheiro por participar do estudo. Eu concordo em participar do estudo. Eu assinarei duas vias, sendo uma via para mim e outra para o pesquisador.

Uberaba, .../ ...../.....

PARTICIPANTE

_____

Assinatura do voluntário ou seu responsável legal

Documento de Identidade:_____

PESQUISADORES E TELEFONES DE CONTATO

Dr. Edmar Lacerda Mendes (34) 8828 9481)

_____

Msdo. Lucas Gonçalves da Cruz (34)9191 2768)

_____

Prof. Dr. Vilmar de Paiva Marques (34) 3318-5139)

_____

Em caso de dúvida em relação a esse documento, você pode entrar em contato com o Comitê Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, pelo telefone 3318-5854.

IMPORTANTÍSSIMO: SEGUNDO DETERMINAÇÃO DA COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA, OS PESQUISADORES E OS SUJEITOS DA PESQUISA DEVERÃO RUBRICAR TODAS AS PÁGINAS DO TERMO (APÓS A COLETA DE DADOS). UMA VIA DO TERMO DEVERÁ SER ENTREGUE AOS SUJEITOS.

ANEXO B

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO - MG

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EXERCÍCICIO FÍSICO PARA PACIENTES EM HEMODIÁLISE: ensaio randomizado
Pesquisador: Edmar Lacerda Mendes
Área Temática:
Versão: 1
CAAE: 42693615.2.0000.5154
Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.003.882
Data da Relatoria: 27/03/2015

Endereço: Rua Madre Maria José, 122
Bairro: Nossa Sra. Abadia **CEP:** 38.025-100
UF: MG **Município:** UBERABA
Telefone: (34)3318-5776 **Fax:** (34)3318-5776 **E-mail:** cep@pesqpg.uftm.edu.br

ANEXO C

CENTRO COORDENADOR DO IPAQ NO BRASIL– CELAFISCS - INFORMAÇÕES ANÁLISE, CLASSIFICAÇÃO E COMPARAÇÃO DE RESULTADOS NO BRASIL

Tel-Fax: – 011-42298980 ou 42299643. E-mail: celafiscs@celafiscs.com.br

Home Page: www.celafiscs.com.br IPAQ Internacional: www.ipaq.ki.se

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – VERSÃO CURTA

Nome:_____

Data: _____/ _____ / _____ Idade : _____ Sexo: F ( ) M ( )

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. 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. Obrigado pela sua participação!

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 sentando 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

Escala modificada de Borg (Borg, 1982)

0	Nenhuma
0,5	Muito, muito leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Pouco intensa
5	Intensa
6	
7	Muito intensa
8	
9	Muito, muito intensa
10	Máxima