



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Juliana Maria Rodrigues Daniel

**Mecanismos da intolerância ao esforço físico na doença
renal do diabetes**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para
obtenção de título de Doutora em
Fisiopatologia em Clínica Médica.

**Orientador: Prof. Dr. Luís Cuadrado Martin
Coorientadora: Profa. Dra. Silméia Garcia Zanati
Bazan**

Botucatu
2025



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

Juliana M. Rodrigues Daniel

**Mecanismos da intolerância ao esforço físico na doença
renal do diabetes**

Botucatu
2025

Juliana M. Rodrigues Daniel

Mecanismos da intolerância ao esforço físico na doença renal do diabetes

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção de título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Luís Cuadrado Martin
Coorientadora: Profa. Dra. Silméia Garcia Zanati Bazan

Botucatu
2025

D184m Daniel, Juliana Maria Rodrigues
Mecanismos da intolerância ao esforço físico na doença renal do diabetes / Juliana Maria Rodrigues Daniel. -- Botucatu, 2025
56 p.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientadora: Luis Cuadrado Martin
Coorientadora: Silmeia Garcia Zanati Bazan

1. Doença renal do diabetes. 2. Fração de ejeção. 3. Teste de caminhada. 4. Oxigenação. I. Título.

Registro do impacto esperado na sociedade

O estudo contribui significativamente para a compreensão dos fatores fisiopatológicos que limitam a capacidade funcional de pacientes com essa condição complexa. Ao integrar aspectos cardiovasculares, musculoesqueléticos e de oxigenação tecidual, o estudo evidencia um fenótipo de fragilidade funcional multissistêmica, até então pouco descrito de forma integrada na literatura.

Record of expected impact on society

This study significantly contributes to the understanding of the pathophysiological mechanisms that limit the functional capacity of patients with this complex condition. By integrating cardiovascular, musculoskeletal, and tissue oxygenation components, the research reveals a multisystem functional frailty phenotype, which has been scarcely described in an integrated manner in the current literature.

Juliana M. Rodrigues Daniel

Mecanismos da intolerância ao esforço físico na doença renal do diabetes

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção de título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Luís Cuadrado Martin
Coorientadora: Profa. Dra. Silméia Garcia Zanati Bazan

Comissão examinadora

Prof. Dr. Leonardo Luiz Barreti Secchi
Instituto Centro Universitário Sudoeste Paulista

Prof. Dr. Flavio Gobbis Shiraishi
Universidade de São Caetano do Sul

Botucatu, 30 de julho de 2025

Dedico este trabalho a todos que caminharam comigo nesta jornada: minha família, pelo amor incondicional; meus mestres, pela generosidade em ensinar; e aos pacientes, por contribuírem nessa caminhada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a **Deus**, por me conceder saúde, força e propósito ao longo desta jornada.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin**, pela orientação firme e generosa, pelos ensinamentos que extrapolam os limites da pesquisa e pela confiança em meu trabalho desde o início. Sua dedicação à ciência e à formação de pesquisadores é inspiradora, e sou imensamente grata pela oportunidade de aprender ao seu lado.

À minha coorientadora, **Prof.^a Dr.^a Silméia Garcia Zanati Bazan**, por todo o suporte técnico e humano ao longo deste percurso. Sua contribuição foi fundamental para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos **professores e colegas** do Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica da FMB/Unesp, pelo convívio enriquecedor e pelos debates que ampliaram minha visão científica.

Aos **pacientes** que participaram da pesquisa, por sua generosidade em compartilhar parte de suas histórias. São eles a verdadeira razão e motivação deste estudo.

A **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ)** pela concessão da bolsa de doutorado e apoio financeiro para realização desta pesquisa.

À memória da minha mãe, **Luiza**, cuja presença e ensinamentos continuam a me guiar mesmo na sua ausência. Seu amor eterno é fonte de inspiração e força para seguir adiante.

Ao meu namorado **Marcelo**, pelo apoio constante, pela paciência e pelo carinho nos momentos desafiadores desta caminhada. Sua presença torna este percurso mais leve e cheio de significado.

Aos meus irmãos **Neto e Gabriel**, pelo apoio, mesmo nas ausências silenciosas, foi fundamental ao longo dessa jornada. Obrigada por me lembrarem da importância da família, do equilíbrio e da leveza no meio do caos.

Aos meus **familiares e amigos**, pelo incentivo constante e por compreenderem os momentos de ausência.

E, especialmente, ao meu pai **José**, pelo exemplo de coragem, dedicação e amor incondicional. Sua força e apoio foram pilares essenciais nesta jornada.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho, meu sincero e profundo agradecimento.

EPÍGRAFE

“O aprendizado é um tesouro que seguirá seu dono em todos os lugares.”
— Provérbio chinês.

RESUMO GERAL

INTRODUÇÃO: A doença renal do diabetes é uma complicação crônica que acomete aproximadamente 35% dos pacientes diabéticos, sendo a principal causa de doença renal crônica (DRC) no mundo. Em estudo prévio realizado por nosso grupo, foi identificada uma associação entre albuminúria e intolerância ao esforço em uma coorte de indivíduos diabéticos. A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos que explicam esse fenômeno é fundamental; no entanto, não foram encontrados estudos na literatura que tenham abordado essa questão de forma específica. **OBJETIVO:** Verificar possíveis associações entre a tolerância ao exercício físico, disfunções cardíacas, hematológicas, pulmonares ou musculares em portadores de doença renal do diabetes, com o intuito de elucidar mecanismos que possam estar relacionados à intolerância ao esforço físico. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Trata-se de um estudo transversal prospectivo, conduzido com pacientes acompanhados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. Foram incluídos indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, diabéticos, albuminúricos e diagnosticados com DRC. Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, os participantes elegíveis e que consentiram em participar foram submetidos a avaliação clínica, exames laboratoriais, exames de imagem e ao teste de caminhada de seis minutos (TC6). Os participantes foram divididos em dois grupos de acordo com o desempenho no TC6, com base na mediana da pontuação na escala de Borg: (1) desempenho superior à mediana; (2) desempenho inferior à mediana. As comparações entre os grupos foram realizadas por meio dos testes do Qui-quadrado, teste t de Student ou teste de Mann-Whitney. Foi realizada regressão logística tendo-se como variável desfecho a fração de ejeção, saturação periférica de oxigênio e força de preensão palmar. A variável de interesse foi a distância percorrida no TC6 e as variáveis de confusão preservadas na análise, foram aquelas que apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Em todas as análises foram consideradas estatisticamente significante o valor de $p < 0,05$. **RESULTADOS:** A amostra foi composta por 43 pacientes, em relação ao desempenho no TC6, os pacientes com desempenho inferior ($<$ mediana da distância percorrida) apresentaram menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo ($61,81 \pm 18,89$ vs. $73,45 \pm 10,68$; $p=0,01$), menor saturação periférica de oxigênio ao final do TC6 ($92,52 \pm 1,62\%$ vs. $94,55 \pm 1,82\%$; $p=0,00$) e menor força muscular esquelética por preensão palmar direita ($26,55 \pm 5,33$ kgf vs. $30,62 \pm 4,66$ kgf; $p=0,01$), esquerda ($25,07 \pm 5,01$ kgf vs.

29,80 ± 5,07 kgf; $p=0,00$) e dominante (26,8 ± 5,48 kgf vs. 30,9 ± 4,92 kgf; $p=0,01$). Observou-se também menor saturação periférica de oxigênio em repouso nos indivíduos com menor desempenho (94,65 ± 1,99% vs. 96,40 ± 1,57%; $p=0,00$).

Em relação aos exames laboratoriais, o grupo de pior desempenho apresentou níveis significativamente mais elevados de ureia (107,43 ± 43,58 mg/dL vs. 76,50 ± 41,98 mg/dL; $p=0,02$), PTH (165,65 ± 100,42 pg/mL vs. 114,04 ± 49,62 pg/mL; $p=0,04$), glicemia (143,09 ± 58,27 mg/dL vs. 111,55 ± 36,03 mg/dL; $p=0,04$) e hemoglobina glicada (7,09 ± 1,33% vs. 6,22 ± 1,22%; $p=0,03$). A regressão logística demonstrou que menor SpO₂ em repouso ($p=0,007$; OR=1,87; IC95%: 1,18–2,93) e menor fração de ejeção ($p=0,024$; OR=1,06; IC95%: 1,01–1,12) foram preditores independentes de baixo desempenho funcional. **CONCLUSÃO:** Esses resultados sugerem que a intolerância ao esforço em pacientes com doença renal do diabetes decorre de disfunções cardíacas, comprometimento na oxigenação tecidual e perda de força muscular esquelética, configurando um fenótipo de fragilidade funcional. Conclui-se que o TC6 é uma ferramenta sensível para triagem funcional e deve ser considerado no monitoramento clínico desses pacientes.

Palavras-chave: doença renal do diabetes, teste de caminhada de seis minutos, fração de ejeção, oxigenação, força muscular, fragilidade funcional.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Diabetic kidney disease (DKD) is a chronic complication affecting approximately 35% of diabetic patients and represents the leading cause of chronic kidney disease (CKD) worldwide. In a previous study conducted by our group, an association between albuminuria and exercise intolerance was identified in a cohort of diabetic individuals. Understanding the pathophysiological mechanisms that explain this phenomenon is essential; however, no studies in the literature were found that specifically addressed this issue.

OBJECTIVE: To investigate potential associations between exercise tolerance and cardiac, hematological, pulmonary, or muscular dysfunctions in individuals with diabetic kidney disease, in order to elucidate mechanisms possibly related to exercise intolerance.

MATERIALS AND METHODS: This is a prospective cross-sectional study conducted with patients followed at the Hospital das Clínicas of the Botucatu Medical School – UNESP. Individuals aged 18 years or older, with diabetes, albuminuria, and diagnosed with CKD were included. After approval by the Research Ethics Committee, eligible participants who consented to participate underwent clinical evaluation, laboratory tests, imaging exams, and the six-minute walk test (6MWT). Participants were divided into two groups according to their performance in the 6MWT, based on the median Borg scale score: (1) performance above the median; (2) performance below the median. Comparisons between groups were made using Chi-square, Student's t-test, or Mann-Whitney test. Logistic regression was performed using ejection fraction, peripheral oxygen saturation, and handgrip strength as outcome variables. The main variable of interest was the distance walked in the 6MWT, and confounding variables retained in the analysis were those with statistically significant differences between groups. A $p\text{-value} < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS: The sample included 43 patients. Regarding 6MWT performance, those with lower performance ($<$ median distance) showed lower left ventricular ejection fraction (61.81 ± 18.89 vs. 73.45 ± 10.68 ; $p=0.01$), lower peripheral oxygen saturation at the end of the test ($92.52 \pm 1.62\%$ vs. $94.55 \pm 1.82\%$; $p=0.00$), and lower skeletal muscle strength measured by right handgrip (26.55 ± 5.33 kgf vs. 30.62 ± 4.66 kgf; $p=0.01$), left handgrip (25.07 ± 5.01 kgf vs. 29.80 ± 5.07 kgf; $p=0.00$), and dominant handgrip (26.8 ± 5.48 kgf vs. 30.9 ± 4.92 kgf; $p=0.01$). Lower resting peripheral oxygen

saturation was also observed in the lower performance group ($94.65 \pm 1.99\%$ vs. $96.40 \pm 1.57\%$; $p=0.00$).

Regarding laboratory tests, the lower performance group had significantly higher levels of urea (107.43 ± 43.58 mg/dL vs. 76.50 ± 41.98 mg/dL; $p=0.02$), PTH (165.65 ± 100.42 pg/mL vs. 114.04 ± 49.62 pg/mL; $p=0.04$), blood glucose (143.09 ± 58.27 mg/dL vs. 111.55 ± 36.03 mg/dL; $p=0.04$), and glycated hemoglobin ($7.09 \pm 1.33\%$ vs. $6.22 \pm 1.22\%$; $p=0.03$). Logistic regression analysis showed that lower resting SpO₂ ($p=0.007$; OR=1.87; 95% CI: 1.18–2.93) and lower ejection fraction ($p=0.024$; OR=1.06; 95% CI: 1.01–1.12) were independent predictors of poor functional performance.

CONCLUSION: These results suggest that exercise intolerance in patients with diabetic kidney disease stems from cardiac dysfunction, impaired tissue oxygenation, and loss of skeletal muscle strength, characterizing a phenotype of functional frailty. It is concluded that the 6-minute walk test (6MWT) is a sensitive tool for functional screening and should be considered in the clinical monitoring of these patients.

Keywords: diabetic kidney disease, six-minute walk test, ejection fraction, oxygenation, muscle strength, functional frailty.

LISTA DE ABREVIATURAS

DRC	Doença renal crônica
UNESP	Universidade Estadual Paulista
TC6	Teste de caminhada de seis minutos
SpO₂	Saturação periférica de oxigênio
CKD	Chronic Kidney Disease
6MWT	Six-minute Walk test
DRD	Doença renal do diabetes
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
AVC	Acidente Vascular cerebral
CEP	Comitê de ética e pesquisa
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
PTH	Hormônio da paratireoide
DTC6	Distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos
ATS	American Thoracic Society
M	Metros
Cm	centímetros
Mg	miligramas
MHz	um milhão de Hertz
LA	left Atrium
VAE	Volume atrial esquerdo
MI	mililitros
LV	left ventricle
PWDT	Espessura diastólica da parede posterior
IVSDT	Espessura diastólica do septo interventricular
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
K-DOQI	Clinical practice guidelines for chronic kidney disease
ASHT	American Society of Hand therapists

IPAQ	International Physical Activity Questionnaire
CQ	Circunferência de quadril
IMC	Índice de massa corporal
CP	Circunferência de pescoço
CC	Circunferência de cintura
RCQ	Relação cintura/quadril
P. Palmar D	Força de preensão palmar direita
P. Palmar E	Força de preensão palmar esquerda
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
VE	Ventrículo esquerdo
FE	Fração de ejeção
VOL. AE	Volume átrio esquerdo
VOL AE/SC	Índice do volume do átrio esquerdo
E/A	Relação enchimento ventricular passivo/sístole atrial
Triv	Tempo de relaxamento isovolumétrico
TDE	Tempo de desaceleração do E
E/E'	Relação E/ E tissular
E'	E tissular
S. diast.	Espessura do septo em diástole
PP diast.	Espessura da parede posterior em diástole
MVE	Massa do ventrículo esquerdo
IMVE	Índice da massa do ventrículo esquerdo
ERVE	Espessura relativa do ventrículo esquerdo.
AE	Átrio esquerdo
DCV	Doença cardiovascular
ECO	Ecocardiografia
FE	Fração de ejeção
HVE	Hipertrofia do ventrículo esquerdo
IMC	Índice de massa corporal
IMVE	Índice de massa ventricular esquerda
IVAE	Índice de volume do átrio esquerdo
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica

HDL	High-Density Lipoprotein
LDL	Low density lipoproteins

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
1.1 Justificativa.....	21
1.2 Hipótese.....	21
2. OBJETIVO	21
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	21
3.1 Recrutamento dos pacientes	22
3.2 Avaliações realizadas.....	22
3.2.1 Avaliação Clínica.....	22
3.2.1.1 Procedimentos de avaliação clínica.....	22
3.2.2 Exames laboratoriais	23
3.2.3 Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6)	24
3.2.4 Medidas Antropométricas	24
3.2.5 Ecocardiografia	24
3.2.6 Definição de Doença renal crônica	26
3.2.7 Teste de preensão palmar.....	26
3.3 Iniciativa STROBE.....	27
3.4 Análise dos dados	27
4. RESULTADOS	28
Tabela 1. Dados clínicos, antropométricos, nível de atividade física e força muscular esquelética em relação ao desempenho do teste de caminhada de seis minutos.	29
Tabela 2. Dados em relação ao desempenho do teste de caminhada de seis minutos: ...	30
Tabela 3. Dados do ecocardiograma em relação ao desempenho de teste de caminhada de seis minutos:	31
Tabela 4. Dados dos exames laboratoriais em relação ao desempenho no teste de caminhada de seis minutos:	32
Tabela 5. Dados de regressão logística	33
5. DISCUSSÃO.....	27
6. CONCLUSÃO	38
7. REFERÊNCIAS	39
APÊNDICE 1	46
APÊNDICE 2	49
ANEXO 1	52
ANEXO 2.....	53

1. INTRODUÇÃO

A doença renal do diabetes (DRD), é uma complicação crônica que acomete aproximadamente 35% dos pacientes com doença renal crônica (DRC), segundo Censo Brasileiro de Diálise (2020), sendo a DRD a principal causa de doença renal crônica com necessidade de diálise no mundo e superada apenas pela hipertensão arterial no Brasil (J. Bras. Nefrol., 2020).

Em geral, a DRD ocorre em 20-40% dos pacientes com diabetes mellitus (DM) (Boer IH et al., 2011). Assim, o diabetes dobra o risco de DRC, e a razão de chances [*odds ratio* (OR)] varia de 1,3 a 4,6 dependendo da região do mundo (Nichols et al., 2017).

A albuminúria elevada é definida como eliminação de albumina na urina acima de 30 mg em 24h. Constitui marcador adverso da evolução da função renal (KDIGO, 2024), bem como de desfechos cardiovasculares, o que contribui de forma significativa para mortalidade desses pacientes (Jankowsk et al., 2021).

As toxinas urêmicas em condições de normalidades, são excretadas de forma eficiente pelo rim, entretanto, em portadores de DRC, a insuficiência renal, gera um acúmulo desses compostos no organismo, que leva a efeitos múltiplos e deletérios aos sistemas, principalmente ao cardiovascular, desta forma, gerando um impacto fisiopatológico no organismo (Ronco & Di Lullo, 2016). Essas manifestações podem ocorrer de maneira subclínica em fases muito mais precoces da DRD (Diretrizes Da Sociedade Brasileira De Diabetes, 2024). Por outro lado, na DRD, os sintomas referentes à diminuição da capacidade física podem estar associados não apenas à uremia, mas também a alterações fisiopatológicas decorrentes da insuficiência renal não dependentes da toxicidade urêmica de *per se* (Vanholder, Laecke e Griet, 2008). Assim, o tratamento da DRC envolve não apenas o controle do acúmulo de toxinas, mas também o combate a essas alterações.

Dentre as medidas necessárias ao tratamento da DRC, particularmente nos portadores de DRD, a minimização dos fatores de risco considerados modificáveis deve nortear as ações de controle entre estes pacientes, tais como o controle da pressão arterial, dos níveis glicêmicos, alimentação saudável e execução de atividades físicas (Martin & Franco, 2005).

O efeito agudo de atividades físicas intensas pode acarretar albuminúria transitória (Bellinghieri et al., 2008). Por outro lado, o sedentarismo associa-se aos fatores de risco para albuminúria sugerindo que a presença de DRC em hipertensos e diabéticos, em estágios tão precoces como a mera presença de albuminúria, possuem menor tolerância durante execução de caminhada. Essa hipótese foi avaliada por nosso grupo e obtivemos associação entre nível de albuminúria e menor tolerância ao esforço físico, de acordo com a escala de Borg, no teste de caminhada de seis minutos tanto na DRD, como entre os portadores de DRC não diabética (Daniel et al., 2024).

Dentre as causas de intolerância ao esforço, destacam-se as doenças cardiovasculares (DCV). Pacientes com DRC, quando comparados à população geral, apresentam maior prevalência de doenças cardiovasculares (DCV), incluindo doença coronariana, cérebro-vascular, vascular periférica e insuficiência cardíaca (Canziani e Moysés, 2011). A dispneia ao esforço é um sinal precoce da presença de doença coronária e mediada pela disfunção diastólica transitória que ocorre precocemente na isquemia (Gipson et al., 2019). Contudo, a disfunção diastólica também já foi associada à albuminúria (Katz et al., 2014).

A DRD é um fator de risco independente para doença cardiovascular (DCV). Estudos observacionais demonstraram uma forte associação entre estágios avançados da DRD e DCV. Em uma coorte prospectiva chinesa em indivíduos com diabetes tipo 2 (DM2), a taxa de novos eventos cardiovasculares, incluindo morte cardiovascular, angina, infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), revascularização e internação por insuficiência cardíaca (IC), aumentou de 2,6% para 25,3% para o estágio 4, e com albuminúria aumentada tiveram risco 16 vezes maior de mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas, mostrando uma necessidade de documentar o impacto da função renal na morbidade e mortalidade cardiovascular nesta crescente população de pacientes diabéticos (So WY, Kong APS, Ma RCW, et al., 2006).

Ademais, o comprometimento da musculatura respiratória também pode levar ao surgimento da dispneia e intolerância ao esforço (Jornal Brasileiro De Pneumologia, 2023). O acometimento dessa musculatura se apresenta como importante marcador da disfunção pulmonar, que representa limitador na capacidade funcional no desempenho das atividades cotidianas. Na uremia, o desempenho da

musculatura respiratória é comprometido, o que poderia constituir mecanismo dessa menor tolerância ao esforço. Alterações da mecânica pulmonar e das trocas gasosas são frequentes em DRC e poderiam estar implicadas na intolerância ao exercício dos pacientes albuminúricos, causando dispneia e limitando a capacidade funcional e o desempenho das atividades cotidianas (Campos, et al., 2018). A literatura é bem clara quanto à fraqueza da musculatura respiratória ser uma das complicações da DRC, porém, a causa desta fraqueza é incerta. Podendo estar relacionada à deficiência de carnitina, vitamina D e excesso de hormônio paratireoideiano (Clanton et al., 1985). A disfunção pulmonar pode ser também o resultado direto da circulação das toxinas urêmicas, ou indireto, a partir da sobrecarga do volume, supressão imunológica, calcificação extra-óssea, desnutrição, desordens eletrolíticas, desequilíbrio ácido-base e anemia (Prezant, 1990).

A anemia presente na DRC é determinada principalmente pelos seguintes fatores: deficiência relativa de eritropoetina, carência de ferro, inflamação crônica de baixo grau, hiperparatireoidismo, diminuição da meia vida das hemácias e deficiência de ácido fólico e vitamina B12. Essa anemia gera uma série de sintomas: astenia, alterações cognitivas, indisposição física e mental, cefaleia, tendência a sangramento, anorexia, insônia, insuficiência cardíaca e a má qualidade de vida (Gurgel et al., 2012). Dessa maneira, a anemia poderia estar implicada na gênese da intolerância ao esforço por nós observada em estágios precoces da DRC (Daniel, 2024) em que pese que a anemia não é apanágio desses estágios (Santis, 2019).

Outra repercussão sistêmica é o comprometimento a função muscular, tornando o paciente menos tolerante ao exercício (Souza et al., 2015). Embora o início da doença seja caracterizado por perda progressiva da capacidade da função renal, sua evolução está associada à inatividade física, levando a alterações musculares, redução da massa muscular e menor força muscular periférica (Adams & Varizi, 2006).

Em relação à estrutura muscular esquelética de pacientes com DRC, as anormalidades fisiológicas são frequentes, tendo como principais sinais: fadiga, fraqueza muscular e baixa tolerância ao exercício (Gómez-Fernández et al., 1984). A acidose metabólica tem impacto desfavorável na fisiologia muscular (Leal et al., 2008). Também existem relatos de que a fraqueza muscular seja decorrente da hipotrofia das fibras musculares tipo II e alterações da ATPase miofibrilar, causando deficit na utilização de energia na DRC (Siafakas et al., 19).

1.1. Justificativa

É importante a compreensão dos mecanismos que possam ligar a DRD à tolerância ao exercício, porém não identificamos na literatura estudos que tenham avaliado essa questão.

1.2. Hipótese

Disfunções cardíacas, hematológicas, pulmonares ou musculares poderiam ser o elo entre intolerância ao exercício físico na doença renal do diabetes.

2. OBJETIVO

Verificar associações entre a tolerância de esforço ao exercício físico e disfunções cardíacas, hematológicas, pulmonares ou musculares, em portadores da doença renal do diabetes, o que poderia lançar luz sobre o elo entre a DRD e intolerância ao esforço.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo prospectivo transversal. A casuística foi composta por portadores de DRD na Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP, estado de São Paulo, Brasil.

O estudo foi realizado após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da respectiva instituição, CAAE: 40189020.9.0000.5411, seguindo a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, os pacientes elegíveis foram convidados a participar, concedendo seu consentimento mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (apêndice 1)

Foram considerados elegíveis para o estudo, portadores de DRD maiores de 18 anos. Como critério de exclusão foram estabelecidos: pacientes em tratamento dialítico, relato de arritmias cardíacas, de cardiopatia isquêmica conhecida, restrições musculoesqueléticas que dificultem a realização de teste de caminhada de seis minutos e presença de outras doenças sistêmicas que possam acometer os rins, exceto DM e hipertensão.

Grupos

Os indivíduos foram divididos em dois grupos, em conformidade ao desempenho no TC6, em pacientes com distância percorrida acima da mediana ou igual ou inferior à mediana. Esses grupos foram comparados entre si.

3.1. Recrutamento dos pacientes

O rastreio dos pacientes foi realizado no ambulatório de Nefrologia da UNESP de Botucatu. Foram considerados para o estudo, pacientes portadores de DRD que atendessem aos critérios de inclusão, que aceitaram participar do estudo mediante consentimento, por intermédio do TCLE. O período para coleta dos dados do estudo foi de março de 2022 à dezembro de 2024.

3.2. Avaliações realizadas

Foram realizadas as seguintes avaliações: avaliação clínica, análise de exames laboratoriais, teste de caminhada de seis minutos (TC6), medidas antropométricas, ecocardiografia e teste de preensão palmar, conforme estão detalhadas abaixo.

3.2.1 Avaliação Clínica

A avaliação clínica dos pacientes foi realizada por meio de ficha padronizada para o estudo. Composta por dados de identificação pessoal, medidas antropométricas (massa corpórea, altura, circunferência cintura, circunferência quadril, circunferência do pescoço, seguidas do teste de caminhada de seis minutos (avaliações: pré-TC6, pós-TC6 imediato e pós-TC6 após 5 minutos de repouso) (apêndice 2).

3.2.1.1. Procedimentos de avaliação clínica

Frequência Cardíaca: paciente sentado, em repouso por 5 minutos foi contabilizado a aferição dos batimentos cardíacos mediante a palpação da artéria radial por um minuto, acompanhado por um cronometro LG (K10power).

Frequência Respiratória: paciente sentado, em repouso por 5 minutos, foi averiguado mediante análise da movimentação da caixa torácica, por um minuto, monitorado por um cronometro LG (K10power).

Saturação Periférica de Oxigênio: paciente sentado, em repouso por 5 minutos, foi analisado mediante oxímetro de dedo portátil da marca G-TECH®. No dedo indicador direito (sem esmalte).

Pressão arterial: foi analisada a pressão arterial periférica sistólica e diastólica, mediante aparelho da marca OnRon digital braquial, com o paciente sentado e após 5 minutos de repouso confortável, sem ter ingerido cafeína, álcool, fumado, ou ter realizado refeições na última meia hora. Antes da aferição os pacientes foram questionados sobre a necessidade de esvaziar bexiga urinária ou intestinos (Diretriz Brasileira De Hipertensão Arterial, 2020).

Escala de Borg (anexo1): a escala de percepção de esforço de Borg foi analisada na versão modificada. Após explanação sobre ela ao paciente, o paciente foi questionado sobre a percepção de esforço, no momento prévio, posterior imediato e após cinco minutos da realização do TC6, onde questionado sobre o nível de esforço da escala (Borg, 1982).

3.2.2 Exames laboratoriais

Foram observados os seguintes exames (esses exames constituem rotina de avaliação laboratorial de todos os portadores de DRD do hospital):

- Hemograma
- Creatinina
- Ureia
- Sódio
- Potássio
- Cálcio
- Fósforo
- Glicemia
- Colesterol total e frações
- PTH
- Urina tipo I
- Urina 24 horas (quantificação de albuminúria);
- Hemoglobina glicada.

3.2.2. Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6)

A capacidade funcional foi avaliada pela execução do teste de caminhada de seis minutos (TC6) com uso de sua principal variável, a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6). Aplicando concomitantemente a escala de Borg (ATS, 2002). O teste foi realizado em um corredor de superfície plana, com piso, sem obstáculos. O trajeto com demarcação a cada três metros e colocado cones para sinalizar os pontos de início e de término de cada volta, em uma distância de 30 metros, com instruções dadas ao paciente para que caminhe o mais rapidamente possível dentro dos seis minutos, para obtenção da maior metragem percorrida. Com aviso padronizado ao indivíduo a cada minuto, pelo aplicador do teste, com encorajamento para manutenção do ritmo de caminhada ou sua melhora (ATS, 2002).

O TC6 estabelece a aptidão funcional da marcha através do desempenho e resistência física. A distância esperada a ser alcançada pelo paciente foi calculada com base na idade, sexo, peso e altura. Para aplicação do teste foram utilizados, um cronômetro, os cones para demarcação, esfigmomanômetro, estetoscópio e oxímetro de pulso (Enright & Sherril, 1998; Guyatt et al., 1985).

Em conformidade ao estabelecido pelo protocolo proposto pela americana Diretrizes da Thoracic Society, o avaliador não caminhou ao lado do paciente, mas atrás do paciente se necessário, para caso de o paciente perder o equilíbrio. Durante o teste, frases de incentivo (padronizadas) foram ser usadas ao longo do tempo. Sinais vitais são verificados no início e no final do teste (ATS, 2002).

3.2.3. Medidas Antropométricas

As medidas foram avaliadas com fita métrica e com balança digital OmRon: estatura (m), massa corporal (Kg), circunferência abdominal (cm), circunferência de quadril (cm) e circunferência do pescoço (cm), por meio do uso de fita métrica.

3.2.4. Ecocardiografia

A ecocardiografia foi realizada na rotina do hospital por examinadores especialistas. As avaliações Doppler ecocardiográficas foram realizadas utilizando um Vivid S6 (Geral Electric Medical Systems, Israel) com multi-frequência transdutor ultrassônico 2,0–3,5 MHz. Um shunt eletrocardiográfico será monitorado

continuamente. As imagens foram obtidas e analisadas conforme as recomendações da American Society of Echocardiography. Os pacientes permaneceram em decúbito lateral esquerdo, com membro superior esquerdo ligeiramente fletido e a mão sob a cabeça (Palma et al., 2019 e Nagueh, 2009).

Foram anotados o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, espessura diastólica do septo interventricular, espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo, diâmetro do átrio esquerdo. Com esses dados foram calculados a massa ventricular esquerda (Lang et al., 2005) e o índice de massa do ventrículo esquerdo foi obtido dividindo-se o valor da massa ventricular pela altura elevada à potência 2,7 (Zoccali et al., 2001). Foram anotados também os parâmetros de função diastólica do ventrículo esquerdo.

Foram analisadas as variáveis morfométricas diâmetro máximo do átrio esquerdo (LA, cm), volume atrial esquerdo (VAE, mL), obtido pelo Método de Simpson em dois planos longitudinais, quatro e duas câmaras, diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo (LV, mm): LVDD e LVSD, respectivamente. Espessura diastólica do septo interventricular (IVSDT) e espessura diastólica da parede posterior (PWDT) do LV (mm): IVSDT e PWDT, respectivamente.

Espessura relativa do VE (LVRT) = $(2 \times PWDT) / LVDD$, massa ventricular esquerda (LVM, g) = $0,8 \times \{1,04 \times [(IVSDT + PWDT + LVDD)^3 - LVDD^3]\} + 0,6$, Índice LVM (LVMI, g / m^{2.7}) = $LVM / \text{Height}^{2.7}$ onde IMVE é a massa do VE indexada à altura.

Variáveis de função sistólica: fração de ejeção do VE (FEVE), obtida pelo método biplano Simpson, porcentagem de variação no diâmetro ventricular (% ΔD) = $[LVDD - LVSD] / LVDD \times 100$, velocidade máxima de excursão sistólica do anel mitral, onda S, obtida por registro espectral de o movimento do anel mitral, em sua porção medial e lateral no tecido Doppler.

Variáveis de função diastólica: LAV (mL), normalizado para a superfície corporal (LAVI, mL / m²). Velocidade máxima de enchimento ventricular inicial (onda E pico, cm / s): obtido por registro Doppler espectral do fluxo diastólico transmitral Velocidade máxima de enchimento tardio durante atrial contração (pico da onda A, cm / s): obtida por gravação Doppler espectral do transmissor fluxo diastólico Razão E / A Tempo de relaxamento isovolumétrico do VE (ms), correspondente ao período entre o final da ejeção ventricular e o início do mitral fluxo diastólico transvalvar.

Tempo de desaceleração da onda E (ms) correspondente ao tempo entre o pico de velocidade inicial da mitral fluxo transvalvar e sua extrapolação para a linha de base Velocidades máximas de excursão do anel mitral, na fase inicial de enchimento ventricular (meio E', cm / s) e durante a contração atrial (meio A', cm / s), obtido pelo registro espectral do Doppler tecidual de movimento do anel mitral, em sua medial e porções laterais Razão média E / E' (Silva Rodrigues et al., 2019).

3.2.5. Definição de Doença renal crônica

A definição de doença renal crônica foi utilizada conforme critérios das clinical practice guidelines for chronic kidney disease, a saber (Kdigo, 2024).

Pacientes com quaisquer das seguintes alterações:

- Presença de filtração glomerular inferior a 60 mL/min/1,73m²
- Proteinúria ou microalbuminúria
- Anormalidades do sedimento urinário
- Evidência morfológica de alterações renais (exame de imagem ou anátomo-patológico)

3.2.6. Teste de preensão palmar

O teste foi realizado utilizando o dinamômetro hidráulico de mão Jamar® (Sammons Preston Jamar Hand Dynamometer), seguindo as recomendações da Sociedade Americana de Terapeutas de Mão (American Society of Hand Therapists (ASHT)). Para realização desse teste, os participantes permaneceram sentados, mantendo o ombro aduzido e em rotação neutra, cotovelo fletido a 90°, antebraço pronado a 90° e o punho em posição neutra (Harkonen *et al.*, 1993). Eles foram instruídos a segurar o dinamômetro e realizar o máximo de força de preensão possível, apertando com a mão as duas hastes da manopla durante aproximadamente quatro segundos, relaxando em seguida. Foram realizadas três tentativas, com intervalo de no mínimo um minuto entre elas, a fim de evitar qualquer efeito da fadiga (Caporrino et al, 1998; Guerra & Amaral, 2009; Mathiowetz et al, 1985). O maior valor dentre três tentativas foi utilizado como variável dependente, foram realizadas de forma bilateral.

3.3. Iniciativa STROBE

Este estudo foi projetado em obediência a iniciativa STROBE. Sobre as informações presentes no título, resumo, introdução, metodologia, resultados e discussão de artigos científicos que descrevem estudos observacionais. Correspondem a 18 itens, que são comuns em estudos de coorte, caso-controle e estudos seccionais, e quatro itens específicos para cada um desses três desenhos de estudo. Esta iniciativa, oferece um modelo para autores de estudos observacionais, com objetivo de contribuir para um relato mais adequado desses estudos e, conseqüentemente, facilitar sua leitura crítica por parte de editores, revisores e leitores em geral.

3.4. Análise dos dados

O tamanho amostral de 38 pacientes é suficiente para detectar uma diferença de 9 unidades na fração de ejeção avaliada ao ecocardiograma, estimando-se um desvio padrão de 14, considerando-se erro beta de 0,1 e erro alfa de 0,05.

Os dados foram tabulados no programa Microsoft Excel e posteriormente analisados no programa SPSS 20s. As variáveis categóricas foram expressas em números absolutos e porcentagem e comparadas por meio do teste do qui-quadrado. As variáveis contínuas e de distribuição paramétrica foram comparadas pelo teste “t”. Esses dados foram expressos em média e desvio padrão. As variáveis contínuas e de distribuição não-paramétrica foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney, e expressas em mediana e intervalo interquartil. Foi realizada regressão logística tendo-se como variável desfecho a fração de. A variável de interesse foi a distância percorrida no TC6 e as variáveis de confusão preservadas na análise, foram aquelas que apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Em todas as análises foram consideradas estatisticamente significante o valor de $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

Foram rastreados 294 pacientes portadores de DRD, destes 43 concluíram o protocolo de avaliações estabelecido pelo estudo, se enquadravam nos critérios de inclusão e compõem os resultados. A mediana do DTC6 foi de 506 m.

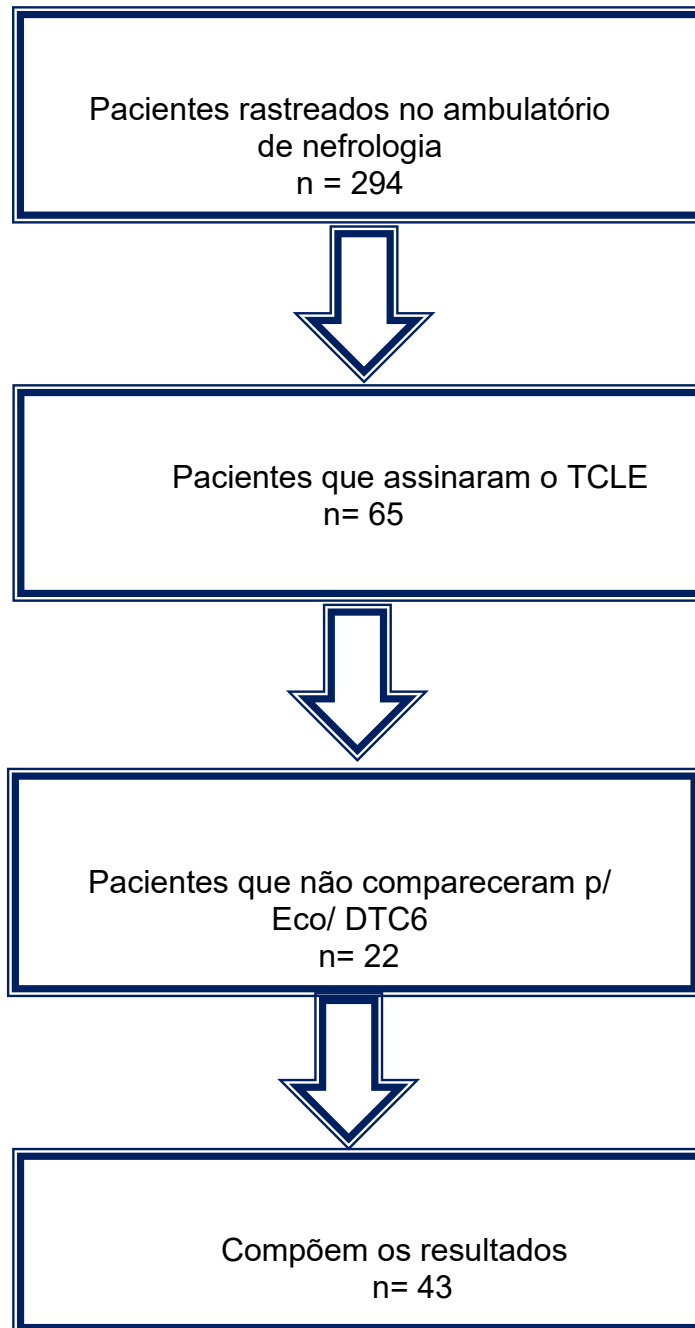


Tabela 1. Dados clínicos, antropométricos, nível de atividade física e força muscular esquelética em relação ao desempenho do teste de caminhada de seis minutos.

	≤DTC6 (n= 23)	>DTC6 (n= 20)	p =0,05
Idade (anos)	70,96±7,88	65,65±8,58	0,04*
Homens (%)	57	75	0,21
Mulheres (%)	43	25	0,21
IPAQ	3,86±0,34	3,50±0,51	0,00*
Peso (Kg)	79,21±16,87	83,80±13,60	0,10
Altura (m)	1,62±0,08	1,67±0,12	0,10
CQ (cm)	100,13±8,15	107,10±9,58	0,01*
IMC	29,97±5,62	30,13±5,36	0,93
CP (cm)	53,04±7,72	53,00±7,33	0,98
CC (cm)	96,87±11,64	104,45±12,23	0,04*
RCQ	0,96±0,07	0,96±0,06	0,85
P.Palmar D (Kgf)	26,55±5,33	30,62±4,66	0,01*
P. Palmar E (Kgf)	25,07±5,01	29,80±5,07	0,00*
P. Palmar Dominante (Kfg)	26,8 ± 5,48	30,9 ± 4,92	0,01*
Diabéticos e hipertensos	0,95±0,21	0,90±0,31	0,48
Antecedentes diabetes	0,78±0,42	0,75±0,44	0,80
Antecedentes hipertensão	0,78±0,42	0,85±0,37	0,58

DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; IPAQ-Brev: questionário internacional de atividade física abreviado; CQ: circunferência do quadril; IMC: índice de massa corpora, CP: circunferência pescoço; CC: circunferência quadril; RCQ: relação cintura quadril; P.Palmar D: preensão palmar direita; P.Palmar E: preensão palmar esquerda; P. Palmar Dominante: preensão palmar membro dominante Kg: quilograma-força; Cm: centímetro.

A tabela 1 representa os resultados obtidos em relação aos dados clínicos, antropométricos, nível de atividade física e força muscular esquelética em relação ao desempenho no teste de caminhada de seis minutos, apontando para homogeneidade em relação a sexo, com idade menor no grupo que apresentou melhor desempenho no DTC6 com valor de $p=0,04$. A população mostrou-se de maioria homens, sem diferença estatística, demonstrando um nível de atividade física maior no grupo com menor desempenho do teste caminhada $p=0,00$, porém uma menor força muscular esquelética, obtidos através do teste de preensão palmar, em relação ao grupo de maior desempenho tanto direita com $p=0,01$, esquerda com $p=0,00$ e membro dominante com $p=0,01$. Não houve diferença estatísticas em relação ao IMC e circunferência de pescoço; foi observada a diferença estatística de circunferência de quadril e a circunferência de cintura, sendo maior no grupo de maior desempenho no TC6 com $p=0,01$ e $p=0,04$ respectivamente. Já em relação aos antecedentes

familiares, não houve diferença estatística, assim como a presença de antecedentes de hipertensão e diabetes.

Tabela 2. Dados em relação ao desempenho do teste de caminhada de seis minutos:

	≤DTC6 (n= 23)	>DTC6 (n= 20)	p =0,05
<i>Pré-TC6</i>			
SpO ₂ (mm hg)	94,65±1,99	96,40±1,57	0,00*
BORG (median)	2,74±1,25	2,50±1,10	0,51
FR (irpm)	15,00±1,53	15,25±1,71	0,62
FC (bpm)	77,56±7,08	76,40±11,68	0,69
PAS (mm hg)	140,78±14,90	134,85±15,78	0,21
PAD (mm hg)	88,09±9,84	85,20±10,25	0,35
<i>Pós-TC6</i>			
SpO ₂ (mm hg)	92,52±1,62	94,55±1,82	0,00*
BORG (median)	5,65±1,67	5,05±1,64	0,24
FR (irpm)	19,09±2,76	19,55±2,43	0,56
FC (bpm)	91,35±7,98	93,90±15,68	0,49
PAS (mm hg)	148,39±14,64	142,7±15,71	0,23
PAD (mm hg)	95,04±10,98	90,90±10,59	0,22
<i>Pós-TC6 (5min)</i>			
SpO ₂ (mm hg)	94,17±1,47	95,05±1,54	0,06
BORG (median)	4,48±1,85	3,85±1,66	0,25
FR (irpm)	15,87±2,07	16,95±1,99	0,09
FC (bpm)	84,78±7,57	86,00±14,72	0,73
PAS (mm hg)	145,26±14,72	138,70±15,92	0,17
PAD (mm hg)	92,09±11,04	88,10±10,0	0,22

Pre-TC6: valor obtido antes do teste de caminhada de seis minutos; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; BORG: escala de dispneia de Borg; FR: frequência respiratória; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; Pos-TC6: valor obtido após o teste de caminhada de seis minutos; Pos-TC6 (5min): valor obtido após o teste, com 5 minutos de repouso.

A Tabela 2 demonstra os valores obtidos na aplicação do TC6 discriminando os grupos em conformidade ao desempenho no teste, tendo como variável a distância percorrida, como critério de desempenho. Os dados foram observados no momento anterior ao teste, após a realização do teste de imediato e após 5 minutos da realização do TC6. Observou-se uma diferença estatística em relação a SpO₂ tanto no momento anterior ao teste, com valor de p=0,00, como na avaliação pós teste imediato, a mesma variável se mostrou significativa p=0,00, com maior saturação de oxigênio no grupo que apresentou melhor desempenho. O índice de percepção de esforço analisados pela escala de Borg não foi significativo no momento anterior ou

posterior imediato ao teste, e após recuperação de 5 minutos. As demais variáveis observadas não demonstraram diferenças entre os dois grupos.

Tabela 3. Dados do ecocardiograma em relação ao desempenho de teste de caminhada de seis minutos:

	≤DTC6 (n= 23)	>DTC6 (n= 20)	p =0,05
VE diast.(mm)	51,22±9,90	50,35±6,29	0,74
VE sist. (mm)	36,76±11,99	32,25±7,92	0,16
FE (%)	61,81±18,89	73,45±10,68	0,01*
Vol. AE (ml/m ²)	79,94±52,10	66,45±14,93	0,27
Vol. AE/SC (ml/m ²)	42,80±27,18	35,49±7,70	0,25
Relação E/A	1,01±0,67	0,83±0,36	0,27
Triv. (ms)	116,17±23,19	117,20±18,37	0,87
TDE (ms)	282,51±87,32	276,45±59,01	0,79
Relação E/E"	13,97±5,28	11,58±2,94	0,08
Onda E" cm/s)	5,63±1,66	6,34±1,18	0,17
S. diast. (mm)	10,17±1,97	10,78±1,14	0,23
PP. diast. (mm)	10,00±1,46	10,65±2,05	0,24
MVE (g)	232,67±95,23	239,67±53,59	0,77
IMVE (g/m ^{2.7})	62,48±24,04	66,19±17,05	0,76
ERVE	0,40±0,09	0,41±0,10	0,32

VE diast.: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VE sist.: diâmetro sistólico ventrículo esquerdo; FE: fração de ejeção; Vol. AE: volume átrio esquerdo; Vol. AE/SC: índice de Vol. AE; E/A: relação enchimento ventricular passivo/sístole atrial; Triv: tempo de relaxamento isovolumétrico; TDE: tempo de desaceleração do E; E/E': relação E/ E tissular; E': E tissular; S. diast.: espessura do septo em diástole; PP diast.: espessura da parede posterior em diástole; MVE: massa do ventrículo esquerdo; IMVE: índice da MVE; ERVE: espessura relativa do ventrículo esquerdo.

A tabela 3 demonstra os resultados obtidos pela realização do ecocardiograma em relação ao desempenho no TC6. Dentre as variáveis analisadas foi possível observar diferença significativa na porcentagem da FE do ventrículo E, na qual, o grupo com menor desempenho no TC6 apresentou 61,81±18,89 enquanto o grupo de maior desempenho apresenta 73,45±10,68 com valor p=0,01. Já as demais variáveis não demonstraram correlação estatística.

Tabela 4. Dados dos exames laboratoriais em relação ao desempenho no teste de caminhada de seis minutos:

	≤DTC6 (n= 23)	>DTC6 (n= 20)	p =0,05
Hemograma			
Hemácias (milhões mm ³)	4,24±0,65	4,30±0,61	0,76
Hematócitos (%)	37,42±5,07	39,98±4,81	0,09
Hemoglobina (g/dL)	12,12±1,73	12,86±1,69	0,17
Leucócitos (mm ³)	7,38±2,48	7,41±2,17	0,96
Neutrófilos (%)	65,99±13,37	64,12±8,09	0,59
Linfócitos (%)	23,67±11,87	24,11±6,49	0,88
Plaquetas (uL)	210,87±66,18	192,45±57,30	0,34
Ureia (mg/dL)	107,43±43,58	76,50±41,98	0,02*
Creatinina (mg/dL)	2,58±1,34	2,41±1,33	0,64
FG (ml/min/1,73m ²)	29,87±18,87	34,80±19,23	0,40
Sódio (mmol/L)	143,96±22,92	136,25±12,84	0,19
Potássio (mmol/L)	4,91±0,54	4,88±0,61	0,85
Cálcio (mmol/L)	9,06±0,84	8,94±0,72	0,62
Fósforo (mmol/L)	4,37±0,79	3,91±0,69	0,05
PTH (pg/mL)	165,65±100,42	114,04±49,62	0,04*
Glicemia (mg/dL)	143,09±58,27	111,55±36,03	0,04*
Hemoglobina Glicada (%)	7,09±1,33	6,22±1,22	0,03*
Colesterol e frações			
Colesterol total (mg/dL)	143,22±47,34	148,10±27,57	0,69
HDL (mg/dL)	39,48±12,95	39,05±10,14	0,90
LDL (mg/dL)	60,19±21,03	73,59±14,23	0,02*
Triglicerídeos (mg/dL)	142,35±69,82	192,10±115,6	0,09

9

DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; FG: filtração glomerular; PTH: paratormônio; HDL: lipoproteínas de alta densidade; LDL: lipoproteínas de baixa densidade; mm³: milímetro cúbico; (%): porcentagem; uL: microlitro; g/dL: gramas por decilitro; mg/dL: miligramas por decilitro; ml/min/1,73m²: mililitros por minuto por 1,73 metros quadrados.

A Tabela 4 demonstra os resultados obtidos pelos exames laboratoriais dos pacientes em relação ao desempenho no TC6. Os dados apontam que entre os componentes do hemograma, creatinina, taxa de filtração glomerular, potássio, cálcio, fósforo, glicemia, colesterol e frações, os grupos se mostraram homogêneos, sem diferença significativa entre tais variáveis. Entretanto o valor de LDL, no grupo de maior desempenho mostrou ser maior estatisticamente, enquanto a ureia, PTH, glicemia e hemoglobina glicada, foram menores neste grupo, com p= 0,02, p=0,04, p=0,04 e p=0,03 respectivamente.

Tabela 5. Dados de regressão logística (stepwise backward regresssion) entre desempenho acima da mediana do teste de caminhada de seis minutos e as variáveis de interesse

	p	RC	IC 95% da RC	
			Inferior	Superior
Idade (anos)	0,991	0,999	0,816	1,223
IPAQ (1)	0,368	0,223	0,009	5,858
SpO2pré (%)	0,136	1,534	0,874	2,693
FE (%)	0,180	1,045	0,980	1,116
H. glicada (%)	0,705	0,856	0,383	1,915
Ureia (mg/dL)	0,753	1,003	0,982	1,025
PTH (pg/mL)	0,223	0,987	0,966	1,008
Hematócrito (%)	0,147	1,172	0,946	1,451
P. Dominante (Kgf)	0,215	1,160	0,917	1,468
IPAQ (1)	0,205	0,220	0,021	2,282
SpO2pré (%)	0,133	1,533	0,877	2,679
FE (%)	0,178	1,045	0,980	1,115
H. glicada (%)	0,689	0,857	0,404	1,821
Ureia (mg/dL)	0,753	1,003	0,982	1,025
PTH (pg/dL)	0,209	0,987	0,967	1,007
Hematócrito (%)	0,120	1,171	0,959	1,430
P.Dominante (Kgf)	0,158	1,161	0,944	1,429
IPAQ(1)	0,209	0,222	0,021	2,319
SpO2pré (%)	0,129	1,487	0,891	2,480
FE (%)	0,187	1,043	0,980	1,109
H.glicada (%)	0,717	0,871	0,412	1,841
PTH (pg/dL)	0,211	0,987	0,966	1,008
Hematócrito (%)	0,124	1,168	0,958	1,423
P.Dominante (Kgf)	0,170	1,160	0,938	1,435
IPAQ(1)	0,189	0,212	0,021	2,145
SpO2pré (%)	0,112	1,510	0,909	2,508
FE (%)	0,156	1,046	0,983	1,112
PTH (pg/dL)	0,186	0,986	0,966	1,007
Hematócrito (%)	0,120	1,170	0,960	1,428
P.Dominante (Kgf)	0,141	1,172	0,949	1,447
SpO2pré (%)	0,031	1,702	1,051	2,758
FE (%)	0,068	1,058	0,996	1,123
PTH (pg/dL)	0,213	0,989	0,973	1,006
Hematócrito (%)	0,114	1,169	0,963	1,420
P.Dominante (Kgf)	0,100	1,183	0,968	1,446
SpO2pré (%)	0,018	1,781	1,103	2,875
FE (%)	0,057	1,060	0,998	1,125
Hematócrito (%)	0,083	1,175	0,979	1,411
P.Dominante (Kgf)	0,075	1,168	0,985	1,385
SpO2pré (%)	0,013	1,790	1,131	2,833
FE (%)	0,077	1,049	0,995	1,106
P.Dominante (Kgf)	0,108	1,135	0,973	1,325
SpO2pré (%)	0,007	1,866	1,186	2,936
FE (%)	0,024	1,062	1,008	1,120

IPAQ: questionário internacional de atividade física, SpO₂: saturação periférica de oxigênio, FE: fração de ejeção, H.glicada: hemoglobina glicada, PTH: paratormônio, P.Dominante: valor do teste de prensão palmar da mão dominante.

A tabela 5, representa a regressão logística entre a idade, IPAQ, SpO₂ inicial, fração de ejeção, hemoglobina glicada, ureia, PTH e prensão palmar do membro dominante, na qual identificou diferença estatística entre os grupos na SpO₂ inicial e a fração de ejeção.

5. DISCUSSÃO

Os achados deste estudo revelaram que pacientes com doença renal do diabetes (DRD) que apresentaram desempenho inferior no teste de caminhada de seis minutos (TC6), evidenciado por menor distância percorrida, também apresentaram menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), menor saturação periférica de oxigênio (SpO_2) e menor força muscular esquelética periférica. Esses resultados sugerem um comprometimento multissistêmico da capacidade funcional nesses pacientes, refletindo interações entre disfunção cardiovascular, alterações pulmonares, perfusão tecidual prejudicada e sarcopenia associada à doença crônica (Agrawal et al., 2010; Fahal, 2014; Johansen et al., 2003).

A redução da fração de ejeção é particularmente relevante no contexto da DRD. A presença de nefropatia diabética está fortemente associada a alterações estruturais cardíacas, como hipertrofia ventricular esquerda, fibrose intersticial e remodelamento miocárdico, frequentemente antes mesmo do aparecimento de sintomas clínicos de insuficiência cardíaca (Zoccali et al., 2017). A chamada cardiomiopatia diabética – caracterizada por disfunção ventricular independente de doença arterial coronariana – é frequentemente exacerbada pela sobrecarga de volume e pressão observadas na doença renal crônica (Boudina & Abel, 2007; MacDonald et al., 2004). Tais alterações reduzem a eficiência do coração em manter o débito cardíaco adequado durante o esforço, afetando diretamente o desempenho físico funcional, especialmente em testes submáximos como o TC6 (Arena et al., 2007; Zoccali et al., 2017).

A menor saturação periférica de oxigênio observada ao término do TC6 é outro achado que pode ser explicada por múltiplos mecanismos fisiopatológicos. Alterações microvasculares e disfunção endotelial associadas à hiperglicemia crônica dificultam a distribuição eficaz de oxigênio aos tecidos, mesmo na presença de um débito cardíaco aparentemente preservado em repouso (Tuttle et al., 2014).

A hipoxemia relativa ao esforço também pode ser reflexo de alterações pulmonares sutis frequentemente subdiagnosticadas na DRC, incluindo edema intersticial, rigidez pulmonar e espessamento da membrana alvéolo-capilar (Agrawal et al., 2010). Essas alterações limitam a difusão de oxigênio durante o exercício, exigindo maior esforço ventilatório e aumentando a percepção de dispneia, o que também pode contribuir para a menor distância percorrida no TC6.

Adicionalmente, pacientes com DRD apresentam anemia normocrômica e normocítica devido à deficiência de eritropoietina, menor sobrevida dos eritrócitos e inflamação crônica de baixo grau (Locatelli et al., 2004). Isso reduz a capacidade de transporte de oxigênio no sangue, comprometendo a oxigenação tecidual durante o exercício.

Em paralelo, a força muscular esquelética reduzida observada nos indivíduos com DRD representa um fator central na limitação da capacidade funcional. A DRC está associada a um estado catabólico crônico caracterizado por inflamação sistêmica, acidose metabólica, resistência à insulina e produção reduzida de IGF-1 (Fahal, 2014; Johansen et al., 2003). Esses fatores contribuem para a degradação da proteína muscular e o desenvolvimento de sarcopenia urêmica, que afeta principalmente os músculos de locomoção, como quadríceps e isquiotibiais; e a redução da massa e da função muscular, por sua vez, está diretamente associada à limitação na tolerância ao exercício, à redução da autonomia funcional e ao aumento do risco de quedas e hospitalizações (Roshanravan et al., 2012; Wang et al., 2016).

Importante destacar que, embora o TC6 seja um teste submáximo, sua natureza funcional e sua sensibilidade a alterações em múltiplos sistemas fisiológicos tornam-no um excelente preditor de morbidade e mortalidade em diversas populações clínicas (Ross et al., 2010; ATS, 2002). No contexto da DRD, a combinação de disfunção cardíaca, hipoxemia ao esforço e sarcopenia impõe uma limitação significativa ao desempenho físico, configurando um fenótipo de fragilidade clínica que requer atenção multidisciplinar (Roshanravan et al., 2012; Fahal, 2014; Johansen et al., 2003).

Esses achados reforçam a importância de avaliações funcionais rotineiras em pacientes com DRD, especialmente considerando que alterações em parâmetros como fração de ejeção ou SpO₂ durante o esforço podem estar presentes mesmo na ausência de sintomas clássicos de insuficiência cardíaca ou doença pulmonar. Além disso, a detecção precoce de perda de força muscular deve motivar intervenções direcionadas, como programas de reabilitação com enfoque em exercícios de resistência e força, que têm mostrado benefícios na preservação da massa muscular, na melhora da capacidade funcional e, possivelmente, na sobrevida (Cheema et al., 2007).

Por fim, o presente estudo contribui para a compreensão integrada das limitações funcionais em pacientes com DRD e reforça a necessidade de uma abordagem centrada na funcionalidade global, indo além dos parâmetros laboratoriais e hemodinâmicos tradicionais. A adoção de estratégias terapêuticas personalizadas que combinem o controle da doença de base com intervenções em reabilitação cardiovascular, suplementação nutricional e atividade física supervisionada pode ser essencial para reverter ou mitigar esse quadro de comprometimento multissistêmico (Cheema et al., 2007; Johansen et al., 2003; Fahal, 2014; Painter et al., 2002).

Pontos Fortes:

- ✓ Abordagem multissistêmica ampla: o estudo avaliou de forma integrada aspectos cardíacos, pulmonares, hematológicos e musculares, oferecendo uma compreensão abrangente da intolerância ao esforço em indivíduos com doença renal do diabetes (DRD).
- ✓ Uso de instrumentos simples e validados: a aplicação do Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6) e da preensão palmar permite replicabilidade clínica com recursos acessíveis e de baixo custo.
- ✓ Dados objetivos e funcionais: foram utilizadas medidas objetivas (fração de ejeção, saturação periférica de oxigênio, força muscular) que reforçam a confiabilidade dos achados.
- ✓ Contribuição inédita na literatura: há escassez de estudos que investiguem diretamente os mecanismos da intolerância ao esforço em pacientes com DRD, o que confere ineditismo à pesquisa.
- ✓ Rigor metodológico: o estudo seguiu a iniciativa STROBE para estudos observacionais, garantindo padronização e transparência na apresentação dos dados.

Limitações:

- ✓ Desenho transversal: a natureza transversal impede estabelecer relações de causalidade entre os fatores analisados e o desempenho físico.
- ✓ Ausência de grupo controle: a comparação foi feita entre subgrupos da mesma condição (melhor vs. pior desempenho), sem comparação com indivíduos saudáveis ou com DRC sem diabetes.

- ✓ Variáveis não controladas: aspectos como o estado nutricional detalhado, o grau de adesão ao tratamento ou marcadores inflamatórios não foram incluídos na análise.

6. CONCLUSÃO

Os achados do presente estudo evidenciam que pacientes com doença renal do diabetes (DRD) apresentam comprometimento significativo da capacidade funcional, caracterizado por um baixo desempenho do teste de caminhada de seis minutos, o que foi associado a menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo, menor saturação periférica de oxigênio ao esforço e redução da força muscular esquelética periférica.

A combinação entre disfunção cardiovascular, hipoxemia ao exercício e menor força muscular esquelética representa um fenótipo de fragilidade clínica que compromete a autonomia e a qualidade de vida dos indivíduos com DRD, além de estar associada a maior risco de hospitalizações e mortalidade. Nesse contexto, o TC6 demonstrou ser uma ferramenta sensível e prática para avaliação funcional, permitindo não apenas quantificar a tolerância ao esforço físico, mas também inferir a gravidade das disfunções subjacentes.

As implicações clínicas deste estudo são relevantes, visto que a identificação precoce de sinais de redução da capacidade funcional pode orientar estratégias individualizadas de intervenção. Isso inclui a implementação de programas de exercício físico supervisionado com foco na reabilitação cardiovascular e no fortalecimento muscular, o controle dos fatores metabólicos e hemodinâmicos, e o monitoramento longitudinal com instrumentos funcionais simples como o TC6.

7. REFERÊNCIAS

- Adams GP, Varizi ND. Skeletal muscle disfunction in chronic renal failure: effects of exercise. *Am J Physiol Renal*. 2006;290:753-61.
- Agrawal, V. et al. Pulmonary complications in chronic kidney disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, v. 16, n. 6, p. 524–531, 2010.
- Arena, R. et al. Six-minute walk test as a measure of functional capacity in heart failure patients. *Current Heart Failure Reports*, v. 4, n. 2, p. 117–123, 2007.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):111-7. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 May 15;193(10):1185. doi: 10.1164/rccm.19310erratum. PMID: 12091180. Bellinghieri G, Savica, V, Santoro D. Renal alterations during exercise. *Journal of Renal Nutrition*, v. 18, n. 1, p. 158-164, 2008.
- Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81. PMID: 7154893.
- Boudina, S.; Abel, E. D. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*, v. 115, n. 25, p. 3213–3223, 2007.
- Campos NG, Marizeiro DF, Florencio ACC; et al. Efeito do treinamento muscular respiratório em pacientes submetidos à hemodiálise: uma revisão sistemática. *Motricidade*, v. 14, n. 1, p. 232-239, 2018.
- Canziani MEF, Moysés RMA. Calcificação vascular na DRC. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, v. 33, n. 2, p. 216–219, jun. 2011.
- Caporrino FA, Faloppa F, Santos JBG., Réssio C, Soares F. H. D. C.; Nakachima L. R.; et al. Estudo populacional da força de preensão palmar com dinamômetro Jamar. *Rev Bras Ortop*. 1998;33(2):150-4

Cheema, B. S. et al. The role of progressive resistance training in chronic kidney disease. *Nephrology*, v. 12, n. 3, p. 243–252, 2007.

Cheema, B. S. et al. The role of progressive resistance training in chronic kidney disease. *Nephrology*, v. 12, n. 3, p. 243–252, 2007.

Chin, M. P. et al. SGLT2 inhibition and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 376, n. 12, p. 1090–1092, 2017.

Clanton TL, Dixon GF, Drake J, Gadek JE. Effects of breathing pattern on inspiratory muscle endurance in humans. *Journal of Applied Physiology*, v. 59, n. 6, p. 1834-1841, 1985.

Costa P, Ramôa A. Lesão renal em doentes com hipertensão arterial: estudo em cuidados de saúde primários na região de Braga. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, v. 34, n. 2, p. 242-246, 2018.

Crestani Filho VJ, Rodrigues RA. Progressão da doença renal crônica: experiência ambulatorial em Santarém – Pará. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 35, n. 2, p. 99-106, 2013.

da Silva RJC; Luvizutto GJ, da Costa RDM, Prudente RA, Da Silva TR, De Souza JT, Da Sileira CFDSMP, Rossi DAA, Winckler FC, Modolo GP, Valadão TFC, De Oliveira ALC, Martin LC, Bazan R, Bazan SGZ. Influence of an exercise program on cardiac remodeling and functional capacity in patients with stroke (CRONuS trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2019 May 28;20(1):298. doi: 10.1186/s13063-019-3328-1. PMID: 31138281; PMCID: PMC6540544.

Daniel JMR, Meira TRN, Meira MF., Bazan SGZ, Franco RJ, Barretti P, Cuadrado ML. Albuminuria is associated with less effort tolerance in hypertension and diabetes. *Health and Society*. 4, 02 (Apr. 2024), 106–115. DOI:<https://doi.org/10.51249/hs.v4i02.1971>.

De Boer IH, Rue TC, Hall YN, et al. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA*, v. 305, n. 24, p. 2532-2539, 2011. DOI: 10.1001/jama.2011.861.

Diretrizes Brasileiras De Hipertensão Arterial – 2020 Barroso et al. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 116(3):516-658 15.

Enright PL, Sherrill DL. Equações de referência para a caminhada de seis minutos em adultos saudáveis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 1384–1387. doi: 10.1164 / ajrccm.158.5.9710086. - DOI - PubMed

Fahal, I. H. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 29, n. 9, p. 1655–1665, 2014.

Felix Kröpelin T, de Zeeuw D, Holtkamp FA, Packham DK, L Heerspink HJ. Individual long-term albuminuria exposure during angiotensin receptor blocker therapy is the optimal predictor for renal outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Sep;31(9):1471-7. doi: 10.1093/ndt/gfv429. Epub 2016 Jan 19. PMID: 26790449.

Fried, L. P. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *Journals of Gerontology: Series A*, v. 56, n. 3, p. M146–M157, 2001.

Gipson CS, Chilton JM, Dickerson SS, Alfred D, Haas BK. Effects of a sleep hygiene text message intervention on sleep in college students. *J Am Coll Health.* 2019 Jan;67(1):32-41. doi: 10.1080/07448481.2018.1462816. Epub 2018 May 31. PMID: 29652630..

Guerra RS, Amaral TF. Comparison of hand dynamometers in elderly people. *J Nutr Health Aging.* 2009 Dec;13(10):907-12. doi: 10.1007/s12603-009-0250-3. PMID: 19924352.

Gurgel TC, Cherchiglia ML, Acurcio FA, et al. Utilização de eritropoetina por pacientes incidentes em hemodiálise no Sistema Único de Saúde. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 28, n. 5, p. 856-868, 2012.

Johansen KL. Exercise and chronic kidney disease: current recommendations. *Sports Med.* 2005;35(6):485-99. doi: 10.2165/00007256-200535060-00003. PMID: 15974634.

Johansen, K. L. et al. Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: effects on muscle strength, muscle quality, and physical function. *Kidney International*, v. 63, n. 1, p. 291–297, 2003.

Johansen, K. L. et al. Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: effects on muscle strength, muscle quality, and physical function. *Kidney International*, v. 63, n. 1, p. 291–297, 2003.

Junior JER. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 26, n. 3, p. 1-3, 2004.

Katz DH, Burns JA, Aguilar FG, Beussink L, Shah SJ. Albuminuria is independently associated with cardiac remodeling, abnormal right and left ventricular function, and worse outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2014 Dec;2(6):586-96. doi: 10.1016/j.jchf.2014.05.016. Epub 2014 Oct 1. PMID: 25282032; PMCID: PMC4256131.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Ckd Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International* (2024) 105 (Suppl 4S), S117–S314.

Locatelli, F. et al. Anemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by ERA–EDTA. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 19, n. 1, p. 2–8, 2004.

Macdonald, M. R. et al. Diastolic dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Heart*, v. 90, n. 3, p. 315–320, 2004.

Martin LC, Franco RJ. A doença renal como fator de risco cardiovascular [Renal disease as a cardiovascular risk factor]. *Arq Bras Cardiol*. 2005 Dec;85(6):432-6. Portuguese. doi: 10.1590/s0066-782x2005001900011. Epub 2006 Jan 16. PMID: 16429206.

Mathiowetz V, Kashman N, Volland G, Weber K, Dowe M, Rogers S. Grip and pinch strength: normative data for adults. *Arch Phys Med Rehabil*. 1985 Feb;66(2):69-74. PMID: 3970660.

Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, Horton K, Ogunyankin KO, Palma RA, Velazquez EJ. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019 Jan;32(1):1-64. doi: 10.1016/j.echo.2018.06.004. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30282592.

Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med*. 1984 Jul 12;311(2):89-93. doi: 10.1056/NEJM198407123110204. PMID: 6738599.

Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. *am*; 22 (2): 107–133. doi: 10.1016 / j.echo.2008.11.023. - DOI - PubMed.

Newman DJ, Mattock MB, Dawney AB, Kerry S, McGuire A, Yaqoob M, Hitman GA, Hawke C. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess*. 2005 Aug;9(30):iii-vi, xiii-163. doi: 10.3310/hta9300. PMID: 16095545.

Nichols GA, Déruaz-Luyet A, Hauske SJ, Brodovicz KG. The association between estimated glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular hospitalizations and all-cause mortality among patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2018 Mar;32(3):291-297. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.12.003. Epub 2017 Dec 18. PMID: 29352693.

Noas:

Painter, P. et al. Physical functioning and health-related quality-of-life changes with exercise training in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 39, n. 6, p. 1025–1036, 2002.

Painter, P. et al. Physical functioning and health-related quality-of-life changes with exercise training in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 39, n. 6, p. 1025–1036, 2002.

Prezant DJ. Effect of uremia and its treatment on pulmonary function. *Lung*. 1990;168(1):1-14. doi: 10.1007/BF02719668. PMID: 2105408.

Ronco C, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome in Western Countries: Epidemiology, Diagnosis and Management Approaches. *Kidney Dis (Basel)*. 2017 Jan;2(4):151-163. doi: 10.1159/000448749. Epub 2016 Sep 10. PMID: 28232932; PMCID: PMC5260538.

Roshanravan, B. et al. Association between physical performance and all-cause mortality in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 24, n. 5, p. 822–830, 2012.

Ross, R. M. The six minute walk test and COPD: a brief review. *Respiratory Care*, v. 55, n. 5, p. 595–599, 2010.

Santis, G. C. De. (2019) Anemia: Definição, Epidemiologia, Fisiopatologia, Classificação E Tratamento. *Medicina (Ribeirao Preto)*. 52(7),239-251.

Siafakas NM, Mitrouska I, Bouros D, Georgopoulos D. Surgery and the respiratory muscles. *Thorax*. 1999 May;54(5):458-65. doi: 10.1136/thx.54.5.458. PMID: 10212115; PMCID: PMC1763781.

So WY, Kong AP, Ma RC, Ozaki R, Szeto CC, Chan NN, Ng V, Ho CS, Lam CW, Chow CC, Cockram CS, Chan JC, Tong PC. Glomerular filtration rate, cardiorenal end points, and all-cause mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2006 Sep;29(9):2046-52. doi: 10.2337/dc06-0248. PMID: 16936151.

Tuttle, K. R. et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*, v. 37, n. 10, p. 2864–2883, 2014.

Vanholder R, Van Laecke S, Glorieux G. What is new in uremic toxicity? *Pediatr Nephrol*. 2008 Aug;23(8):1211-21. doi: 10.1007/s00467-008-0762-9. Epub 2008 Mar 7. PMID: 18324423; PMCID: PMC2441592.

Viana LV, Gross JL, Camargo JL, Zelmanovitz T, da Costa Rocha EP, Azevedo MJ. Prediction of cardiovascular events, diabetic nephropathy, and mortality by albumin concentration in a spot urine sample in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2012 Sep-Oct;26(5):407-12. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.04.014. Epub 2012 Jun 6. PMID: 22677793.

Wang, A. Y. et al. Physical activity level is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 68, n. 6, p. 761–770, 2016.

Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Cataliotti A, Seminara G, Stancanelli B, Malatino LS. Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Dec;12(12):2768-2774.

Zoccali, C. et al. Cardiorenal syndrome in type 2 diabetes mellitus: new insights and perspectives. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 5, n. 8, p. 667–680, 2017.

APÊNDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Terminologia obrigatória em atendimento a Resolução 466/12-CNS-MS)

O sr(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa chamada “**MECANISMOS DA ASSOCIAÇÃO ENTRE ALBUMINÚRIA E INTOLERÂNCIA AO ESFORÇO FÍSICO NA DOENÇA RENAL DO DIABETES**” que pretende estudar o nível de proteinúria (eliminação de proteína pela urina), em pacientes portadores de DRC (doença renal crônica, que compromete os rins por aumento da pressão arterial), em relação a tolerância a realização de exercício físico, avaliado mediante a realização do Teste de Caminhada de Seis Minutos (teste físico de caminhada por seis minutos supervisionada) com avaliação das variáveis hemodinâmicas apresentadas pelo paciente (frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação periférica de oxigênio e pressão arterial), além da análise do índice de percepção de esforço, avaliado pela Escala de Borg (escala de dispneia e tolerância ao exercício físico). Supervisionados por fisioterapeutas que são profissionais capacitados para esta prática, a serem realizados no Hospital das Clínicas de Botucatu. Esta pesquisa faz parte de uma tese de doutorado da Faculdade de Medicina do Campus de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista (UNESP).

A eliminação de proteína pela urina representa um marcador de comprometimento dos rins, demonstrando que estes órgãos estão permitindo a eliminação destas substâncias, que são de grande importância ao bom funcionamento do organismo humano e deveriam estar sendo preservadas no corpo. Entre os fatores capazes de ocasionar estes agravos estão a hipertensão arterial e o diabetes.

O sr(a). foi selecionado(a) a participar dessa pesquisa por ser portador de doença renal crônica (DRC) causado por diabetes.

A pesquisa consiste em avaliar o nível de proteinúria em pacientes portadores de DRC causadas por diabetes mellitus. Será composto por uma avaliação inicial (avaliação clínica e medidas antropométricas), exame de urina 24hs, exames laboratoriais, ecocardiograma, monitorização ambulatorial de pressão arterial, e

realização do Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6). Como possíveis efeitos adversos a execução do programa do TC6, é possível ressaltar que apesar de pequena há possibilidade de elevação momentânea e passageira do índice de proteinúria.

As informações provenientes deste estudo, permite maior lucidez aos profissionais da saúde e pesquisadores, quanto ao nível de tolerância destes pacientes em relação ao exercício físico. Proporcionando maior clareza sobre a adequação de programa de reabilitação física, para pacientes renais crônicos causados por diabetes. Colaborando com a prescrição de futuros tratamentos e estudos.

O senhor(a) está sendo convidado primeiramente a realizar uma entrevista conosco, para verificar se o senhor se encaixa aos requisitos de nosso trabalho, então posteriormente realizar as etapas deste estudo observacional, que são: avaliação clínica, exame de urina 24h, exames laboratoriais, ecocardiograma, e teste de caminhada de seis minutos.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir em seu tratamento habitual, ou causar algum prejuízo moral, trabalhista ou financeiro. Você poderá ainda, retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa sem nenhum prejuízo.

É garantido total sigilo de seus dados pessoais, imagens e dados de exames que possam porventura causar algum constrangimento pessoal, em publicações e apresentações científicas que venham a ocorrer, em relação aos dados relatados nesta pesquisa.

Você receberá uma via deste termo, e outra via será mantida em arquivo pelo pesquisador por cinco anos.

Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3880-1608 /1609.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA**Nome:** _____**Assinatura:** _____**Pesquisador:** Juliana Rodrigues Daniel**Data:** ____/____/____ **Assinatura:** _____

Orientador: Prof. Associado Dr. Luis Cuadrado Martin, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Clínica Médica, Distrito de Rubião Júnior, CEP: 18618-970, Botucatu – SP. Fax: (14) 38822038, Fone: (14) 3811 62 13.

Contato do pesquisador: Juliana M. Rodrigues Daniel, residente e domiciliado na Rua Roque Pinto Neto nº 20, no bairro Jardim Vila Rica, na cidade de Itaí. Fone: (14) 9 998566395. E-mail: juhrodriguess2@hotmail.com.

APÊNDICE 2**Ficha de Avaliação**

Nome: _____ DN: ____/____/____

Sexo: () Fem () Mas. Idade: ____anos. Fone: _____

End: _____

Anamnese:Condições Gerais do
Paciente: _____

Raça (auto relato): () Branco () Afrodescendente () Asiático

Faz tratamento de alguma doença?
Quais? _____Faz tratamento de Hipertensão arterial:
_____Histórico familiar de Hipertensão
arterial: _____Medicamentos utilizados para hipertensão
arterial: _____Faz acompanhamento para
DRC? _____Medicamentos em
uso: _____

Exames laboratoriais

Hemograma: _____

—

Creatinina:_____Ureia:_____

Sódio:_____Potássio:_____Cálcio:_____

Fósforo:_____PTH:_____Glicemia:_____

Colesterol total e frações:_____

Hemoglobina glicada: _____

Urina tipo I:_____Urina 24 horas (quantificação de
albuminúria):_____

Medidas Antropométricas

- Estatura:_____ (m). Massa Corporal:_____ (Kg). IMC:_____ (Kg/m²).

-Circunferência Pescoço (cm):_____Circunferência Cintura (cm):_____

-Circunferência Quadril (cm):_____

Preensão Palmar:

Dominante:

() Direita

() Esquerda

Capacidade Funcional – TC6

Pré-TC6:

PAS_____(mm hg) PAD_____(mm hg) FC_____(bpm) FR_____(rpm) SpO₂_____(%)

Escala de Borg:

Inicial:_____ Teste (durante o percurso):_____

Pós-teste imediato:_____Pós 5 minutos:_____

Pós-TC6:

PAS_____(mm hg) PAD_____(mm hg) FC_____(bpm) FR_____(rpm) SpO₂_____(%)

DTC6:_____

Pós-TC6 (5min):

PAS_____(mm hg) PAD_____(mm hg) FC_____(bpm) FR_____(rpm) SpO₂_____(%)

DTC6:_____

Ecocardiograma: _____

ANEXO 1

Escala de BORG:

ESCALA DE PERCEPÇÃO SUBJETIVA DE ESFORÇO DE BORG		
(ESCALA DE BORG)		
0	NENHUM	
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	

Por Flávia Silva

ANEXO 2

Parecer do CEP

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

— DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: MECANISMOS DA ASSOCIAÇÃO ENTRE ALBUMINÚRIA E INTOLERÂNCIA AO ESFORÇO FÍSICO NA DOENÇA RENAL DO DIABETES

Pesquisador Responsável: Juliana Maria Rodrigues Daniel

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 40189020.9.0000.5411

Submetido em: 23/03/2021

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica

Situação da Versão do Projeto: Aprovado

Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_1623726