

Flávio Gobbis Shiraishi

Efeito do treinamento físico sobre a rigidez arterial em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise e em tratamento conservador

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em “Fisiopatologia em Clínica Médica” da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Titular *Roberto Jorge da Silva Franco*

**Botucatu - SP
2015**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Shiraishi, Flávio Gobbis.

Efeitos do treinamento físico sobre a rigidez arterial em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise e em tratamento conservador / Flávio Gobbis Shiraishi. - Botucatu, 2015

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Roberto Jorge da Silva Franco
Capes: 40101002

1. Rins - Doenças. 2. Insuficiência renal crônica - Tratamento. 3. Hemodiálise. 4. Exercícios físicos - Uso terapêutico.

Palavras-chave: Capacidade aeróbica; Doença renal crônica; Hemodiálise; Rigidez arterial; Treinamento físico.

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada. Caminhando e semeando, no fim terás o que colher.

Cora Coralina

DEDICATÓRIA

À minha esposa FRANCIELI, que abraçou esse projeto com todo carinho e amor, que abriu mão dos seus momentos de descanso para me ajudar, incentivar e tornar possível a concretização desse trabalho. Amo você!

À minha filha ISABELE HARUE, que mesmo sem querer exerceu papel fundamental nesse projeto. Agradeço à Deus por Ele ter dado você pra mim.

Aos meus pais, TOMOYUKI e CLÉLIA, pelo amor incondicional, paciência e todo apoio que me deram nessa longa caminhada que foram meus estudos. Muito obrigado!!! Amo vocês.

Aos meus irmãos, LUIZ FERNANDO e ADELINE, pelo apoio e paciência em todos esses anos. Obrigado!

À minha sogra DONA JÚLIA, que sempre me apoiou e ficou do meu lado todos esses anos. Pela sua imensa paciência e compaixão para comigo. Eu te amo! E aos seus filhos ADRIANA, MARIA e MESSIAS, que me incentivaram e acolheram todo tempo.

Agradecimento especial

Ao meu orientador Prof. Titular ROBERTO JORGE DA SILVA FRANCO, pela competência na orientação, pela paciência em todos os momentos, por seus valiosos ensinamentos e por contribuir de forma tão decisiva para o meu crescimento profissional e pessoal.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor LUÍS CUADRADO MARTIN, meu grande amigo. Pela paciência nos momentos de dificuldade, por todos os conhecimentos divididos, pelo incentivo e pela confiança em mim depositados. Meu eterno respeito, admiração e gratidão!

Ao Professor Doutor JOÃO CARLOS HUEB, Professor Doutor RENATO DE SOUZA GONÇALVES e a toda equipe da Unidade de Registros Gráficos pela ajuda fundamental na coleta de dados.

À Professora Doutora JACQUELINE TEIXEIRA CARAMORI, ao Professor Doutor PASQUAL BARRETI, ao Professor Doutor ANDRÉ BALBI, à Professora Doutora DANIELA PONCE, ao Professor Doutor JOÃO HENRIQUE CASTRO e a todos os ENFERMEIROS e FUNCIONÁRIOS da Hemodiálise pela enorme colaboração durante a realização desse projeto.

Às Fisioterapeutas FERNANDA STRINGUETTA BELIK e VIVIANA RUGOLO OLIVEIRA E SILVA, pela enorme contribuição e apoio. Muito obrigado mesmo!!

Aos funcionários da secretaria do Departamento de Clínica Médica: ALEXANDRE LUÍS LOUREIRO, BRUNO JOSÉ FAJIOLLI, ELISÂNGELA APARECIDA DA SILVA PILAN, LAURA ANDRADE CÂMARA, MARIO AUGUSTO DALLAQUA e RENATO BORGES PEREIRA por todo apoio para a concretização desse projeto.

Ao senhor VIRGOLINO DOS SANTOS E SILVA, que contribuiu com toda a sua experiência e conhecimento na adequação das bicicletas ergométricas para o treinamento na hemodiálise.

A todos os meus AMIGOS e FAMILIARES que, direta ou indiretamente, me ajudaram a concluir esse trabalho.

Aos PACIENTES que voluntariamente contribuíram para esta pesquisa, sem eles nada seria possível.

SUMÁRIO

Resumo	1
Summary	6
Introdução	10
Objetivos	16
Material e Métodos	18
Resultados	25
Discussão	37
Conclusão	47
Referências Bibliográficas.....	49
Anexos	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Dados clínicos dos pacientes em hemodiálise dos grupos Exercício e Controle nos momentos pré e pós-treinamento	30
Tabela 2.	Valores de pressão arterial central, velocidade da onda de pulso e do índice de amplificação dos pacientes em hemodiálise dos grupos Exercício e Controle nos momentos pré e pós-treinamento	30
Tabela 3.	Valores da avaliação ecocardiográfica e espessura da camada íntima média de carótidas dos pacientes em hemodiálise dos grupos Exercício e Controle nos momentos pré e pós-treinamento	31
Tabela 4.	Dados laboratoriais dos pacientes em hemodiálise do grupos Exercício e Controle nos momentos pré e pós-treinamento	31
Tabela 5.	Dados clínicos dos pacientes em tratamento conservador dos grupos Exercício e Controle nos momentos pré e pós-treinamento	32
Tabela 6.	Valores de pressão arterial central, velocidade da onda de pulso e do índice de amplificação dos pacientes em tratamento conservador dos grupos Exercício e Controle nos momentos pré e pós-treinamento	32
Tabela 7.	Valores da avaliação ecocardiográfica e espessura da camada íntima média de carótidas dos pacientes em tratamento conservador dos grupos Exercício e Controle nos momentos pré e pós-treinamento	33
Tabela 8.	Dados laboratoriais dos pacientes em tratamento conservador do grupos Exercício e Controle nos momentos pré e pós-treinamento	33
Tabela 9.	Dados clínicos em análise <i>post hoc</i> dos pacientes de acordo com a Diminuição ou Aumento do VO ₂ max nos momentos pré e pós do protocolo de treinamento	34
Tabela 10.	Valores de pressão arterial central, velocidade da onda de pulso e do índice de amplificação de todos os pacientes estudados dos grupos Diminuição do VO ₂ max e Aumento do VO ₂ max nos momentos pré e pós protocolo de treinamento	34
Tabela 11.	Valores da avaliação ecocardiográfica e espessura da camada íntima média de carótidas de todos os pacientes estudados dos grupos Diminuição do VO ₂ max e Aumento do VO ₂ max nos momentos pré e pós protocolo de treinamento	35
Tabela 12.	Dados laboratoriais de todos os pacientes estudados dos grupos Diminuição do VO ₂ max e Aumento do VO ₂ max nos momentos pré e pós protocolo de treinamento	35

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Correlação entre o $VO_2\text{max}$ e velocidade da onda de pulso de todos os pacientes participantes do estudo nos dois momentos ... 36

LISTA DE ABREVIATURAS

CV – cardiovasculares

DRC – doença renal crônica

ECIM – espessura da camada íntima-média

ECIMD – espessura da camada íntima-media da carótida direita

ECIME – espessura da camada íntima-média da carótida esquerda

FC – frequência cardíaca

GC – grupo controle

GCc – grupo controle dos pacientes em tratamento conservador

GE – grupo exercício

GEc – grupo exercício dos pacientes em tratamento conservador

HAS – hipertensão arterial sistêmica

IA – índice de amplificação

IMC – índice de massa corporal

IMVE – índice de massa do ventrículo esquerdo

MVE – massa do ventrículo esquerdo

PA – pressão arterial

PAC – pressão arterial central

PAD – pressão arterial diastólica

PAS – pressão arterial sistólica

PCR – proteína C-reativa

PP – pressão de pulso

PTH – hormônio da paratireóide

RA – rigidez arterial

TE – teste ergométrico

VED – espessura da parede do ventrículo esquerdo na diástole

VES – espessura da parede do ventrículo esquerdo na sístole

VO₂max – consumo máximo de oxigênio

Vol. AE – volume do átrio esquerdo

VOP – velocidade da onda de pulso

RESUMO

Introdução: Pacientes com DRC as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte. Esses pacientes apresentam diversos fatores de risco CV, e dentre os emergentes destaca-se o aumento da rigidez arterial aórtica, avaliada pela VOP carótido-femoral. Por outro lado, sabe-se que capacidade aeróbica é reduzida em doentes renais e essa diminuição é associada a aumento da mortalidade nesses pacientes. Visto que a inatividade física é um fator de risco potencialmente modificável, a realização de protocolos de treinamento físico vem sendo sugerida como terapêutica não-medicamentosa para a DRC. Na população geral, o treinamento físico associa-se a melhora da rigidez arterial. Entretanto, poucos estudos têm avaliado o impacto do treinamento físico sobre a complacência aórtica em renais crônicos. Dessa maneira, a hipótese do presente estudo é que o treinamento físico aumenta o consumo máximo de oxigênio e diminui a rigidez arterial em pacientes com DRC. **Objetivos:** Avaliar os efeitos de um protocolo de treinamento físico sobre a rigidez arterial, pressão arterial central, espessura da camada íntima-média de carótida e parâmetros ecocardiográficos em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise e em tratamento conservador, bem como a interação desses fatores com variáveis clínicas e laboratoriais. **Sujeitos e Métodos:** Indivíduos que realizam acompanhamento no ambulatório de insuficiência renal crônica ou em tratamento hemodialítico no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Estudo longitudinal, controlado e randomizado para avaliar o impacto de um protocolo treinamento físico em portadores de DRC em diálise ou em fase não dialítica sobre a rigidez arterial, da espessura da camada íntima média da carótida (ECIM), do VO_2 máximo e da morfologia cardíaca. A rigidez arterial foi realizada utilizando o aparelho Sphygmocor (AtCor Medical, Austrália). Com ele foram aferidas as variáveis: velocidade da onda de pulso (VOP), índice de amplificação (IA) e pressões arteriais centrais. A ECIM de carótida direita e esquerda foi realizada por ultrassonografia. A mensuração do consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}) foi feito em esteira ergométrica utilizando o protocolo de Bruce e as variáveis referentes à morfologia cardíaca foram aferidas por ecocardiografia. **Resultados:** Foram rastreados 109 pacientes foram rastreados para a participação no trabalho, 64 em tratamento conservador e 45 em

hemodiálise, 78 pacientes não preencheram os critérios de inclusão ou se recusaram a participar do protocolo. Participaram do presente trabalho 31 pacientes com DRC, sendo 15 em tratamento hemodialítico e 16 em tratamento conservador. A média de idade foi de 57 ± 16 anos (19 do sexo masculino / 21 brancos). As causas de DRC foram hipertensão em 13 casos, diabetes em 8 casos e 10 pacientes apresentavam outras classes de doenças. Os pacientes foram divididos em hemodiálise e tratamento conservador. Os pacientes em hemodiálise foram divididos em dois grupos, Grupo Exercício (GE) e Grupo Controle (GC). O GE foi composto por 7 pacientes (3 do gênero masculino), com idade média de $48 \pm 14,7$ anos, a principal etiologia da DRC nesses pacientes foi a hipertensão arterial, seguida pelo diabetes. Do GC fizeram parte 8 pacientes (5 do gênero masculino), com idade média de $57 \pm 18,2$ e a principal doença de base foi o diabetes. Os grupos foram homogêneos quanto a estas variáveis. Após o término do protocolo de exercícios, no GE não houve diferenças estatisticamente significativas quando comparados os valores pré e pós-treinamento nos dados de IMC e $VO_2\max$, porém o mesmo não aconteceu no GC, pois pacientes desse grupo apresentaram um aumento do IMC. Os grupos não apresentaram diferença quanto as variáveis VOP, IA e pressões centrais. Em relação à avaliação ecocardiográfica e carotídea, as seguintes variáveis apresentaram redução estatisticamente significativa entre os momentos em ambos os grupos: PP ($p=0,035$), MVE ($p=0,031$), IMVE ($p=0,014$). A ECIMD ($p=0,011$) apresentou elevação estatisticamente significativa entre os dois grupos. Houve elevação paralela dos níveis de creatinina ($p=0,038$) e hemoglobina ($p=0,002$) nos dois grupos. Em relação aos pacientes em tratamento conservador, participaram do estudo 16 indivíduos, divididos em Grupo Exercício (GEc) e Grupo Controle (GCc). O GEc foi formado por 8 pacientes (4 do gênero masculino), com idade média de $64 \pm 17,9$ anos, sendo que a principal etiologia da DRC foi hipertensão arterial. Fizeram parte do GCc 8 pacientes (7 do gênero masculino), com idade média de $59 \pm 10,5$ anos e a doença de base principal também foi a hipertensão. Esses grupos foram homogêneos em relação às características apresentadas acima. Os pacientes do GEc partiram de valores iniciais de $VO_2\max$ inferiores em relação ao GCc ($p=0,001$). Os pacientes do GEc quando comparados os momentos pré e pós,

apresentaram diminuição da VOP ($p=0,015$). Das medidas de pressão arterial central, somente a diastólica diferiu estatisticamente entre os grupos de maneira paralela ($p=0,037$). Observou-se que com a realização do treinamento físico houve diminuição da MVE no GEc quando comparados os momentos Pré e Pós ($p=0,005$). Os pacientes do GEc partiram de valores iniciais de ECIMD superiores em relação ao GCc ($p=0,009$) e terminaram o protocolo com valores semelhantes ao grupo controle. Os grupos foram diferentes entre si quanto à hemoglobina e triglicérides ($p=0,010$ e $p=0,002$, respectivamente). Após o protocolo de treinamento, o GEc apresentou uma diminuição dos níveis de proteína C-reativa, a manutenção dessa variável foi constatada no GCc ($p=0,019$). Todos os pacientes participantes foram reagrupados e redivididos em dois grupos: indivíduos que aumentaram o $VO_2\text{max}$ ao final do estudo (Grupo Aumento do $VO_2\text{max}$) e indivíduos que apresentaram diminuição do $VO_2\text{max}$ (Grupo Diminuição do $VO_2\text{max}$). O grupo Diminuição do $VO_2\text{max}$ foi composto por 8 pacientes (4 do gênero masculino), sendo 3 em tratamento hemodialítico, com idade média de $61\pm 11,43$ anos e a principal etiologia da DRC foi o diabetes, seguida pela hipertensão. Já o Grupo Aumento do $VO_2\text{max}$ foi constituído por 19 pacientes (10 do gênero masculino), sendo 8 em hemodiálise, com idade média de $56\pm 17,6$ anos e o diagnóstico principal desse grupo foi a hipertensão. O índice de massa corporal do Grupo Diminuição do $VO_2\text{max}$ no momento Pós foi diferente quando comparado aos demais valores de IMC entre os grupos ($p=0,009$). Os grupos apresentaram diferença quando comparados os valores de pressão arterial diastólica central nos momentos Pré e Pós de ambos os grupos ($p=0,046$). Os valores de massa do ventrículo esquerdo diferiram entre os momentos em ambos os grupos ($p=0,037$) e o índice de massa do ventrículo esquerdo diferiu entre os momentos pré e pós nos pacientes com aumento do consumo máximo de oxigênio ($p=0,038$). Foi realizada uma correlação entre o $VO_2\text{max}$ e a velocidade da onda de pulso de todos os pacientes participantes do estudo nos dois momentos, sendo que maiores valores do consumo máximo de oxigênio foram associados a menores velocidades da onda de pulso ($r = -0,278$, $p=0,044$). **Conclusão:** O protocolo de treinamento físico proposto, em pacientes portadores de doença renal crônica, foi eficaz na diminuição da velocidade da onda de pulso e melhora da proteína-C

reativa apenas em pacientes em tratamento conservador. E, quando analisados os dados dos pacientes com aumento da capacidade aeróbica, essa variável demonstrou ser associada à evolução do índice de massa ventricular, em pacientes com doença renal crônica em ambos os métodos de tratamento. Outros estudos com número maior de pacientes, preferencialmente multicêntricos precisam ser realizados para a confirmação desses achados.

SUMMARY

Introduction: Patients with CKD cardiovascular diseases are the leading cause of death. These patients have many cardiovascular risk factors, and among the emerging highlight the increased aortic arterial stiffness, measured by carotid-femoral PWV. On the other hand, it is known that aerobic capacity is reduced in renal patients, and this reduction is associated with increased mortality in those patients. Since physical inactivity is a potentially modifiable risk factor, conducting physical training protocols has been suggested as non-drug therapy for CKD. In the general population, physical training is associated with improved arterial stiffness. However, few studies have evaluated the impact of physical training on aortic compliance in chronic renal. Thus, the hypothesis of this study is that exercise training increases the maximum oxygen consumption and decreases arterial stiffness in patients with CKD. To assess the effects of an exercise training protocol on arterial stiffness, central blood pressure, thickness of the intima-media thickness of carotid and echocardiographic parameters in patients with chronic kidney disease on dialysis and conservative treatment, and the interaction of these factors with clinical and laboratory variables. **Subjects and Methods:** Individuals who carry out monitoring in chronic renal failure clinic or undergoing hemodialysis at the Hospital of Botucatu Medical School. Longitudinal, controlled trial and randomized to evaluate the impact of a physical training protocol in patients with CKD on dialysis or not on dialysis phase of arterial stiffness, the thickness of the intima-media layer of the carotid (CIMT), $VO_2\max$ and cardiac morphology. The arterial stiffness was performed using Sphygmocor apparatus (AtCor Medical, Australia). With him were measured variables: pulse wave velocity (PWV), augmentation index (AI) and central blood pressures. The ECIM right and the left carotid artery was performed by ultrasonography. The measurement of maximum oxygen consumption ($VO_2\max$) was done on a treadmill using the Bruce protocol and the variables related to cardiac morphology were measured by echocardiography. **Results:** 109 patients were screened were screened for participation in the work, 64 in conservative treatment and 45 on hemodialysis, 78 patients did not meet the inclusion criteria or refused to participate in the protocol. Participated in this study 31 patients with CKD, 15 in hemodialysis and 16 in conservative treatment. The average age

was 57 ± 16 years (19 male / 21 white). The causes of CKD in 13 cases were hypertension, diabetes cases 8 and 10 patients with other diseases classes. Patients were divided into hemodialysis and conservative treatment. Hemodialysis patients were divided into two groups, Group Exercise (GE) and control group (GC). The EG was composed of seven patients (3 males) with a mean age of 48 ± 14.7 years, the main cause of CKD in these patients was hypertension, followed by diabetes. GC took part in 8 patients (5 males) with a mean age of 57 ± 18.2 and the main underlying disease was diabetes. The groups were homogeneous regarding these variables. After the exercise protocol in GE there were no statistically significant differences when comparing the pre and post-training in BMI and VO₂max data, but the same did not happen in the GC because patients in this group had an increased BMI. The groups showed no difference as the PWV variables, AI and central pressures. Regarding echocardiography and carotid evaluation, the following variables were statistically significant reduction between the moments in both groups: PP ($p = 0.035$), MVE ($p = 0.031$), LVMI ($p = 0.014$). The CIMTR ($p = 0.011$) showed a statistically significant elevation between the two groups. There was a parallel increase in creatinine levels ($p = 0.038$) and hemoglobin ($p = 0.002$) in the two groups. Compared to patients on conservative treatment, participated in the study 16 subjects, divided into Exercise Group (GEc) and control group (GCc). The GEc was composed of 8 patients (4 males), mean age 64 ± 17.9 years, and the main cause of CKD was hypertension. They were part of the GCc 8 patients (7 men) with a mean age of 59 ± 10.5 years and the main underlying disease was also high blood pressure. These groups were homogeneous in relation to the characteristics listed above. The GEc patients left lower initial VO₂max values in relation to the GCc ($p = 0.001$). The GEc patients when comparing the pre and post, showed a decrease of PWV ($p = 0.015$). Of central blood pressure measurements, only the diastolic statistically different between groups in parallel ($p = 0.037$). It was observed that with the completion of physical training there was a decrease in LVM in GEc when comparing the pre and post moments ($p = 0.005$). The GEc patients out from baseline CIMTR higher compared to the GCc ($p = 0.009$) and completed the protocol with similar values to the control group. The groups were different from each other as to

hemoglobin and triglycerides ($p = 0.010$ and $p = 0.002$, respectively). After training protocol, GEC presented a decrease in C-reactive protein levels, the maintenance of this variable was found in the GCc ($p = 0.019$). All participating patients were regrouped and redivididos into two groups: individuals who increased their $VO_2\text{max}$ at the end of the study ($VO_2\text{max}$ Increase Group) and individuals who experience decrease of $VO_2\text{max}$ ($VO_2\text{max}$ Decreased Group). $VO_2\text{max}$ Decreased group consisted of 8 patients (4 males), 3 in hemodialysis, with mean age of 61 ± 11.43 years and the main cause of CKD was diabetes, followed by hypertension. Already $VO_2\text{max}$ Increase Group consisted of 19 patients (10 males), 8 on hemodialysis, with mean age of 56 ± 17.6 years and the main diagnosis of this group was hypertension. The body mass index of $VO_2\text{max}$ Decreased Post Group at the time was different when compared to other BMI values between the groups ($p = 0.009$). The groups showed differences when comparing the central diastolic blood pressure values in the pre and post moments in both groups ($p = 0.046$). The left ventricular mass values differ between the moments in both groups ($p = 0.037$) and left ventricular mass index differed between the pre and post in patients with increased maximal oxygen consumption ($p = 0.038$). A correlation between $VO_2\text{max}$ and the speed of the wave pulse of all patients participating in the study was carried out in two phases, with higher values of maximum oxygen consumption were associated with lower pulse wave velocity ($r = -0.278$, $p = 0.044$). **Conclusion:** The physical training protocol proposed in patients with chronic kidney disease, was effective in reducing the speed of the pulse wave, and improved C-reactive protein only in patients under conservative treatment. And when data of patients with increased aerobic capacity analyzed, this variable proved to be associated with the development of ventricular mass index in patients with chronic kidney disease in both treatment methods. Other studies with more patients, preferably multicenter need to be conducted to confirm these findings.

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada por perdas irreversíveis da função renal¹, atingindo cerca de 17% dos indivíduos acima de 60 anos². Por definição, o diagnóstico da DRC se faz com a presença ou de lesão renal ou de uma taxa de filtração glomerular menor que 60ml/min/1,73m² por um período maior ou igual a três meses. A evidência de lesão renal pode ser observada na presença de anormalidades patológicas ou de marcadores de lesão³.

Geralmente, na fase mais avançada dessa doença, ocorrem alterações em quase todos os sistemas do corpo: nervoso (encefalopatia, disfunção autonômica, alterações psíquicas), cardiovascular (Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), miocardiopatia, insuficiência cardíaca, doença coronariana isquêmica), respiratório (pleurites, calcificações pulmonares, hipóxia associada à hemodiálise), imunológico (diminuição da imunidade celular e humoral), endócrino/metabólico (hiperglicemia, dislipidemia, resistência à insulina, deficiência da vitamina D) e músculo esquelético (miopatias, hipotrofias musculares, artropatias por cristais de amilóide, osteomalácia)⁴.

Independente do estágio da doença renal, as doenças cardiovasculares são a principal causa de morbidade e mortalidade nessa população⁵⁻⁹ já que mais de 50% do total de mortes que ocorrem nos doentes renais são por eventos cardiovasculares (CV). Isto pode estar associado ao remodelamento do sistema CV, como hipertrofia ventricular esquerda (HVE), dilatação e hipertrofia de grandes artérias, bem como lesões ateroscleróticas oclusivas.

A HAS, hiperlipidemia, diabetes, disfunção endotelial, stress oxidativo, inflamação e a dislipidemia podem ser as causas da mortalidade CV elevada^{10,11}. Embora as pressões arteriais sistólicas e diastólicas sejam os principais parâmetros hemodinâmicos para a avaliação da pressão arterial (PA), a pressão de pulso (PP) também tem sido considerada fator importante de risco CV. Ela é mais adequada que a pressão arterial sistólica (PAS) e a diastólica (PAD) em expressar a onda de ejeção, a velocidade com que o sangue percorre a árvore arterial e a magnitude da onda refletida. Retrata, pois, o componente pulsátil do perfil da curva de PA, ou seja, a rigidez das grandes artérias, que é um potente preditor de risco CV. A velocidade de onda de pulso (VOP) da aorta, pressão

arterial central (PAC) e o índice de amplificação (IA) são indicadores mais específicos de rigidez arterial (RA) e recentemente foram reconhecidos como preditores de desfechos CV na população geral e na DRC¹²⁻¹⁷.

Ao acompanhar por cerca de oito anos 2232 indivíduos saudáveis, em sua coorte, Mitchell e colaboradores, verificou que a VOP correlacionou-se positivamente aos eventos cardiovasculares, 48% desses desfechos foram associados a maiores VOP¹⁶.

Mesmo sendo considerados com PA normal, pacientes com DRC já podem apresentar aumento da rigidez arterial¹⁹ e, como já foi demonstrado anteriormente, a diminuição da complacência das artérias acelera a diminuição da filtração glomerular e intensifica o processo de calcificação vascular^{20,21}, visto que ao serem elásticas, exercem efeito amortecedor, evitando lesões de órgãos-alvo, como o coração, cérebro e rins. Inversamente, esses órgãos seriam expostos às altas pressões, bem como flutuações da PAS, resultando em lesões em sua microvasculatura²².

A rigidez arterial avaliada pela VOP, PAC e IA tem se mostrado importante preditor de doença CV também em idosos e em diversas doenças^{23,24}, dentre elas a DRC²⁵. De maneira crescente, as propriedades elásticas arteriais são utilizadas para a estratificação de risco nessas populações, sendo que consensos internacionais têm sugerido a mensuração da VOP como ferramenta para a avaliação de lesões em órgãos-alvo²⁶.

Uma árvore arterial complacente assegura que os órgãos e tecidos recebam fluxo sanguíneo constante, sem exposição a picos da PAS ou quedas abruptas da PAD. Com o aumento da RA, as artérias são menos capazes de acomodar o fluxo sanguíneo ejetado, elevando a PAS e PP. Uma condição a ser considerada, é que com o aumento da RA, há aumento da VOP e retorno precoce da onda refletida, que atinge o coração antes do início da diástole, portanto ainda durante a sístole. Com isso, há sobreposição das ondas (a onda incidente, que ainda está sendo gerada no fim da sístole com a onda refletida), no sentido do fluxo e contra o fluxo, o que eleva a PAS e a pós-carga ventricular, induz hipertrofia ventricular, fibrose do miocárdio e piora do fluxo sanguíneo coronário. Em artérias complacentes, como esse retorno ocorre durante a

diástole, a onda refletida chega mais tardiamente ao coração, diminui a PAS, eleva a PAD e supre adequadamente o fluxo sanguíneo coronariano²⁷. Assim, a árvore arterial é responsável pela carga de trabalho imposta ao ventrículo e alterações da elastância desse sistema acarretam um aumento da carga de trabalho cardíaca. A diminuição da complacência de grandes artérias resulta: em maior pós-carga ventricular esquerda levando a HVE e em redução da perfusão coronária³⁰⁻³⁴. Essa interação é de fundamental relevância em pacientes com DRC^{28,29}, uma vez que a rigidez arterial se estabelece de maneira muito mais precoce no decorrer da vida entre os pacientes com DRC em relação aos hipertensos em geral.

Estudos prévios já demonstraram o acometimento do fluxo coronário na DRC, bem como alterações na capacidade funcional. A elucidação do mecanismo hemodinâmico envolvido nesse mecanismo da diminuição da capacidade física ocasionada por alterações arteriais é de crucial relevância, já que interfere diretamente na mortalidade cardiovascular de renais crônicos³⁵⁻³⁷. Por outro lado, a realização de treinamento físico aumenta disponibilidade de óxido nítrico, que reduz diversos fatores de risco CV, melhorando a função endotelial e reduzindo a mortalidade CV³⁸⁻⁴¹.

Diversos fatores contribuem para a redução da atividade física na DRC, entre eles: disfunções cardíacas, fraqueza muscular, anemia, má nutrição, neuropatia periférica e a própria falta de condicionamento físico^{42, 43}. Sabe-se que a tolerância ao exercício físico é reduzida na DRC e isso se deve a vários fatores, como: atrofia e diminuição da resistência muscular e fadiga. Dessa maneira, o consumo máximo de oxigênio (VO_2max) torna-se menor⁴⁴.

Estudos atuais afirmam que o consumo máximo de oxigênio correlaciona-se negativamente com índices de mortalidade em pacientes com DRC⁴⁵.

Tratando-se de um fator de risco modificável, a inatividade física requer atenção especial. A realização de intervenções que visem o incremento da capacidade aeróbica é muito importante, uma vez que o VO_2max é um preditor independente de mortalidade na DRC⁴⁶.

Intervenções no estilo de vida têm a potencialidade de modificar o funesto cenário exposto acima. Contudo, raramente são empregadas ou

incentivadas em pacientes com DRC. A atividade física auxilia no tratamento de diversas desordens metabólicas e CV, contribuindo na melhora da RA diminuindo a PA, modulando a atividade do sistema nervoso autônomo, reduzindo o estresse oxidativo, disfunção endotelial, diabetes e a dislipidemia⁴⁷⁻⁵⁰.

Por outro lado, o melhor nível de atividade física está diretamente associado com melhor qualidade de vida desses pacientes. Além do mais, outros estudos relatam que após a realização de programas de treinamento físico, pacientes em hemodiálise apresentaram melhora nas dimensões que avaliam a qualidade de vida^{51,52}.

De acordo com Painter e colaboradores³⁹, somente cerca de 10% dos indivíduos com insuficiência renal apresentam os níveis recomendados de atividade física. Para pacientes em tratamento hemodialítico, foram determinados valores médios relacionados ao $VO_2\text{max}$, e os mesmos flutuaram entre 15 e 25 ml/kg/min⁵³⁻⁵⁵.

Diminuições na função física e redução na capacidade ao exercício estão presentes tanto em pacientes em tratamento conservador quanto em pacientes em tratamento hemodialítico, o que é diretamente associado a todas as causas de mortalidade nessa população⁵⁶⁻⁵⁸.

Aumentos significantes na capacidade aeróbica foram encontrados perante a realização de protocolos de treinamento físico, sejam eles executados durante a diálise ou não⁵⁹⁻⁶¹.

Valores estimados do consumo máximo de oxigênio usualmente são utilizados para a avaliação da capacidade aeróbica de indivíduos com DRC. O teste ergométrico (protocolo de Bruce) é considerado fidedigno para essa finalidade. Maiores valores de $VO_2\text{max}$ indicam melhor aptidão física. Benefícios foram evidenciados treinando doentes renais, independente do estágio da lesão⁶²⁻⁶⁴.

Estudo realizado por Sietsema e colaboradores⁴⁶ constatou que o $VO_2\text{max}$ auxilia na predição da sobrevida em renais crônicos. Em seu estudo foram acompanhados 175 pacientes com DRC por cerca de três anos e, os indivíduos com mensurações de $VO_2\text{max}$ superiores a 17,5 ml/kg/min tiveram maior sobrevida comparados aos indivíduos com menores picos de VO_2 .

Além da DRC, o treinamento físico é considerado uma intervenção importante na prevenção e reabilitação de outras doenças crônicas. Contudo, a maneira como ela se dá em doentes renais é pouco elucidada. Protocolos atuais incentivam a realização de exercício físico nessa população⁶⁵.

Cheema e colaboradores^{66,6} em estudos prévios já haviam demonstrado maneiras de realizar protocolos de treinamento resistido em renais crônicos com segurança e facilidade e, posteriormente, demonstrou alguns resultados. Fazendo uso somente do treino de resistência durante a hemodiálise, após um protocolo de 12 semanas, seus pacientes apresentaram: diminuição do peso corporal, de marcadores inflamatórios, lipídeos intramusculares, bem como uma elevação da qualidade de vida, porém não foram avaliadas variáveis como o $VO_2\text{max}$, nem rigidez arterial.

Sumarizando, em pacientes com DRC as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte. Esses pacientes apresentam diversos fatores de risco CV, e dentre os emergentes destaca-se o aumento da rigidez arterial aórtica, avaliada pela VOP carótido-femoral. Por outro lado, sabe-se que capacidade aeróbica é reduzida em doentes renais e essa diminuição é associada a aumento da mortalidade nesses pacientes. Visto que a inatividade física é um fator de risco potencialmente modificável, a realização de protocolos de treinamento físico vem sendo sugerida como terapêutica não-medicamentosa para a DRC. Na população geral, o treinamento físico associa-se a melhora da rigidez arterial. Entretanto, poucos estudos têm avaliado o impacto do treinamento físico sobre a complacência aórtica em renais crônicos. Dessa maneira, a hipótese do presente estudo é que o treinamento físico aumenta o consumo máximo de oxigênio e diminui a rigidez arterial em pacientes com DRC.

OBJETIVOS

Avaliar os efeitos de um protocolo de treinamento físico sobre a rigidez arterial, pressão arterial central, espessura da camada íntima-média de carótida e parâmetros ecocardiográficos em pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador e hemodialítico, bem como a interação desses fatores com variáveis clínicas e laboratoriais.

MATERIAL E MÉTODOS

Local

Esse estudo foi desenvolvido no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Pacientes

Indivíduos que realizam acompanhamento no ambulatório de insuficiência renal crônica ou em tratamento hemodialítico no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Critério de inclusão

Pacientes com doença renal crônica pré-diálise ou em hemodiálise há pelo menos 6 meses.

Crítérios de exclusão

Pacientes com diagnóstico prévio de doença arterial coronariana, com infecção ativa, sorologia positiva para hepatite B, C ou HIV, neoplasias, cirrose hepática e HAS não controlada. Incapacidade de realizar o teste ergométrico ou cujo teste ergométrico foi positivo para isquemia cardíaca também foram critérios de exclusão. Pacientes incapazes de responder por si por apresentarem algum grau de deficiência mental também foram excluídos.

Aspectos éticos

Os pacientes foram orientados sobre a avaliação e os procedimentos a serem realizados e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu sob o protocolo 3083/2009.

Delineamento

Estudo longitudinal, controlado e randomizado para avaliar o impacto do treinamento físico em portadores de DRC em diálise ou em fase não dialítica sobre a complacência arterial, da espessura da camada íntima média da carótida, do VO₂ máximo e da morfologia cardíaca.

Dados laboratoriais

Foram realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu os seguintes exames: creatinina, glicemia, cálcio, fósforo, hemoglobina, sorologia para hepatite B, C e HIV, albumina, proteína C reativa, hormônio da paratireóide, colesterol, triglicérides, HDL e LDL. Esses exames já fazem parte da rotina laboratorial do paciente renal crônico.

Pressão Arterial Central, Velocidade de Onda de Pulso e Índice de Amplificação

Os índices de rigidez arterial foram avaliados utilizando-se o aparelho Sphygmocor CV (AtCor Medical, Austrália) (Anexo 4). As medidas foram realizadas na posição supina após a estabilização da PA, assim considerada quando a diferença entre três medidas, com intervalo de 5 minutos, não fosse superior a 5 mm Hg. A análise da VOP foi realizada simultaneamente com o eletrocardiograma, tendo em vista que a onda R é utilizada pelo software do equipamento para relacionar temporalmente o ciclo cardíaco à onda de pulso periférica. Antes do início dos exames foi mensurada a distância entre a artéria carótida e a fúrcula esternal e entre a fúrcula e a artéria radial do antebraço sem fístula artério-venosa. Após isso, aplicou-se o tonômetro sobre a artéria carótida e depois sobre a radial. Foram coletadas as velocidades e formas das ondas de pulso durante 30 segundos, ao menos duas vezes, as quais foram registradas diretamente por um computador portátil. Sendo considerado válido o exame, o software disponibiliza os dados de VOP, IA e PAC.

Espessura da Camada Íntima-Média de Carótida (ECIM) e Ecocardiografia

Foram realizadas na Unidade de Registros Gráficos da Faculdade de Medicina de Botucatu. A ECIM de carótida é a distância entre duas paredes distintas. A primeira é formada entre a luz do vaso e a camada íntima. A segunda, entre a camada média e a adventícia. O espaço compreendido entre essas duas paredes corresponde à soma das camadas íntima e média, e esse valor foi utilizado para o estudo.

O exame foi realizado por ultrassonografia de acordo com o *Mannheim Carotid Intima-media Consensus*⁶⁸, utilizando o aparelho Vivid I (General Electric Company, Milwaukee, USA).

O exame de ecocardiografia foi realizado por um único cardiologista no modo M e bidimensional com técnica Doppler, utilizando o aparelho Vivid I (General Electric Company, Milwaukee, USA). Os dados de morfologia cardíaca foram obtidos em repouso com a utilização de um transdutor linear de 3,5 MHz, colocado no terceiro ou quarto espaço intercostais esquerdos. As medidas foram obtidas e analisadas de acordo com as normas da *American Society of Echocardiography*⁶⁹. Com esse exame foram obtidas as seguintes variáveis: espessura da parede do ventrículo esquerdo na diástole, espessura da parede do ventrículo esquerdo na sístole, volume do átrio esquerdo, massa do ventrículo esquerdo e índice de massa ventricular esquerda. A ecocardiografia foi realizada no dia de não diálise para os pacientes hemodialíticos.

Mensuração do consumo máximo de oxigênio (VO₂max)

Para a estimativa do VO₂máximo, método utilizado para avaliação da capacidade física natural desses indivíduos, os pacientes foram submetidos a um teste ergométrico utilizando o protocolo de Bruce⁶⁰ e as fórmulas utilizadas para o cálculo dessa variável foram: VO₂max = (tempo X 3.29) + 4.07 para homens e VO₂max = (tempo X 3.36) + 1.06 para mulheres. Os pacientes foram orientados a caminhar pelo maior tempo possível, sendo o teste interrompido somente a pedido do paciente, por alterações eletrocardiográficas ou pressóricas.

Todas as avaliações acima foram realizadas no mesmo dia e na mesma sequência. Pacientes em hemodiálise realizaram as avaliações no dia interdialítico.

Protocolo de treinamento físico

Tratamento conservador

O programa de exercícios proposto para pacientes em tratamento conservador foi realizado três vezes por semana, no período matutino e composto por três momentos:

- ❖ Alongamento muscular: indicado de acordo com a necessidade de cada paciente e deforma global para atingir grupos musculares mais trabalhados.
- ❖ Treino aeróbico: realizado em bicicleta ergométrica com duração de 30 minutos, com faixa de treinamento de 60 a 70% da frequência cardíaca (FC) máxima obtida no teste ergométrico (TE), controlada por intermédio do frequencímetro cardíaco Polar FS2c®, e pela percepção de esforço subjetivo relatada pelo paciente como exercício ligeiramente cansativo, que corresponde a nota 13 da Escala de Borg
- ❖ Treino de força muscular: Iniciado após avaliação de uma repetição máxima (RM), na qual o indivíduo consegue realizar apenas uma repetição com a carga máxima tolerada.

Os exercícios propostos eram direcionados para o fortalecimento muscular de membros superiores e inferiores, assim como cadeias musculares anteriores e posteriores dos pacientes. A prescrição das atividades de musculação foi feita com a carga de 50% de 1RM, com três séries de 12-15 repetições. O intervalo entre as séries foram de aproximadamente 45 segundos. Os pacientes eram reavaliados semanalmente para readequação das cargas utilizadas.

Hemodiálise

Assim como o programa de treinamento para pacientes em tratamento conservador, também foi realizado em bicicleta ergométrica (Anexo 4), três vezes por semana, durante as duas primeiras horas de hemodiálise. Composto por três momentos:

- ❖ Período de aquecimento: teve duração de cinco minutos e os pacientes foram orientados a pedalar de maneira confortável.
- ❖ Treino aeróbico: com duração de 30 minutos, com faixa de treinamento de 60 a 70% da FC máxima obtida no TE, controlada por intermédio do frequencímetro cardíaco Polar FS2c®, e pela percepção de esforço subjetivo relatada pelo paciente como exercício ligeiramente cansativo, que corresponde a nota 13 da Escala de Borg.
- ❖ Período de resfriamento: teve duração de cinco minutos, sendo os pacientes orientados a pedalar em ritmo decrescente.

Análise Estatística

Os dados obtidos em cada protocolo de treinamento foram analisados inicialmente na intenção de tratar, ou seja, os pacientes em tratamento conservador que foram submetidos a protocolo de treinamento físico foram comparados aos controles sem intervenção e os pacientes em hemodiálise submetidos ao treinamento físico foram comparados aos seus respectivos controles. Posteriormente foi realizada análise *post-hoc* reagrupando-se os pacientes de acordo com a resposta do $VO_2\max.$, ou seja comparou-se os que apresentaram melhora do $VO_2\max.$ aos que apresentaram piora desse parâmetro. Ainda, foi realizada regressão linear entre todos os $VO_2\max$ e a VOP de ambos os momentos.

As variáveis categóricas foram comparadas por qui-quadrado ou teste exato de Fisher quando apropriado. Quanto às variáveis não-categóricas, foi testada a normalidade da distribuição de seus dados pelo teste de Shapiro-Wilk. As

variáveis cujos dados apresentaram distribuição normal foram comparadas por test “t” quando representavam apenas um momento (idade, altura) e por análise de variância de duas vias para medidas repetidas para avaliar o comportamento das variáveis que foram reavaliadas após o treinamento. As comparações múltiplas foram realizadas pelo teste de Tukey. As variáveis não paramétricas foram comparadas por análise de variância para dados não paramétricos. As comparações múltiplas foram realizadas pelo teste de Dunn.

As variáveis categóricas foram expressas em números absolutos, as variáveis não categóricas de distribuição normal foram expressas em média \pm desvio-padrão e as variáveis de distribuição não paramétrica foram expressas em mediana (intervalo interquartilico). Todas as análises foram discutidas ao nível de significância de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Aproximadamente 109 pacientes foram rastreados para a participação no trabalho, 64 em tratamento conservador e 45 em hemodiálise, 78 pacientes não preencheram os critérios de exclusão ou se recusaram a participar do protocolo. Participaram do presente trabalho 31 pacientes com DRC, sendo 15 em tratamento hemodialítico e 16 em tratamento conservador. A média de idade foi de 57 ± 16 anos, 19 eram do sexo masculino e 12 eram mulheres. Brancos eram 21 e 10 não brancos, As causas de DRC foram hipertensão em 13 casos, diabetes em 8 casos e 10 pacientes apresentavam outras classes de doenças.

Hemodiálise

Os pacientes em hemodiálise foram divididos em dois grupos, Grupo Exercício (GE) e Grupo Controle (GC). O GE foi composto por 7 pacientes (3 do gênero masculino e 4 do feminino), com idade média de $48 \pm 14,7$ anos, a principal etiologia da DRC nesses pacientes foi a hipertensão arterial, seguida pelo diabetes. Do GC fizeram parte 8 pacientes (5 do gênero masculino e 3 do feminino), com idade média de $57 \pm 18,2$ e a principal doença de base foi o diabetes. Os grupos foram homogêneos quanto a estas variáveis. Após o término do protocolo de exercícios, no GE não houve diferenças estatisticamente significantes quando comparados os valores pré e pós-treinamento nos dados de índice de massa corporal (IMC) e $VO_2\max$ (Tabela 1), porém o mesmo não aconteceu no GC, pois pacientes desse grupo apresentaram um aumento do IMC (Tabela 1).

Quando analisados os dados de pressão arterial central, velocidade da onda de pulso e índice de amplificação, os mesmos não apresentaram diferenças nem entre os grupos nem entre os momentos (Tabela 2).

Em relação à avaliação ecocardiográfica e carotídea, as seguintes variáveis apresentaram redução estatisticamente significativa entre os momentos em ambos os grupos: parede posterior ($p=0,035$, Tabela 3), massa ventricular esquerda ($p=0,031$, Tabela 3), índice de massa ventricular esquerda ($p=0,014$, Tabela 3). A espessura da camada íntima-média da carótida direita ($p=0,011$,

Tabela 3) apresentou elevação estatisticamente significativa entre os dois grupos. Ou seja as alterações nesses parâmetros foram paralelas nos dois grupos. Os demais valores não apresentaram diferença nem entre os grupos nem entre os momentos.

Os dados laboratoriais desses pacientes estão expostos na Tabela 4. Quando comparados os GE e GC, houve uma elevação paralela dos níveis de creatinina ($p=0,038$, Tabela 4) e hemoglobina ($p=0,002$) nos dois grupos. As demais variáveis não diferiram entre os grupos.

Tratamento Conservador

Em relação aos pacientes em tratamento conservador, participaram do estudo 16 indivíduos, divididos em Grupo Exercício (GEc) e Grupo Controle (GCc). O GEc foi formado por 8 pacientes (4 do gênero masculino e 4 do feminino), com idade média de $64\pm 17,9$ anos, sendo que a principal etiologia da DRC foi hipertensão arterial na maioria dos casos. Fizeram parte do GCc 8 pacientes (7 do gênero masculino e 1 do feminino), com idade média de $59\pm 10,5$ anos e a doença de base principal também foi a hipertensão, seguida pelo diabetes. Esses grupos foram homogêneos em relação às características apresentadas acima. Os valores de índice de massa corporal não apresentaram diferença nem entre os grupos nem entre os momentos, os pacientes do GEc partiram de valores iniciais de $VO_2\text{max}$ inferiores em relação ao GCc ($26,6\pm 5,9$ ml/kg.min no GEc vs $32,0\pm 6,9$ ml/kg.min no GCc, $p=0,001$, Tabela 5) e terminaram o protocolo com valores semelhantes ao grupo controle.

Os pacientes do GEc quando comparados os momentos pré e pós, apresentaram diminuição da velocidade da onda de pulso ($8,1\pm 0,7$ m/s no Pré vs $7,3\pm 1,0$ m/s no Pós, $p=0,015$, Tabela 6). A VOP não se alterou no GCc. Das medidas de pressão arterial central, somente a diastólica diferiu estatisticamente entre os grupos de maneira paralela ($p=0,037$, Tabela 6). As pressões sistólica e de pulso, bem como o índice de amplificação não apresentaram diferença estatística nem entre os grupos nem entre os momentos.

Na tabela 7 estão expostos os dados da avaliação ecocardiográfica e de espessura carotídea. Nela pode-se observar que com a realização do treinamento físico houve diminuição da massa ventricular esquerda no GEc quando comparados os momentos Pré e Pós ($231,4 \pm 67,5$ g no Pré vs $214,6 \pm 53,5$ g no Pós, $p=0,005$). Os demais parâmetros de morfologia cardíaca não foram diferentes nem entre os grupos nem entre os momentos. Os pacientes do GEc partiram de valores iniciais de espessura da camada íntima-média de carótida direita superiores em relação ao GCc ($0,86 \pm 0,3$ mm no GEc vs $0,72 \pm 0,18$ mm GCc, $p=0,009$, Tabela 7) e terminaram o protocolo com valores semelhantes ao grupo controle.

Em relação aos exames laboratoriais os grupos foram diferentes entre si quanto à hemoglobina e triglicérides ($p=0,010$ e $p=0,002$, respectivamente). Ambos parâmetros não se alteraram em relação aos momentos (Tabela 8). Após o protocolo de treinamento, o GEc apresentou uma diminuição dos níveis de proteína C-reativa, a manutenção dessa variável foi constatada no GCc ($p=0,019$, Tabela 8).

Análise *Post-Hoc*

Todos os pacientes participantes do presente estudo, independente de terem realizado o protocolo de treinamento ou não, foram reagrupados e redivididos em dois grupos: indivíduos que aumentaram o $VO_2\max$ ao final do estudo (Grupo Aumento do $VO_2\max$) e indivíduos que apresentaram diminuição do $VO_2\max$ (Grupo Diminuição do $VO_2\max$). Foram utilizados 27 pacientes nessa análise uma vez que quatro foram excluídos pois o dado $VO_2\max$ havia sido perdido em algum momento. O grupo Diminuição do $VO_2\max$ foi composto por 8 pacientes (4 do gênero masculino), sendo 3 em tratamento hemodialítico, com idade média de $61 \pm 11,43$ anos e a principal etiologia da DRC foi o diabetes, seguida pela hipertensão. Já o Grupo Aumento do $VO_2\max$ foi constituído por 19 pacientes (10 do gênero masculino), sendo 8 em hemodiálise, com idade média de $56 \pm 17,6$ anos e o diagnóstico principal desse grupo foi a hipertensão.

O índice de massa corporal do Grupo Diminuição do $VO_2\text{max}$ no momento Pós foi diferente quando comparado aos demais valores de IMC entre os grupos ($p=0,009$, Tabela 9).

Analisando os parâmetros de rigidez arterial e pressões centrais, apesar da diminuição da VOP em ambos os grupos, não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,681$, Tabela 10). Essa diferença somente apareceu quando comparados os valores de pressão arterial diastólica central nos momentos Pré e Pós de ambos os grupos ($p=0,046$, Tabela 10).

As espessuras da camada íntima média de carótida, tanto a direita, quanto a esquerda, não apresentaram diferença entre os grupos nem entre os momentos. Já relacionado aos dados do exame ecocardiográfico, os valores de massa do ventrículo esquerdo diferiram entre os momentos em ambos os grupos ($p=0,037$; tabela 11) e o índice de massa do ventrículo esquerdo diferiu entre os momentos pré e pós nos pacientes com aumento do consumo máximo de oxigênio ($p=0,038$, Tabela 11). As demais variáveis foram semelhantes entre os grupos e os momentos.

Os dados laboratoriais não diferiram nem entre os grupos nem entre os momentos (Tabela 12).

Foi realizada uma correlação entre o $VO_2\text{max}$ e a velocidade da onda de pulso de todos os pacientes participantes do estudo nos dois momentos, sendo que maiores valores do consumo máximo de oxigênio foram associados a menores velocidades da onda de pulso ($r = -0,278$, $p=0,044$. Figura 1).

Tabela 1. Dados clínicos dos pacientes em hemodiálise dos grupos Exercício e Controle nos momentos pré e pós-treinamento

	Exercício (n=7)		Controle (n=8)		P
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	
Gênero (masculino/feminino)	3/4		5 /3		0,619
Idade (anos)	48±14,7		57±18,2		0,316
Raça (branca/não-branca)	5/2		5/3		1,00
Etiologia da DRC					
Hipertensão	3		1		0,352
Diabetes	1		3		
Outras	3		4		
IMC (Kg/m²)	26,7±6,5	26,5±0,2	26,6±3,1	27,4±3,4*	0,008
VO ₂ max (ml/kg.min)	30,9±13,3	35,4±10,4	29,7±8,0	28,9±7,8	0,168

DRC: doença renal crônica; IMC: índice de massa corporal; VO₂max: consumo máximo de oxigênio. * quando comparados os momentos pré e pós do grupo controle.

Tabela 2. Valores de pressão arterial central, velocidade da onda de pulso e do índice de amplificação dos pacientes em hemodiálise dos grupos Exercício e Controle nos momentos pré e pós-treinamento

	Exercício (n=7)		Controle (n=8)		P
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	
PASc (mm Hg)	118±40,0	124±38,6	119±12,3	120±19,9	0,403
PADc (mm Hg)	78±11,5	79±9,2	80±5,6	81±7,2	0,707
PPc (mm Hg)	40±32,3	45±33,6	39±7,8	39±13,7	0,215
VOP (m/s)	8,9±3,4	8,9±3,4	10,4±5,1	9,3±3,4	0,316
IA (%)	21,0±11,8	23,1±11,6	25,9±6,9	26,2±11,0	0,930

PASc: pressão arterial sistólica central; PADc: pressão arterial diastólica central; PPc: pressão de pulso central; VOP: velocidade da onda de pulso; IA: índice de amplificação.

Tabela 3. Valores da avaliação ecocardiográfica e espessura da camada íntima média de carótidas dos pacientes em hemodiálise dos grupos Exercício e Controle nos momentos pré e pós-treinamento

	Exercício (n=7)		Controle (n=8)		p
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	
VED (mm)	44,9±6,2	45,2±6,7	43,0± 5,1	44,0±4,7	0,500
VES (mm)	28,2±3,4	28 ± 3,6	26,5±4,6	26,0±4,2	0,958
Septo (mm)	13,3±2,2	12,8±2,6	12,7±2,6	12,0±3,1	0,867
PP (mm)	12,5±2,2	11,6±2,4*	12,5±3,1	11,7±2,5*	0,035
Vol. AE (mL)	42,6±10,2	42,8±10,3	31,0±8,7	30,7±8,5	0,663
MVE (g)	246,4±58,9	228,6±59,1*	214,6±33,7	202,1±37,1*	0,031
IMVE (g/m^{2,7})	67,6±18,6	62,7±18,5*	56,7±4,3	53,7±6,8*	0,014
ECIME (mm)	0,61±0,2	0,57 ± 0,1	0,68±0,2	0,63±0,3	0,853
ECIMD (mm)	0,62 ± 0,2	0,64 ± 0,2*	0,63±0,2	0,67±0,3*	0,011

VED: espessura da parede do ventrículo esquerdo na diástole; VES: espessura da parede do ventrículo esquerdo na sístole; Vol. AE: volume do átrio esquerdo; MVE: massa do ventrículo esquerdo; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; ECIME: espessura da camada íntima-média da carótida esquerda; ECIMD: espessura da camada íntima-média da carótida direita.

* quando comparados os momentos Pré e Pós do grupo Exercício e Controle.

Tabela 4. Dados laboratoriais dos pacientes em hemodiálise do grupos Exercício e Controle nos momentos pré e pós-treinamento

	Exercício (n=7)		Controle (n=8)		p
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	
Creatinina (mg/dL)	9,4±2,3	10,1±2,4*	10,3±1,1	11,6±1,0*	0,038
Hemoglobina (g/dL)	10,8±0,1	12,8±1,2*	12,3±1,5	12,8±0,9*	0,002
Cálcio (mg/dL)	8,63±1,1	8,4 ±1,7	9,0 ±1,4	9,1±0,3	0,536
Fósforo (mg/dL)	4,6±0,6	5,4±1,2	5,3±0,5	5,0±0,6	0,173
PCR (mg/L)	6,0(5,1-7,6)	5,0(5,0-8,5)	5,3(5,0-13,9)	15(8,0-20,5)	0,107
PTH (pg/mL)	540(255-681)	338(297-667)	324(119-467)	222(160-259)	0,277
Albumina (g/dL)	3,8±0,4	3,9±0,1	3,9±0,4	4,1±0,1	0,815
Colesterol(mg/dL)	154±31,5	153,4± 26,9	125,7±10,1	133,7±22,2	0,499
HDL (mg/dL)	49,2±25,9	52,17 ± 29,3	40,67 ± 13,6	41,8±12,5	0,764
LDL (mg/dL)	74,0±18,8	72,1 ± 20,5	58,57 ± 12,9	62,6±25,6	0,622
Triglicérides (mg/dL)	142,3±70,7	138,9±62,7	130,8±67,2	139,3±22,6	0,751

PCR: proteína C-reativa; PTH: hormônio da paratireóide.

* quando comparados os momentos Pré e Pós dos grupos Exercício e Controle.

Tabela 5. Dados clínicos dos pacientes em tratamento conservador dos grupos Exercício e Controle nos momentos pré e pós-treinamento

	Exercício (n=8)		Controle (n=8)		p
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	
Gênero (masculino/feminino)	4 / 4		7 / 1		0,282
Idade (anos)	64±17,9		59±10,5		0,507
Raça (branca/não-branca)	7 / 1		8 / 0		1,000
Etiologia da DRC					
Hipertensão	5		4		0,486
Diabetes	1		3		
Outras	2		1		
IMC (Kg/m ²)	27±2,0	27±1,6	29±4,3	30±4,3	0,176
VO₂max (ml/kg.min)	26,6±5,9*	31,0±6,9	32,0±6,9*	31,0±6,6	0,001

DRC: doença renal crônica; IMC: índice de massa corporal; VO₂max: consumo máximo de oxigênio.

* quando comparados os valores Pré do grupo Exercício vs Controle.

Tabela 6. Valores de pressão arterial central, velocidade da onda de pulso e do índice de amplificação dos pacientes em tratamento conservador dos grupos Exercício e Controle nos momentos pré e pós-treinamento

	Exercício (n=8)		Controle (n=8)		p
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	
VOP (m/s)	8,1±0,7	7,3±1,0*	7,2±0,8	7,5±1,8	0,015
PAS c (mm Hg)	108±10,8	103±14,7	118±15,2	116±15,1	0,627
PADc (mm Hg)	71±11,3	67±8,7^a	83±9,6	77±9,6^a	0,037
PPc (mm Hg)	37±7,2	36±12,4	35±12,6	39±10,9	0,332
IA (%)	25,9±12,7	26,7±10,3	15,1±17,0	13,9±17,6	0,735

PASc: pressão arterial sistólica central; PADc: pressão arterial diastólica central; PPc: pressão de pulso central; VOP: velocidade da onda de pulso; IA: índice de amplificação.

* quando comparados os momentos Pré e Pós do grupo Exercício

^a quando comparados os momentos Pré e Pós do grupo Exercício e Controle.

Tabela 7. Valores da avaliação ecocardiográfica e espessura da camada íntima média de carótidas dos pacientes em tratamento conservador dos grupos Exercício e Controle nos momentos pré e pós-treinamento

	Exercício (n=8)		Controle (n=8)		p
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	
VED (mm)	45,9±2,6	45,1±1,9	46,0±4,4	47,0±3,4	0,070
VES (mm)	28,1±0,7	27,9±1,1	28,0±3,0	29,0±2,6	0,051
Septo (mm)	11,9±1,9	11,4±1,6	14,0±5,5	13,0±4,5	0,785
Parede posterior (mm)	11,3±1,8	11,0±1,4	12,0±1,2	12,0±1,5	0,264
Vol. AE (ml)	40,9±12,4	40,1±12,0	50,3±17,1	50,9±17,2	0,053
MVE (g)	231,4±67,5	214,6±53,5*	286,9±162,3	285,1±146,2	0,005
IMVE (g/m ^{2,7})	61,8±14,7	57,6±12,5	76,2±42,7	75,8±38,7	0,210
ECIME (mm)	0,76±0,1	0,77±0,2	0,74±0,24	0,77±0,21	0,480
ECIMD (mm)	0,86±0,3^a	0,76±0,2	0,72±0,18^a	0,76±0,18	0,009

VED: espessura da parede do ventrículo esquerdo na diástole; VES: espessura da parede do ventrículo esquerdo na sístole; Vol. AE: volume do átrio esquerdo; MVE: massa do ventrículo esquerdo; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; ECIME: espessura da camada íntima-média da carótida esquerda; ECIMD: espessura da camada íntima-média da carótida direita.

* quando comparados os momentos Pré e Pós do grupo Exercício.

^a quando comparado o momento Pré dos grupos Exercício vs Controle.

Tabela 8. Dados laboratoriais dos pacientes em tratamento conservador dos grupos Exercício e Controle nos momentos pré e pós-treinamento

	Exercício (n=8)		Controle (n=8)		p
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	
Creatinina (mg/dL)	2,1±0,9	2,1±0,7	2,2±0,8	2,3±0,92	0,438
Hemoglobina (g/dL)	12,5±1,4*	12,5±1,0*	14,4±1,3*	14,4±1,50*	0,010
Cálcio (mg/dL)	9,4±0,4	9,5±0,4	9,48±0,8	9,43±0,5	0,577
Fósforo (mg/dL)	3,7±0,4	3,8±0,9	3,7±0,6	4,0±0,4	0,707
PCR (mg/L)	5,0(4,5-5,0)	3,5(0,5-5,0)†	5,0(3,0-5,0)	5,3(5,0-13,9)	0,019
PTH (pg/mL)	133(93-157)	103(99-128)	85(52-154)	91(66-121)	0,437
Albumina (g/dL)	4,2±0,1	4,4±0,3	4,5±0,8	4,4±0,3	0,051
Colesterol (mg/dL)	158,2±22,2	160,7±23,4	168,2±30,7	182,7±33,5	0,386
HDL (mg/dL)	48,7±13,9	50,9±10,8	45,2±22,5	41,5±14,1	0,192
LDL (mg/dL)	84,2±12,8	84,4±12,9	73,8±25,0	93,4±30,2	0,172
Triglicérides (mg/dL)	126,6±59,5*	127,2±78,3*	231,2±69,8*	239,2±59,9*	0,002

PCR: proteína C-reativa; OTH: hormônio da paratireóide.

*os grupos são diferentes entre si.

†: diferença quando comparados os momentos pós do grupo exercício vs controle.

Tabela 9. Dados clínicos em análise *post hoc* dos pacientes de acordo com a Diminuição ou Aumento do VO₂max nos momentos pré e pós do protocolo de treinamento

	Diminuição VO ₂ max (n=8)		Aumento VO ₂ max (n=19)		p
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	
Gênero (masculino/feminino)	4 / 4		10 / 9		1,000
Idade (anos)	61±11,43		56±17,6		0,468
Tratamento (diálise/não diálise)	3 / 5		8 / 11		1,000
Raça (branca/não-branca)	7 / 1		13 / 6		0,633
Etiologia da DRC					
Hipertensão	2		9		
Diabetes	3		2		0,231
Outras	3		8		
VO ₂ max (mL/Kg/min)	33,7±4,23	27,4±6,81	26,4±8,9	32,2±8,0	-----
IMC (Kg/m²)	28,7±4,23	29,5±4,52*	26,6±3,91	26,7±3,80	0,009

DRC: doença renal crônica; IMC: índice de massa corporal.

* vs demais valores de IMC.

Tabela 10. Valores de pressão arterial central, velocidade da onda de pulso e do índice de amplificação de todos os pacientes estudados dos grupos Diminuição do VO₂max e Aumento do VO₂max nos momentos pré e pós protocolo de treinamento

	Diminuição VO ₂ max		Aumento VO ₂ max		p
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	
VOP (m/s)	8,0±2,91	7,5±2,06	7,9±1,32	7,3±0,89	0,681
PASc (mm Hg)	120±12,2	119±13,29	107±16,1	109±15,4	0,535
PADc (mm Hg)	85±13,1	75±9,9 *	75±9,8	73±9,3 *	0,046
PPc (mm Hg)	36±9,0	35±13,6	33±10,7	31±9,1	0,125
IA (%)	25,5±13,72	24,0±9,28	21,0±13,90	24,0±15,97	0,978

VOP: velocidade da onda de pulso; PASc: pressão arterial sistólica central; PADc: pressão diastólica central; PPc: pressão de pulso central; IA: índice de amplificação.

* quando comparados os momentos Pré e Pós dos grupos Aumento do VO₂max e Diminuição do VO₂max.

Tabela 11. Valores da avaliação ecocardiográfica e espessura da camada íntima média de carótidas de todos os pacientes estudados dos grupos Diminuição do VO₂max e Aumento do VO₂max nos momentos pré e pós protocolo de treinamento

	Diminuição VO ₂ max		Aumento VO ₂ max		p
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	
VED (mm)	46,0±6,35	46,0±5,42	45,0±3,77	45,0±4,10	0,734
VES (mm)	27,0±4,47	28,0±4,39	28,0±1,96	28,0±2,24	0,348
Septo (mm)	14,0±5,60	12,0±4,78	11,7±1,65	11,0±1,63	0,048
Parede posterior (mm)	12,0±1,99	13,0±1,80	11,7±1,56	11,0±1,58	0,098
Vol. AE (ml)	39,0±19,81	39,0±19,70	40,0±12,72	40,0±12,34	0,089
MVE (g)	240,9±171,1	230,7±156,6^a	234,0±57,17	220,1±51,06^a	0,037
IMVE (g/m^{2,7})	59,3±45,56	59,5±41,91	61,0±14,54	56,5±13,84^b	0,038
ECIME (mm)	0,7±0,23	0,8±0,24	0,6±0,19	0,7±0,19	0,993
ECIMD (mm)	0,8±0,15	0,8±0,16	0,6±0,26	0,7±0,21	0,675

VED: espessura da parede do ventrículo esquerdo na diástole; VES: espessura da parede do ventrículo esquerdo na sístole; Vol. AE: volume do átrio esquerdo; MVE: massa do ventrículo esquerdo; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; ECIME: espessura da camada íntima-média da carótida esquerda; ECIMD: espessura da camada íntima-média da carótida direita.

^a: quando comparados os momentos Pré e Pós de ambos os grupos

^b: quando comparados os momentos Pré e Pós do grupo com "Aumento VO₂max".

Tabela 12. Dados laboratoriais de todos os pacientes estudados dos grupos Diminuição do VO₂max e Aumento do VO₂max nos momentos pré e pós protocolo de treinamento

	Diminuição VO ₂ max		Aumento VO ₂ max		p
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	
Creatinina (mg/dL)	3,2±4,07	3,3±3,93	3,3±4,52	3,0±4,93	0,383
Hemoglobina (g/dL)	12,9±2,07	12,3±1,52	12,4±1,78	13,1±1,43	0,105
Cálcio (mg/dL)	9,2±1,05	9,1±0,50	9,1±0,87	9,4±1,13	0,441
Fósforo (mg/dL)	4,2±0,61	4,1±0,60	4,2±1,19	4,4±1,24	0,763
PCR (mg/L)	5,0(3,0-11,0)	6,0(5,0-18,0)	5,0(5,0-5,8)	5,0(5,0-5,7)	0,350
PTH (pg/mL)	97(65-328)	114(92-195)	157(91-298)	153(99-286)	0,744
Albumina (g/dL)	4,4±0,38	4,2±0,29	4,2±0,38	4,3±0,35	0,274
Colesterol(mg/dL)	142,5±19,74	164,0±38,01	164,0±30,69	153,0±32,40	0,128
HDL (mg/dL)	40,5±8,60	39,5±10,15	42,0±19,22	44,0±13,94	0,433
LDL (mg/dL)	67,5±22,41	87,6±33,74	86,6±20,16	81,6±22,83	0,118
Triglicérides (mg/dL)	206,0±79,22	159,5±89,12	142,5±70,30	156,0±74,78	0,510

PCR: proteína C-reativa; PTH: hormônio da paratireóide.

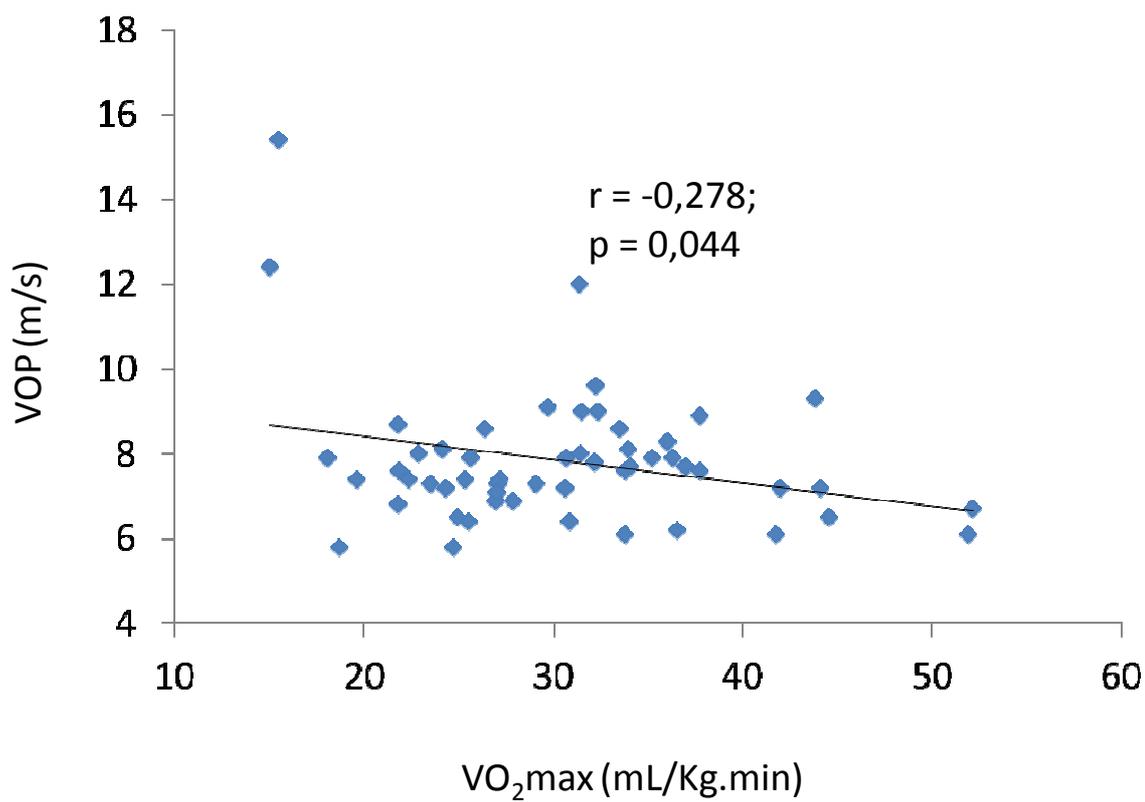


Figura 1. Correlação entre o VO₂max e velocidade da onda de pulso de todos os pacientes participantes do estudo nos dois momentos

DISCUSSÃO

Indivíduos com DRC têm até trinta vezes mais chances de apresentarem eventos cardiovasculares, sendo que a mortalidade CV em pacientes em hemodiálise é quinze vezes maior que na população em geral⁷⁰. Esse risco associa-se ao remodelamento desse sistema, com hipertrofia ventricular esquerda, dilatação e hipertrofia de grandes artérias, bem como a lesões ateroscleróticas oclusivas. Os portadores de DRC possuem diversos fatores de risco tradicionais para as doenças CV, porém o aumento da rigidez arterial é fator de risco emergente⁷¹⁻⁷³.

Shoji e colaboradores²² analisaram a rigidez arterial e a espessura da camada íntima-média de carótida de 423 pacientes em hemodiálise acompanhados por 70 meses. As 124 de causa cardiovascular, ocorridas nesse período, foram associadas a piores índices de rigidez arterial. Esses autores puderam concluir que a complacência arterial foi forte preditora de mortalidade cardiovascular, mesmo após ajuste para variáveis de confusão, incluindo a espessura da camada íntima-média de carótida.

Ainda, a tolerância ao exercício físico é diminuída em pacientes com DRC e sabe-se que a capacidade aeróbica é preditora de mortalidade por todas as causas por doenças CV^{74,75}. A falta de atividade física é um fator de risco para mortalidade CV nesses pacientes, porém é potencialmente modificável. O treinamento aeróbico pode aumentar a capacidade física e modificar marcadores de rigidez arterial na população geral, pois induz vários efeitos positivos na função endotelial de indivíduos saudáveis⁷⁶.

Assim, o principal objetivo do presente estudo foi analisar os efeitos do treinamento físico sobre a rigidez arterial de renais crônicos. Observou-se que nos pacientes de tratamento conservador, portanto em fase mais precoce da uremia, houve melhor resposta ao treinamento físico. O VO₂max aumentou no grupo submetido ao protocolo de treinamento físico, a VOP e a PADc melhoraram nesses pacientes, bem como a morfologia cardíaca, espessura de carótida e proteína C reativa.

Os valores iniciais do VO₂max foram diferentes entre os grupos. O GCc apresentou maiores índices de VO₂max quando comparado ao GEc. Porém, ao término do protocolo de treinamento os valores do VO₂max do GEc foram

semelhantes aos do GCc. Assim, documentou-se que o treinamento induziu melhora da capacidade aeróbica nos pacientes de ambulatório de tratamento conservador da DRC, com manutenção desse parâmetro dentre os controles.

Outros trabalhos obtiveram resultados semelhantes aos do presente estudo. Em renais crônicos pré-dialíticos, ocorreu melhora do condicionamento cardiorrespiratório e níveis pressóricos frente ao treinamento físico⁷⁷. Headley e colaboradores⁷⁸ avaliaram a eficiência de um protocolo de treinamento de 48 semanas em portadores de DRC estádios 2-4, sobre o consumo máximo de oxigênio e função autonômica. O exercício físico aumentou o VO₂max e diminuiu a frequência cardíaca de repouso dos pacientes estudados. Kosmadakis e colaboradores⁷⁹ ao treinarem pacientes com DRC estádios 4-5 não dialíticos, apesar de não diminuir a pressão arterial de seus pacientes, conseguiram reduzir as medicações anti-hipertensivas desses indivíduos.

Revisão sistemática sobre o efeito do exercício aeróbico durante a hemodiálise demonstrou que eles promovem a melhora da capacidade aeróbica e do condicionamento físico, reduzem a fadiga, a ansiedade, a pressão arterial de repouso, entre outros benefícios, contudo nesta revisão não foram incluídas parâmetros de rigidez arterial⁸⁰.

Greenwood e colaboradores⁸¹ realizaram treinamento físico por um ano em indivíduos com DRC estádios 3 - 4 e verificaram uma diminuição da VOP, paralela a diminuição da taxa de declínio da função renal. Além disso, a VOP apresentou correlação inversa com a taxa de filtração glomerular. Os autores sugeriram que a realização de atividade física poderia atuar como mecanismo protetor renal nesses pacientes.

Entretanto, estudo recente não mostrou esse comportamento dos parâmetros de rigidez arterial, nem de dilatação fluxo mediada⁸². Entretanto esse estudo realizou treinamento domiciliar e o protocolo foi mais curto, ou seja, três meses. Acrescenta-se que Headley e colaboradores⁸³ também não observaram aumento da complacência arterial em 4 meses de treinamento realizado no centro médico em portadores de DRC não dialíticos.

Além da reversibilidade da rigidez arterial avaliada pela VOP, ocorreram, no corrente estudo, diminuição da massa ventricular esquerda e

redução da espessura da camada íntima-média de carótida. Em relação ao GCc, apesar da diferença inicial entre as ECIMD ($0,086 \pm 0,3$ mm no GEc e $0,76 \pm 0,18$ mm no GCc), ao final do protocolo de treinamento esses valores foram semelhantes. Além disso, houve um aumento da espessura de carótida no grupo controle. Segundo estudo realizado por Kato e colaboradores⁸⁴, um aumento de 0,1 mm na ECIM de carótida aumenta em 39% o risco de mortalidade CV em indivíduos sem história de doenças cardíacas e 24-31% em pacientes dialíticos⁸⁵. O aumento gradual na ECIM causa uma elevação proporcional no risco cardiovascular em idosos, pacientes com doença cardíaca isquêmica, hipertensão, diabetes ou DRC⁸⁶. Portanto a melhora da espessura da carótida com o treinamento físico conota um efeito protetor CV em pacientes com DRC.

Em estudo experimental Chen e colaboradores⁸⁷ realizaram dois tipos treinamento aeróbico em ratos, um protocolo utilizando esteira ergométrica e o outro natação. Após a realização do treinamento, em ambos os grupos, verificou que houve diminuição da morte por apoptose dos miócitos, bem como diminuição da hipertrofia ventricular esquerda. Outro estudo recente, em ratos com DRC por redução de massa renal, mostrou resultados semelhantes. Após a realização de um protocolo de exercício físico em ratos parcialmente nefrectomizados, o autor concluiu que o exercício reduziu a progressão da doença renal, bem como diminuiu o impacto CV da redução de massa renal sobre a hipertrofia ventricular esquerda⁸⁸.

Entre os indivíduos com DRC não-dialíticos, a prevalência de um estado de inflamação crônica de baixo grau é grande e este fato é um importante indicador de saúde e desfechos clínicos nessa população. A redução do estado inflamatório é de fundamental importância em renais crônicos, uma vez que o aumento de marcadores inflamatórios ou a persistência desse estado associam-se ao aumento da mortalidade na DRC⁸⁹. Assim, a sua reversão poderia significar a melhora de um desfecho intermediário, ou seja, de um preditor de mortalidade e conseqüentemente da própria mortalidade. Altos níveis circulantes da PCR estão associados à redução da albumina sérica, bem como à resposta inadequada à eritropoetina⁹⁰. No presente estudo, os pacientes em tratamento conservador que realizaram o protocolo de treinamento físico diminuíram os valores circulantes

da PCR. Este dado, dessa vez proveniente de estudo de intervenção, está de acordo com estudo prévio transversal que demonstrou a associação inversa do $VO_2\max$ com a PCR⁹¹ (Shiraishi 2012).

No corrente estudo, os pacientes que realizaram treinamento físico durante a hemodiálise apresentaram redução de parâmetros da morfologia cardíaca: parede posterior do ventrículo esquerdo, MVE e IMVE. Redução essa que também foi observada nos pacientes do grupo controle. Assim, não se puderam imputar ao treinamento físico tais benefícios. Tendo em vista que ambos os grupos apresentaram melhora do IMVE, não é impossível que o grupo controle tenha iniciado, por conta própria algum tipo de treinamento físico.

O ambiente de hemodiálise geralmente é dividido em salas e muitas vezes são criados círculos de amizade entre os pacientes, pois os mesmos acabam permanecendo anos em tratamento. Por ventura, a realização do protocolo de exercícios no mesmo local pode ter influenciado os indivíduos do grupo controle a iniciarem algum tipo de atividade física. O que poderia explicar a melhora de alguns parâmetros avaliados.

Não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao comportamento do $VO_2\max$ entre os grupos em hemodiálise. Houve aumento apenas numérico dessa variável entre os pacientes do GE que não foi acompanhado pelo grupo controle, entretanto sem significância estatística. O que poderia explicar esse comportamento seria a realização espontânea de exercício no grupo controle. Houve um aumento em ambos os grupos dos níveis de hemoglobina e creatinina. O que pode conotar treinamento físico no grupo controle, pois estudos prévios documentaram que o uso da eritropoetina associado ao treinamento físico melhorou a tolerância ao exercício, aumentou o $VO_2\max$ e reduziu a fadiga^{92,93}. Dessa maneira, pode-se especular que a resistência à eritropoetina diminuiu com o treinamento físico nos pacientes do corrente trabalho. Em pacientes com DRC em tratamento hemodialítico a creatinina não reflete a função renal e sim o aumento da massa muscular e, segundo estudo anterior, esse dado correlaciona-se com a diminuição da mortalidade nessa população⁹⁴.

No corrente estudo os pacientes do GC aumentaram os níveis de hemoglobina e creatinina, mas não elevaram o consumo máximo de oxigênio. Uma possível explicação para esse dado seria que esses indivíduos realizaram espontaneamente apenas algum tipo de exercício resistido. Essa observação está de acordo com estudos anteriores que demonstraram que isoladamente o treinamento de força melhora a sensibilidade à eritropoetina e aumenta a massa muscular, área de secção transversa do músculo e a força muscular e com isso a creatinina^{95,96}. Contudo o treinamento de força isoladamente não tem a potencialidade de aumentar o VO₂max.

Por outro lado, pode-se especular, tendo em vista que os pacientes em tratamento conservador melhoraram suas alterações cardiovasculares frente ao treinamento físico, que esses pacientes possuem menor grau de uremia quando comparados a indivíduos em hemodiálise e essa intervenção mais precoce teve um impacto melhor.

Outra provável explicação para o menor rendimento físico dos pacientes em hemodiálise seria a miopatia urêmica, que atinge cerca de 50% dos indivíduos dialíticos. Ela é caracterizada por anormalidades da estrutura muscular que diminuem a força e resistência muscular, limitando a realização dos exercícios e aumentando a fadigabilidade. Essa síndrome geralmente aparece quando a filtração glomerular cai abaixo de 25 ml/minuto e a sua progressão é paralela com o declínio da função renal⁹⁷. Ou seja, pode-se especular que em estágios iniciais da doença renal os resultados do treinamento físico aparecem com uma intensidade maior e em um tempo menor. Talvez, se no corrente trabalho, fosse estendida a duração do protocolo (tiveram a mesma duração), os resultados apareceriam.

Mustata e colaboradores⁴⁷ realizaram protocolo de treinamento aeróbico durante a hemodiálise e diminuíram a rigidez arterial na sua população, contudo o autor usou somente o índice de amplificação para mensurar essa variável e sabe-se que o padrão-ouro é a VOP carótido-femoral. Em outro estudo do mesmo autor, após realizar protocolo de treinamento de um ano de duração, houve um aumento do consumo máximo de oxigênio, bem como diminuição da

rigidez arterial⁵⁰. Todavia, o método de avaliação da complacência arterial foi o mesmo do estudo anterior.

No presente trabalho, o exercício físico durante a hemodiálise não reduziu os parâmetros de rigidez arterial nos pacientes estudados. Talvez modificações no endotélio vascular demandem maior tempo de treinamento, ou com protocolos que, além do exercício aeróbico, também sejam incluídos exercícios de resistência, visto que os pacientes do tratamento conservador apresentaram diminuição da VOP e realizaram paralelamente ao exercício aeróbico também o treino de força.

De acordo com revisão feita por Bronas⁹⁸, a realização de atividade física possui efeito cardioprotetor em pacientes hemodialíticos, uma vez que melhora a complacência arterial, o controle autonômico e a função sistólica do ventrículo esquerdo. Em seu trabalho, o autor cita que esse efeito é proveniente da diminuição da inflamação sistêmica, estresse oxidativo e dos níveis pressóricos. Acredita-se que esse benefício seja advindo da maior produção de óxido nítrico⁹⁹.

Quando todos os indivíduos foram agrupados para realizar a análise *post hoc*, ambos os grupos apresentaram diminuição tanto da massa ventricular esquerda, quanto do índice de massa do ventrículo esquerdo. Contudo, essa diferença foi mais acentuada no grupo que apresentou aumento do consumo máximo de oxigênio. Esse dado corrobora a idéia de que o treinamento físico seja benéfico para os doentes renais crônicos de maneira geral e é compatível com a ideia de que o resultado neutro nos pacientes de hemodiálise tenha se dado por “contaminação” de tratamento entre os grupos.

Ainda, em análise *post-hoc*, verificou-se no corrente trabalho que o VO₂max correlacionou-se negativamente com a velocidade da onda de pulso em pacientes com DRC, ou seja, indivíduos com maior capacidade aeróbica possuíam menor rigidez arterial quando comparados a pacientes com menor consumo máximo de oxigênio independente da realização do treinamento físico. Pode-se especular que os indivíduos que, naturalmente possuam maiores níveis de VO₂max também tem uma menor VOP.

Bonapace e colaboradores¹⁰⁰ avaliaram a VOP em pacientes com cardiomiopatia dilatada e encontraram que quanto mais rígida a aorta desses

pacientes, menor era sua tolerância ao exercício. Da mesma maneira, Binder e colaboradores¹⁰¹ investigaram a associação entre o IA e o condicionamento cardiorrespiratório de indivíduos sem doença coronariana e concluíram que o IA aumentado associava-se a menor condicionamento.

Essas associações podem significar que um aumento da $VO_2\text{max}$ poderia levar um tempo muito maior do que o tempo de treinamento desse trabalho para ter efeito sobre a rigidez arterial, uma vez que o $VO_2\text{max}$ espontâneo cronicamente maior estaria já atuante há tempo indeterminável, porém fatalmente maior que quatro meses.

Limitações e Pontos Fortes

Algumas limitações devem ser reconhecidas neste trabalho. O número de sujeitos avaliados constitui uma limitação, contudo, esse número foi suficiente para detectar algumas diferenças estatisticamente significantes. Outras diferenças poderiam surgir com um número maior de participantes. Contudo, outros estudos unicêntricos apresentam número de pacientes estudados semelhantes aos apresentados no corrente trabalho. Outra limitação a ser mencionada é que o VO_2 máximo não foi medido de maneira direta, com a análise de gases, mas estimado em teste ergométrico padronizado. Por outro lado, esta estimativa é validada em relação à medida direta. Ainda, parece que o grupo controle da hemodiálise foi influenciado a realizar algum tipo de atividade física adicional não prescrita, o que poderia ser a causa do aumento da hemoglobina e creatinina. Quanto aos pontos fortes podemos citar o fato de tratar-se de estudo controlado e randomizado. É notória a escassez desses estudos em treinamento físico de maneira geral e particularmente entre os renais crônicos. Outro ponto forte foi a avaliação em separado de pacientes em diálise e em tratamento conservador o que pode diferenciar os efeitos de intervenções fisioterápicas cardiovasculares em diferentes graus de uremia.

Sumário de Resultados

Nos pacientes em hemodiálise, não houve aumento do $VO_2\text{max}$ em nenhum dos grupos. Os parâmetros de rigidez arterial não se alteraram com o treinamento físico. A morfologia cardíaca melhorou em ambos os grupos, assim como a hemoglobina e a creatinina. O que conota que talvez o grupo controle tenha sido influenciado pelo protocolo, uma vez que estavam no mesmo ambiente (sala de hemodiálise) e talvez tenham realizado espontaneamente algum tipo de exercício resistido.

Nos pacientes de tratamento conservador, portanto em fase mais precoce da uremia houve melhor resposta ao treinamento físico. O $VO_2\text{max}$ aumentou no grupo tratado, a VOP e a PADc melhoraram no grupo tratado, bem, como a morfologia cardíaca, espessura de carótida e proteína C reativa.

Análise *post hoc* realizada para verificar se a eventual melhora de parâmetros cardiovasculares pudesse estar condicionado à melhora da capacidade aeróbica, evidenciou uma melhora discreta na morfologia cardíaca dos pacientes que melhoraram a $VO_2\text{max}$.

Considerando-se o conjunto de avaliações, houve uma correlação entre capacidade aeróbica e a velocidade de onda de pulso de maneira que a maior velocidade de onda de pulso associou-se a menores valores de $VO_2\text{max}$.

CONCLUSÃO

Com a realização do presente trabalho pôde-se concluir que o protocolo de treinamento físico proposto, em pacientes portadores de doença renal crônica, foi eficaz na diminuição da velocidade da onda de pulso e melhora da proteína-C reativa apenas em pacientes em tratamento conservador. E, quando analisados os dados dos pacientes com aumento da capacidade aeróbica, essa variável demonstrou ser associada à evolução do índice de massa ventricular, em pacientes com doença renal crônica em ambos os métodos de tratamento. Outros estudos com número maior de pacientes, preferencialmente multicêntricos precisam ser realizados para a confirmação desses achados.

REFERÊNCIAS

1. "KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease," *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 49, no. 2, supplement 2, pp. S12-S154, 2007, 10.1053/j.ajkd.2006.12.005.
2. C. A. Johnson, A. S. Levey, J. Coresh, A. Levin, J. Lau, and G. Eknoyan, "Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: part I. Definition, disease stages, evaluation, treatment, and risk factors," *American Family Physician*, vol. 70, no. 5, pp. 869-876, 2004.
3. KIDNEY DISEASE OUTCOMES QUALITY INITIATIVE (K/DOQI) - Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39 (2 Suppl 1): 43-75.
4. Coelho DM, Castro AM, Tavares HA. Efeitos de um programa de exercícios físicos no condicionamento de pacientes em hemodiálise. *J Bras Nefrol* 2006;28:121-7.
5. Censo SBN 2008 [homepage da internet]. Disponível em: <http://www.sbn.org.br/index.php?censos>. Acessado em 28/01/2011.
6. Andrade LGM, Gabriel DP, Martin LC, Cruz AP, Balbi AL, Caramori JT, Barreti P. Sobrevida em hemodiálise no hospital das clínicas da faculdade de medicina de Botucatu UNESP: comparação entre a primeira e a segunda metade da década de 90. *J BrasNefrol* 2005; 27:1-7.
7. Meisinger C, Doring A, Lowel H: Chronic kidney disease and risk of incident myocardial infarction and all cause and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women from the general population. *Eur Heart J* 2006;27:1245-1250.
8. O'Rourke MF, Yaginuma T, Avolio AP: Physiological and pathophysiological implications of ventricular/vascular coupling. *Ann Biomed Eng* 1984;12:119-134.

9. Ritz E, Zeier M, Schneider P, Jones E: Cardiovascular mortality of patients with polycystic kidney disease on dialysis: Is there a lesson to learn? *Nephron* 1994;66:125-128.
10. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H (2003) Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 107:2864-2869.
11. Safar ME, Blacher J, Pannier B (2002) Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 39:735-738.
12. Savage MT, Ferro CJ, Pinder SJ et al (2002) Reproducibility of derived central arterial wave forms in patients with chronic renal failure. *Clinical Science* 103:59-65.
13. Tillin T, Chambers J, Malik I (2007) Measurement of pulse wave velocity: site matters. *J Hypertens* 25:383-389.
14. Covic A, Goldsmith DJA, Panaghiu L (2000) Analysis of the effect of hemodialysis on peripheral and central arterial pressure waveforms. *Kidney Int* 57:2634-2643.
15. Ferro CJ, Savage T, Pinder SJ et al (2002) Central aortic pressure augmentation in stable transplant recipients. *Kidney Int*; 62:166-171.
16. Mitchell GF, Hwang S, Vasan RS et al (2010) Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham heart study. *Circulation* 121:505-511.
17. Devereux RB, Reichek N: Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-618.
18. Edwards NC, Ferro CJ, Townend JN, Steeds RP: Aortic distensibility and arterial-ventricular coupling in early chronic kidney disease: A pattern resembling heart failure with preserved ejection fraction. *Heart* 2008;94:1038-1043.

19. Piper HM, Kasseckert SA, Schluter KD, Abdallah Y: [pathophysiology of myocardial reperfusion injury]. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133:586-590.
20. Wang JJ, O'Brien OB, Shrive NV et al (2003) Time-domain representation of ventricular-arterial coupling as a windkessel and wave system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284:1358-1368
21. M. Temmar, S. Liabeuf, C. Renard et al., "Pulse wave velocity and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease," *Journal of Hypertension*, vol. 28, no. 1, pp. 163-169, 2010.
22. T. Shoji, K. Maekawa, M. Emoto et al., "Arterial stiffness predicts cardiovascular death independent of arterial thickness in a cohort of hemodialysis patients," *Atherosclerosis*, vol. 210, no. 1, pp. 145-149, 2010
23. Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM: Cardiovascular disease in the dialysis population: Prognostic significance of arterial disorders. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:105-110.
24. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension(ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105- 87.
25. Franklin SS, Gustin WT, Wong ND et al (1997) Hemodynamic patterns of age related changes in blood pressure. The Framingham heart study. *Circulation* 96:308-315.
26. Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS: Arterial-ventricular coupling: Mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. *J Appl Physiol* 2008;105:1342-1351.
27. Kass DA: Ventricular arterial stiffening: Integrating the pathophysiology. *Hypertension* 2005;46:185-193.

28. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus documentation arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27:2588-605.
29. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's Blood Flow in Arteries. London: Arnold, 2005.
30. Toprak A, Reddy J, Chen W, Srinivasan S, Berenson G. Relation of pulse pressure and arterial stiffness to concentric left ventricular hypertrophy in young men (from the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 2009;103:978-84
31. Watanabe H, Ohtsuka S, Kakihana M, Sugishita Y. Coronary circulation in dogs with an experimental decrease in aortic compliance. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1497-506.
32. Ikonomidis I, Lekakis J, Papadopoulos C, et al. Incremental value of pulse wave velocity in the determination of coronary microcirculatory dysfunction in never-treated patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2008;21:806 -13.
33. Little WC, Pu M: Left ventricular-arterial coupling. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1246-1248.
34. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'Establishing normal and reference values'. *Eur Heart J* 2010;31:2338-2350.
35. Wong RC, Dumont CA, Austin BA, Kwon DH, Flamm SD, Thomas JD, Starling RC, Desai MY: Relation of ventricular-vascular coupling to exercise capacity in ischemic cardiomyopathy: A cardiac multi-modality imaging study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010;26:151-159.
36. B. A. Kingwell, "Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease," *The FASEB Journal*, vol. 14, no. 12, pp. 1685-1696, 2000.

37. Y. Higashi and M. Yoshizumi, "Exercise and endothelial function: role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients," *Pharmacology and Therapeutics*, vol. 102, no. 1, pp. 87-96, 2004.
38. G. Kojda and R. Hambrecht, "Molecular mechanisms of vascular adaptations to exercise: physical activity as an effective antioxidant therapy?" *Cardiovascular Research*, vol. 67, no. 2, pp. 187-197, 2005.
39. Painter P, Ward K, Nelson RD: Self-reported physical activity in patients with end stage renal disease. *Nephrol Nurs J* 2011;38:139-147; quiz 148
40. Painter P: Determinants of exercise capacity in ckd patients treated with hemodialysis. *Adv Chronic kidney Dis* 2009;16:437-448.
41. Corra U, Mezzani A, Bosimini E, Giannuzzi P: Prognostic value of time-related changes of cardiopulmonary exercise testing indices in stable chronic heart failure: a pragmatic and operative scheme. *Eur J Cardio vasc Prev Rehabil* 13:186-192, 2006
42. Kosmadakis GC, Zeferos N. Physical exercise in dialysis patients. *Int J Artifical Organs* 2007;30:429-34.
43. Adams G, Valziri ND. Skeletal muscle dysfunction in chronic renal failure: Effect of exercise. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:783-91.
44. Sakkas GK, Sargeant AJ, Mercer TH et al (2003) Changes in muscle morphology in dialysis patients after 6 months of aerobic exercise training. *Nephrol Dial Transplant* 18:1854-1861.
45. Ham ECH, Kooman JP, Schols AMWJ (2007) The functional, metabolic, and anabolic responses to exercise training in renal transplant and hemodialysis patients. *Transplantation* 83:1059-1068.
46. Sietsema KE, Amato A, Adler SG, Brass EP. Exercise capacity as a predictor of survival among ambulatory patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2004; 65: 719-24

47. Mustata S, Chan C, Lai V et al (2004) Impact of an exercise program on arterial stiffness and insulin resistance in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 15:2713-2718.
48. Toussaint ND, Polkinghorne KR, Kerr PG (2008). Impact of intradialytic exercise on arterial compliance and B-type natriuretic peptide levels in hemodialysis patients. *Hemodialysis International* 212: 254-263
49. Nakamura M, Yamabe H, Kitajima M, Kudo U, Urushizaka M, Tomisawa T, et al. Physical Activity levels of patients undergoing hemodialysis. *Dialysis Transplant*. 2010;39 (9): 386-90.
50. Mustata S, Groeneveld S, Davidson W, Ford G, Kiland K, Manns B. Effects of exercise training on physical impairment, arterial stiffness and health-related quality of life in patients with chronic kidney disease: a pilot study. *Int Urol Nephrol*. 2011; 43: 1133-41
51. Kouidi E: Central and peripheral adaptations to physical training in patients with end-stage renal disease. *Sports Med* 31:651-665, 2001
52. Painter P: Exercise in chronic disease: Physiological research needed. *Exerc Sport Sci Rev* 36:83-90, 2008
53. Deligiannis A: Exercise rehabilitation and skeletal muscle benefits in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 61: S46-S50, 2004 (suppl1)
54. Painter P. Physical functioning in end-stage renal disease patients: Update 2005. *Hemodial Int*. 2005; 9: 218-35.
55. Hiraki K, Yasuda T, Hotta C et al. Decreased physical function in pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17 (2): 1-7.
56. Roshanravan B, Robinson-Cohen C, Patel KV et al. Association between Physical performance and all-cause mortality in CKD. *J Am Soc. Nephrol* 2013; 24: 822-30.

57. Konstantinidou E, Koukouvou G, Kouidi E, Deligiannis A, Tourkantonis A: Exercise training in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: Comparison of three rehabilitation programs. *J Rehabil Med* 34:40-45, 2002
58. Cheema BS, Singh MA: Exercise training in patients receiving maintenance hemodialysis: A systematic review of clinical trials. *Am J Nephrol* 25:352-364, 2005
59. Johansen KL: Exercise in the end-stage renal disease population. *J Am Soc Nephrol* 18:1845-1854, 2007
60. Barros Neto TL, Tebexreni AS, Tambeiro VL. Aplicações práticas da ergoespirometria no atleta. *Rev Soc Cardiol.* 2001; 11(3):695-705.
61. Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database (Syst Rev.* 2011; 5(10): CD003236.
62. Bruce RA, Kusumi F, Hosner D (1973) Maximal oxygen intake and normographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *American Heart Journal* 85: 546-562.
63. Smith AC, Burton JO. Exercise in kidney disease and diabetes: Time for action. *J. Ren. Care* 2012; 38 (Suppl 1): 52-8.
64. KDIGO. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Int. Soc. Nephrol.* 2013; 3: 1-163.
65. K/DOQI. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 45 (4 Suppl 3): S1-153.
66. Cheema BSB, O'Sullivan AJ, Chan M, et al. Progressive resistance training during hemodialysis: rationale and method of a randomized-controlled trial. *Hemodialysis International* 2006;10:303-10.
67. 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. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1594-1601.

68. Touboul PJ, Hennerici MG, Mears S (2007). Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006): An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 23:75-80.
69. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi P, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.
70. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000;35:117-31.
71. Briet M, Pierre B, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int* 2012;82(4):388-400.
72. Takashima N, Turin TC, Matsui K, et al. The relationship of brachial-ankle pulse wave velocity to future cardiovascular disease events in general Japanese population: the Takashima study. *J Hum Hypertens* 2014;28:323-7.
73. Ohishi M, Tataru Y, Ito N, et al. The combination of chronic kidney disease and increased arterial stiffness is a predictor of stroke and cardiovascular disease in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2011;34:1209-15.
74. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Eng J Med* 2002;346(11):793-801.
75. O'Hare AM, Tawney K, Bacchetti P, Johansen KL. Decreased survival among sedentary patient undergoing dialysis: results from Dialysis morbidity and mortality study wave 2. *Am J Kidney Dis* 2003;41(2):447-54.
76. Rauramaa R, Halonen P, Vaisanen SB, et al. Effects of aerobic physical exercise on inflammation and atherosclerosis in men: the DNASCO Study: a six years randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;140(12):1007-14.

77. Boyce ML, Robergs RA, Avasthi OS, et al. Exercise training by individuals with predialysis renal failure: Cardiorespiratory endurance, hypertension, and renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;30:180-92.
78. Headley S, Germain M, Milch C, et al. Exercise training improves HR responses and VO_{2peak} in predialysis kidney patients. *Med Science Sports Exerc* 2012;44:2392-9.
79. Kosmadakis GC, John SG, Clapp EL, et al. Benefits of regular walking exercise in advanced pre-dialysis chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:997-1004.
80. Bohm J, Monteiro MB, Thomé FS. Efeitos do exercício aeróbico durante a hemodiálise em pacientes com doença renal crônica: uma revisão da literatura. *J Bras Nefrol* 2012;34(2):189-94.
81. Greenwood SA, Koufaki P, Mercer TH, et al. Effect of exercise training on estimated GFR, vascular health, and cardiorespiratory fitness in patients with CKD: a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2015;65(3):425-34.
82. Van Craenenbroeck AH, Van Craenenbroeck EM, Van Ackeren K, et al. Effect of moderate aerobic exercise training on endothelial function and arterial stiffness in CKD stages 3-4: A randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2015;66(2):285-96.
83. Headley S, Germain, Wood R et al. Short term aerobic exercise and vascular function in CKD stage 3: a randomized controlled trial. *Am J Kid Dis* 2014;64(2):222-9.
84. Kato A, Takita T, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida A. Impact of carotid atherosclerosis on long-term mortality in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003;64; 1472-9.
85. Benedetto FA, Mallaci F, Tripepi G, Zoccali C. Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12: 2458-64.

86. Shoji T, Maekawa K, Emoto M, et AL. Arterial stiffness predicts cardiovascular death independent of arterial thickness in a cohort of hemodialysis patients. *Atherosclerosis* 2010;210:145-149.
87. Chen KC, Hsieh CL, Peng CC, Peng RY. Exercise rescue chronic kidney disease by attenuating cardiac hypertrophy through the cardiotrophin-1->LIFR/gp 130 ->JAK/STAT3 pathway. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21(4):507-20.
88. Silva LR, Silva KAS Rampaso RR, et al. Exercise Attenuates Renal Dysfunction with Preservation of Myocardial Function in Chronic Kidney Disease. *PLOS ONE* 2013;8(2):553-63.
89. Meuwese CI, Snaedal S, Halbesma N, et AL. Trimestral variations of C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α are similarly associated with survival in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2011;26(4):1313-8.
90. Ortega O, Rodriguez I Gallar P, ET AL. Significance of high C-reactive protein levels in pré-dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2002;17(6):1005-9.
91. Shiraishi FG, Belik FS, Silva VRO, et al. Inflammation, diabetes and chronic kidney disease: role of aerobic capacity. *Experimental Diabetes Research* , volume 2012, Article ID 750286, 6 pages.
92. Painter P, Moore G, Carlson L, Paul S, Myll J, Phillips W, et al. Effects of exercise training plus normalization of hematocrit on exercise capacity and health-related quality of life. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2):257-65.
93. DePaul V, Moreland J, Eager T, Clase CM. The effectiveness of aerobic and muscle strength training in patients receiving hemodialysis and EPO: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(6):1219-29.
94. Kopple JD, Massry SG. *Cuidados nutricionais das doenças renais.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

95. Chemma BS, Chan D, Fahey P, Atalantis E. Effect of progressive resistance training on measures of skeletal muscle hypertrophy, muscular strength and health-related quality of life in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2014;44(8):1125-38.
96. Watson EL, Greening NJ, Viana JL, et al. Progressive resistance training in CKD: A feasibility study. *Am J Kidney Dis* 2014. doi:10.1053/j.ajkd.2014.10.019.
97. Bhadauria D, Agarwal N. Uremic Myopathy. *Nephrology* 2012;1:279-83.
98. Bronas UG. Exercise training and reduction of cardiovascular disease risk factors in patients with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009;16(6):449-58.
99. Hambrecht R, Adams V, Erbs S, et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2003;107:3152-8.
100. Bonapace S, Rossi A, Cicoira M et al. Aortic distensibility independently affects exercise tolerance in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2003;107:1603-1608.
101. Binder J, Bailey KR, Seward JB et al (2006) Aortic augmentation index is inversely associated with cardiorespiratory fitness in men without known coronary heart disease. *Am J Hypertens* 2006;19: 1019-1024.

ANEXOS

Anexo 1



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 03 de dezembro de 2012

Of. 597/2012

Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Roberto Jorge da Silva Franco
Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezado Dr. Franco,

De ordem do Senhor Coordenador, informo que o Projeto de Pesquisa (Protocolo CEP 4408-2012) "Impacto do treinamento aeróbico sobre a capacidade funcional, rigidez arterial, aldosterona, marcadores de disfunção endotelial e de inflamação em portadores de doença renal crônica em hemodiálise", a ser conduzido por Viviana Rugolo de Oliveira e Silva, orientada por Vossa Senhoria, Co-orientação do Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin, com a colaboração de Barbara Perez Vogt, Fernanda Stringuetta Belik, Flávio Gobbis Shiraishi, João Carlos Hueb e Renato de Souza Gonçalves, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 03/12/2012.

Situação do Projeto: APROVADO. Os pesquisadores deverão apresentar ao CEP ao final da execução do Projeto o "Relatório Final de Atividades".

Atenciosamente,


Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

Anexo 2



**Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu**

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 03 de outubro de 2011.

Of. 445/2011 CEP

Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Roberto Jorge da Silva Franco
Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezado Prof. Franco

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa - (Protocolo CEP 4024-2011) "Influência do treinamento aeróbico intradialítico no fluxo sanguíneo cerebral e o reflexo sobre a função cognitiva e qualidade de vida em pacientes renais crônicos", a ser conduzido por Fernanda Stringuetta Belik, orientada por Vossa Senhoria, Co-orientada pelo Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin, e colaboração de Flávio Gobbis Shiraishi, Gabriel Pereira Braga, João Carlos Hueb, Renato de Souza Gonçalves, Rodrigo Bazan e Viviana Rugolo Oliveira e Silva, recebeu do relator, parecer favorável, aprovado em reunião de 03/10/2011.

Situação do Projeto: **APROVADO** Os pesquisadores deverão apresentar ao CEP ao final da execução do Projeto o "Relatório Final de Atividades".

Atenciosamente,


Alberto Santos Capelluppi
Secretário CEP.

Anexo 3



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.

CEP: 18.618-970

Fone: (14) 3880-1608 / 3880-1609

e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br

kleber@fmb.unesp.br

e-mail coordenadoria: smolina@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 21 de Julho de 2015

OF. 92/2015-CEP

Ilustríssimo Senhor

Prof. Dr. Roberto Jorge da Silva Franco

Departamento de Clínica Médica da

Faculdade de Medicina de Botucatu

Em relação aos Projetos de Pesquisa:

1. (Protocolo CEP 4408-2012) "Impacto do treinamento aeróbico sobre a capacidade funcional, rigidez arterial, aldosterona, marcadores de disfunção endotelial e de inflamação em portadores de doença renal crônica em hemodiálise", conduzido por Viviana Rugolo de Oliveira e Silva, orientada por Vossa Senhoria, coorientada pelo Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin, com a colaboração de Barbara Perez Vogt, Fernanda Stringuetta Belik, Flávio Gobbis Shiraishi, João Carlos Hueb e Renato de Souza Gonçalves, aprovado pelo CEP em 03/12/2012.
2. (Protocolo CEP 4024-2011) "Influência do treinamento aeróbico intradialítico no fluxo sanguíneo cerebral e o reflexo sobre a função cognitiva e qualidade de vida em pacientes renais crônicos", conduzido por Fernanda Stringuetta Belik, orientada por Vossa Senhoria, coorientada pelo Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin, colaboração de Flávio Gobbis Shiraishi, Gabriel Pereira Braga, João Carlos Hueb, Renato de Souza Gonçalves, Rodrigo Bazan e Viviana Rugolo de Oliveira e Silva, aprovado pelo CEP em 03/10/2011.

Informo que os mesmos contam com um Sub-Projeto à saber:

Sub-Projeto I:

Título: Efeito do treinamento físico sobre a rigidez arterial em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise e em tratamento conservador."

Autor: Flávio Gobbis Shiraishi

Orientador: Roberto Jorge da Silva Franco

Co-orientador: Luis Cuadrado Martin

Objetivo Acadêmico: Tese de Doutorado



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.

CEP: 18.618-970

Fone: (14) 3880-1608 / 3880-1609

e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br

kleber@fmb.unesp.br

e-mail coordenadoria: smolina@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

O CEP solicita aos pesquisadores envolvidos, que sejam enviados os respectivos "Relatórios Finais de Atividades Estudo".

O modelo para elaborar o Relatório Final está disponível no site: www.fmb.unesp.br
-> [pesquisa](#) -> [comitê de ética em pesquisa](#) -> [informações](#) -> [documentos](#) - [Relatório Final de Atividades](#)

Atenciosamente,


Prof^a Dr^a Silvana Andréa Molina Lima
Coordenadora do CEP.

Anexo 4



Anexo 5

