

Flávio Gobbis Shiraishi

Associação entre o condicionamento físico e rigidez arterial em pacientes com doença renal crônica

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Fisiopatologia em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Adj. Dr. **Roberto Jorge da Silva Franco**

**Botucatu – SP
2011**

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação
Divisão Técnica de Biblioteca e Documentação - Campus De Botucatu - UNESP
Bibliotecária responsável: *Sulamita Selma Clemente Colnago* – CRB 8/4716

Shiraishi, Flávio Gobbis.

Associação entre o condicionamento físico e rigidez arterial em pacientes com doença renal crônica / Flávio Gobbis Shiraishi. - Botucatu, 2011

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2011

Orientador: Roberto Jorge da Silva Franco

Co-Orientador: Luis Cuadrado Martin

Capes: 40101134

1. Exercícios físicos . 2. Rins - Doenças.

Palavras-chave: Condicionamento físico; Doença renal crônica; Íntima-média; Rigidez arterial

“Eu poderia suportar, embora não sem dor, que tivessem morrido todos os meus amores, mas enlouqueceria se morressem todos os meus amigos”.

Vinícius de Moraes

Dedicatória

Dedicatória

Aos meus pais, *Tomoyuki e Clélia*,

Pelo exemplo de amor, garra e determinação.

Pelo apoio incondicional aos meus estudos. Minha eterna gratidão!

Aos meus irmãos, *Luiz Fernando e Adeline*,

Pela paciência e por todos os sacrifícios nesses anos. Obrigado!

À minha namorada, *Francieli*,

Que com paciência, amor e carinho me ajudou a terminar esse trabalho.

E, a toda *Sua Família*, que me acolheu e incentivou todo tempo.

Agradecimentos

Agradecimentos

Ao *Prof.Dr. Roberto Jorge da Silva Franco* e ao *Prof.Dr. Luís Cuadrado Martin*, meus amigos e orientadores. Por todos os conhecimentos divididos, pelo incentivo e confiança em mim depositados. Meu eterno respeito e consideração!

Ao *Prof.Dr. João Carlos Hueb*, ao *Prof.Dr. Renato de Souza Gonçalves* e à *Fisioterapeuta Fernanda Stringuetta*, pela ajuda fundamental na coleta dos dados e apoio constante.

À *Prof.Dra. Jacqueline Teixeira Caramori*, *Prof.Dr. Pasqual Barreti* e *Prof.Dr. João Henrique Castro*, responsáveis pela diálise durante a realização deste trabalho, pela colaboração inestimável.

A todos os enfermeiros e funcionários da diálise pela ajuda e cuidado com os pacientes. Aos funcionários administrativos: *Fábio Paganini* e *Alexandre dos Santos* pela ajuda na coleta dos dados.

Aos funcionários da secretaria da Clínica Médica: *Mário Augusto Dalllaqua*, *Laura Andrade Câmara*, *Bruno José Fajiolli*, *Renato Borges Pereira*, *Elisângela Aparecida da Silva Pisan* e *Alexandre Luís Loureiro*, por toda a colaboração para a realização deste trabalho.

À *Aline Roberta Danaga*, pelo empurrão inicial e por toda ajuda a mim dedicada.

A todos os pacientes que participaram do estudo, sem eles nada seria possível.

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

Sumário

Sumário

I.	Resumo	
II.	Abstract	
III.	Introdução	01
IV.	Objetivos	06
V.	Materiais e Métodos	08
VI.	Resultados	14
VII.	Discussão.....	25
VIII.	Conclusões.....	31
X.	Referências Bibliográficas	33
XI.	Anexos.....	39

Os dados originais (brutos) deste trabalho encontram-se em disco compacto, na 2ª contracapa deste volume.

Lista de Tabelas

Lista de Tabelas

Tabela 1. Variáveis clínicas entre os grupos divididos de acordo com a mediana do VO ₂ máximo estimado.....	16
Tabela 2. Dados laboratoriais dos grupos.....	17
Tabela 3. Regressão Linear Múltipla: índice de amplificação com variável dependente.....	23
Tabela 4. Regressão Linear múltipla: velocidade de onda de pulso como variável dependente.....	24

Lista de Figuras

Lista de Figuras

Figura 1. Valores médios do VO_2 máximo dos grupos I e II.....	15
Figura 2. Valores médios da velocidade da onda de pulso dos grupos I e II.....	17
Figura 3. Valores médios do índice de amplificação dos grupos I e II.....	18
Figura 4. Valores médios da massa gorda dos grupos I e II.....	18
Figura 5. Valores médios da proteína C-reativa dos grupos I e II.....	19
Figura 6. Valores médios da hemoglobina dos grupos I e II.....	19
Figura 7. Valores médios de albumina dos grupos I e II.....	20
Figura 8. Correlação entre velocidade da onda de pulso e o VO_2 máximo.....	21
Figura 9. Correlação entre o índice de amplificação e o VO_2 máximo.....	21
Figura 10. Correlação entre a velocidade da onda de pulso e a proteína C-reativa.....	22
Figura 11. Correlação entre o índice de amplificação e a proteína C-reativa.....	22
Figura 12. Correlação entre o VO_2 máximo e a proteína C-reativa.....	23

Lista de Abreviaturas

DRC – Doença renal crônica

PAC – Pressão arterial central

VOP – Velocidade da onda de pulso

Aix – Índice de amplificação

HD – Hemodiálise

CV – Cardiovasculares

KtV – Clearance fracional de uréia

IMC – Índice de massa corporal

PCR – Proteína C-reativa

RA – Rigidez arterial

PA – Pressão arterial

PP – Pressão de pulso

ECIM – Espessura da camada íntima-média

PTH – Hormônio da paratireóide

Resumo
Resumo

Pacientes com doença renal crônica usualmente apresentam intolerância ao exercício e aumento de rigidez arterial. O objetivo desse estudo foi avaliar a associação entre o condicionamento físico e a pressão arterial central, espessura da camada íntima-média de carótida e rigidez arterial em pacientes com doença renal crônica, além de analisar a interação desses fatores com as variáveis clínicas e laboratoriais. Foi avaliada a pressão arterial central, velocidade de onda de pulso e índice de amplificação de 22 pacientes utilizando o aparelho Sphygmocor. Também foi determinada a espessura da camada íntima-média de carótida por meio da ultrasonografia. O condicionamento físico foi avaliado pela medida do VO2 máximo, estimado por ergometria utilizando o protocolo de Bruce. De acordo com o VO2 máximo, 2 grupos de pacientes foram obtidos. Grupo I (GI) com valores abaixo da mediana e Grupo II (GII) com valores acima. O GI apresentou diferenças estatísticas com relação à velocidade da onda de pulso e do índice de amplificação, configurando maior rigidez arterial. Os valores de massa gorda, proteína C-reativa, hemoglobina e albumina foram estatisticamente diferentes entre os grupos. A massa gorda e proteína C-reativa foram maiores no GI do que no GII. A hemoglobina e albumina, ao contrário, foram maiores no GII do que no GI. A espessura da camada íntima-média de carótida e a pressão arterial central foram similares entre os grupos. Melhor condicionamento físico foi associado com menor rigidez arterial em pacientes com doença renal crônica

Palavras-chave: rigidez aórtica, rigidez arterial, doença renal crônica, condicionamento físico, íntima-média.

Abstract
Abstract

Chronic kidney disease patients usually presents exercise intolerance and increased arterial stiffness. The aim of this study was to evaluate the association between physical fitness and the degree of arterial stiffness in chronic kidney disease patients, as well to analyze its relation with clinical variables. Twenty-two patients were evaluated by central blood pressure, pulse wave velocity and augmentation index using Sphygmocor device. Carotid intima-media wall thickness was assessed by ultrasonography and fitness performance estimated by VO_2 max using Bruce protocol treadmill test. Patients were distributed in two groups according to the median value obtained for VO_2 max: Group 1 (GI) with VO_2 max below the median and Group 2 (GII) with values above the median. The GI presented significant increase of pulse wave velocity and augmentation index configuring higher arterial stiffness for this group. Other clinical variables as fat mass, C-reactive protein, were higher in GI and hemoglobin and albumin, on the contrary, were higher in GII. Carotid intima-media wall thickness and central blood pressure were similar in both groups. Better fitness was associated with lower arterial stiffness in CKD patients.

Key words: aortic rigidity, arterial stiffness, chronic kidney disease, fitness, intima-media thickness.

Introdução

Introdução

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada por perdas lentas, progressivas e irreversíveis das funções renais [1], e é um dos principais problemas de saúde no mundo, sendo importante causa de morbidade e mortalidade. Sua prevalência aumenta com a idade e cerca de 17% dos indivíduos com mais de 60 anos apresentam essa doença [2]. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da IRC incluem: história familiar de doença renal crônica, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes.

Geralmente, na fase mais avançada dessa doença, ocorrem alterações em quase todos os sistemas do corpo: nervoso (encefalopatia, disfunção autonômica, alterações psíquicas), cardiovascular (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 musculoesquelético (miopatias, hipotrofias musculares, artropatias por cristais de amilóide, osteomalácia) [3].

Pacientes em hemodiálise (HD) usualmente manifestam sintomas de intolerância ao exercício, apresentam fraqueza muscular e outros sinais de fadiga, são menos ativos e exibem atrofia muscular significativa quando comparados a indivíduos normais sedentários [4].

O condicionamento físico dos pacientes com DRC é reduzido devido a diversos fatores como: anemia, disfunção cardíaca, miopatias, depressão e inatividade física. A atrofia muscular presente nesses pacientes é causada principalmente pela uremia, que pode atingir o músculo de duas formas: provocando degeneração axonal que leva a uma desmielinização segmentar ou alterando diretamente as estruturas e funções musculares. Ambos os processos diminuem a capacidade física e a força muscular dos doentes renais [5]. Porém, após programa de treinamento, pacientes com DRC melhoram substancialmente a força, potência e resistência muscular, capacidade ao exercício e testes de função física [6]. Outros estudos têm relatado que o treinamento melhora a qualidade de vida, o consumo máximo de oxigênio (VO_2 max), a massa muscular, a densidade capilar muscular, a velocidade de condução nervosa, e diminuem a pressão arterial (PA) [3,6-8].

Apesar dos avanços tecnológicos em todas as modalidades dialíticas, a mortalidade nessa população continua elevada. Após o início do tratamento dialítico, considerando-se que a mortalidade em diálise no Brasil foi de 15,2% no ano de 2008

é possível projetar-se que a expectativa de vida desses pacientes é de aproximadamente 50% em cinco anos [9]. A melhora nesse aspecto não tem sido obtida desde os primórdios da hemodiálise [10].

As doenças cardiovasculares (CV) são as principais causas de morbidade e mortalidade nessa população, já que mais de 50% do total de mortes que ocorrem nos doentes renais são por eventos CV. Isto pode estar associado ao remodelamento do sistema cardiovascular, como hipertrofia ventricular esquerda, dilatação e hipertrofia de grandes artérias, bem como lesões ateroscleróticas oclusivas [9,10]. De fato, esse sistema sofre com a aceleração do processo de aterosclerose associado à inflamação sistêmica. Além disso, comorbidades como diabetes, dislipidemia e hipertensão arterial também contribuem de maneira direta para esse aumento da mortalidade [11].

A HAS é um importante fator de risco para complicações CV, sendo comum em pacientes que realizam HD. Seu controle e avaliação de seu potencial de risco, através da mensuração da pressão sistólica no período interdialítico, podem prever de maneira mais fidedigna tanto lesões de órgãos-alvo [12] como desfechos clínicos [13].

Embora as pressões arteriais sistólica e diastólica sejam os principais parâmetros hemodinâmicos para a avaliação da PA, a pressão de pulso (PP) também tem sido considerada fator importante de risco CV. Ela é mais adequada que a pressão arterial sistólica e a diastólica 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 [14,15], que é um potente preditor de risco CV [16]. A velocidade de onda de pulso (VOP) da aorta, pressão arterial central (PAC) e o índice de amplificação (Aix) são indicadores mais específicos de rigidez arterial (RA) e recentemente foram reconhecidos como preditores de desfechos CV na população geral [17,18] e na DRC [16,19].

Uma árvore arterial complacente assegura que os órgãos e tecidos recebam fluxo sanguíneo constante, sem exposição a picos da pressão sistólica ou quedas abruptas da pressão diastólica. Com o aumento da RA, as artérias são menos capazes de acomodar o fluxo sanguíneo ejetado, elevando a pressão sistólica e de pulso. Uma condição a ser considerada, é que com o aumento da RA, há aumento da velocidade da onda de pulso 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 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 PA sistólica 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 PA sistólica, eleva a diastólica e melhora o fluxo sanguíneo coronariano [20].

Outra condição importante é a complacência das grandes artérias em exercerem um efeito de amortecimento, evitando a transmissão rápida da onda de pulso para órgãos como coração, cérebro e rins. Caso contrário, esses órgãos ficariam expostos às altas pressões e flutuações da pressão sistólica, o que resultaria em lesões da sua microvasculatura [21].

O metabolismo anormal de cálcio e fósforo, aumento da água corporal total, ativação dos sistemas renina angiotensina aldosterona e endotelina, aumento dos níveis de fibrinogênio, dislipidemia e tempo de diálise são fatores envolvidos na patogênese do aumento da RA nos doentes renais [19,22]. A interação desses fatores com o condicionamento físico não foi avaliada na literatura.

Assim como a VOP e o Aix, a espessura da camada íntima-média de carótida (ECIM) também é preditora de eventos e mortalidade CV. A avaliação ultrasonográfica permite mensurar a extensão e severidade da aterosclerose, além de ser uma ferramenta não-invasiva, sensível e quantitativa. Segundo estudo realizado por Kato e colaboradores [23], 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 dialíticos [24]. O aumento gradual na ECIM causa uma elevação proporcional no risco cardiovascular em idosos, pacientes com doença cardíaca isquêmica, hipertensão, diabetes ou DRC [25].

Intervenções no estilo de vida raramente são empregadas nos pacientes em diálise e estas teriam a potencialidade de modificar o ominoso cenário exposto acima. Assim o condicionamento físico desses pacientes poderia exercer papel fundamental em seu tratamento [26]. O treinamento físico auxilia no tratamento de diversas desordens metabólicas e CV, desempenhando um papel na melhora da RA modificando a PA, a atividade do sistema nervoso autônomo, estresse oxidativo, disfunção endotelial, diabetes e a dislipidemia [4,6,27,28]. Alguns

estudos têm observado o efeito da reabilitação cardiovascular na DRC [27-30], mas poucos têm avaliado a influência do condicionamento físico na RA, PAC e ECIM nesses pacientes. Ainda, esses estudos não levaram em conta a influência da gordura corporal e das características inerentes à doença renal (anemia, alterações do metabolismo mineral e ósseo, estado inflamatório crônico) que possam interferir nas características estruturais e funcionais das grandes artérias dos renais crônicos. Assim, elaboramos a hipótese de que o melhor condicionamento físico possa ser favorável à melhora das propriedades funcionais e estruturais de grandes vasos, bem como do estado clínico e laboratorial.

Objetivos
Objetivos

Avaliar a associação entre o condicionamento físico e a pressão arterial central, espessura da camada íntima-média de carótida e rigidez arterial em pacientes com doença renal crônica, bem como a interação desses fatores com as 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.

Critérios 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 hipertensão não controlada. Incapacidade de realizar o teste ergométrico ou cujo teste ergométrico foi positivo para isquemia cardíaca também foram critérios de exclusão.

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 transversal, no qual os pacientes realizaram avaliação da complacência arterial por tonometria de aplanção, da espessura da camada íntima-média da carótida por ultrasonografia, mensuração do VO_2 máximo por teste ergométrico em esteira, avaliação de massa gorda e massa magra por bioimpedância, bem como avaliação clínica padronizada do setor de Hemodiálise. Os dados clínicos avaliados foram: idade, índice de massa corporal, tempo de diálise e etiologia da doença renal.

Dados laboratoriais

Foram realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 154/04 republicada em 31/05/2006, a qual exige a coleta dos seguintes exames: potássio, creatinina, clearance de creatinina, glicemia, TGP, bicarbonato, uréia pré e pós diálise, cálcio, fósforo, hematócrito, hemoglobina, sorologia para hepatite B, C e HIV, albumina, proteína C reativa, ferritina, transferrina, ferro sérico, hemoglobina aplicada, hormônio da paratireóide, colesterol, triglicérides, ácido úrico, alumínio sérico e Kt/V. 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 (AtCor Medical, Austrália). 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 velocidade de onda de pulso, índice de amplificação e pressão arterial central.

Espessura da Camada Íntima-Média de Carótida

Foram realizadas na Unidade de Registros Gráficos da Faculdade de Medicina de Botucatu. A ECIM de carótida é a distância entre duas paredes distintas, uma é formada entre a luz do vaso e a camada íntima e a outra 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.

A espessura média e máxima das carótidas comum direita e esquerda foram mensuradas antes da bifurcação das mesmas e com uma medida para a análise de, no mínimo, 10 milímetros. O exame foi realizado por ultrasonografia de acordo com o **Mannheim Carotid Intima-media Consensus** [31], utilizando o aparelho Vivid I (General Electric Company, Milwaukee, USA), com transdutor linear de 7 MHz e software para análise.

Mensuração do consumo máximo de oxigênio (VO₂ max) estimado

Para a estimativa do VO₂ máximo, método utilizado para avaliação da capacidade física natural desses indivíduos, os pacientes foram submetidos a um teste ergométrico utilizando o protocolo de Bruce [32] e as fórmulas utilizadas para o cálculo dessa variável foram: VO₂ max = (tempo X 3.29) + 4.07 para homens e VO₂ max = (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 período interdialítico.

Bioimpedância

O exame de bioimpedância é um método moderno e considerado pela comunidade científica como de alta precisão na avaliação da composição corporal. Ele possibilita medir os percentuais de gordura que estão debaixo da pele e entre os órgãos, massa magra e água corporal. Isso é possível através de dois pares de eletrodos adesivos que são colocados na mão e no pé direito do examinado, que permitem que uma corrente elétrica de baixíssima intensidade e imperceptível passe pelo corpo.

A bioimpedância foi realizada após o término da diálise, usando o aparelho BIA 450 (Biodynamics[®], USA). Antes do início do exame, idade, peso, altura e sexo eram coletados e inseridos na memória do software do aparelho. Com o paciente na posição supina, foram posicionados quatro eletrodos em cada sujeito, dois no dorso na mão direita e dois no dorso do pé direito. Avaliou-se através desse exame a quantidade, em quilogramas, de massa magra e massa gorda de cada paciente. Esse exame é realizado mensalmente em todos os indivíduos em hemodiálise e faz parte da rotina clínica da diálise.

Divisão dos grupos

A capacidade física natural dos indivíduos desse estudo foram avaliados pelo cálculo do VO_2 max através do teste em esteira. Foi realizada de acordo com a mediana do VO_2 max e dois grupos de pacientes foram obtidos. Grupo 1 (GI): formado por pacientes que tiveram o VO_2 max abaixo da mediana e Grupo 2 (GII): formado por pacientes com valores de VO_2 max acima da mediana. Desse modo, o GI foi formado por pacientes com baixa capacidade física natural e o GII daqueles com melhor condicionamento. Os grupos foram comparados considerando-se os dados clínicos e laboratoriais, pressões centrais sistólica, diastólica e de pulso, velocidade de onda de pulso, índice de amplificação e espessura da camada íntima-média das carótidas.

Análise estatística

O número de 15 pacientes é suficiente para detectar uma diferença de 14 % no índice de amplificação, considerando-se desvio padrão de 13,2%, erro beta de 0,2 e erro alfa de 0,05. O número de 20 pacientes é suficiente para detectar uma diferença de 1,3 m/s na velocidade de onda de pulso, considerando-se desvio padrão de 1,4 m/s, erro beta de 0,2 e erro alfa de 0,05.

O teste “t” foi utilizado para comparações entre os grupos e a correlação de Pearson para avaliar as relações entre os dados utilizados. Modelos de regressão múltipla foram realizados para identificar as variáveis independentemente associadas com os índices de rigidez arterial e as variáveis estatisticamente diferentes entre os grupos. Os valores foram expressos em média $\pm$ desvio-padrão e o $p < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Resultados

Foram incluídos 26 pacientes, contudo 4 pacientes foram excluídos do trabalho. Dois por não se adaptarem à esteira, não podendo realizar o teste ergométrico e dois cujos testes ergométricos foram positivos para isquemia cardíaca. Dessa maneira, participaram do estudo 22 pacientes (15 em hemodiálise), 13 do sexo masculino e nove do feminino, com idade média de $51,5 \pm 12,70$ anos. O valor da mediana do VO_2 max utilizado para a divisão dos grupos foi $25,32 \text{ ml/kg/min}$. O GI mostrou valor médio de VO_2 max de $22,4 \pm 3,2 \text{ ml/kg/min}$ e o GII, $35,9 \pm 5,2 \text{ ml/kg/min}$ (Figura 1).

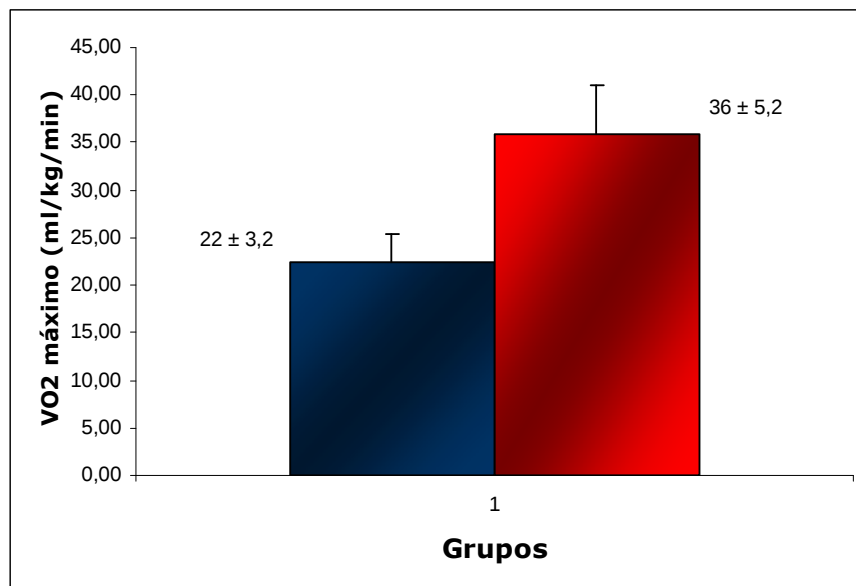


Figura 1. Valores médios do VO_2 max dos grupos I e II. GI (n=12) pior condicionamento físico; GII (n=10) melhor condicionamento físico em vermelho.

Das variáveis clínicas avaliadas (Tabela 1), somente a massa gorda, a velocidade da onda de pulso e o índice de amplificação foram diferentes entre os grupos. A massa gorda encontrada foi $24 \pm 9,6 \text{ Kg}$ no GI e $14 \pm 4,4 \text{ Kg}$ no GII, $p = 0,03$ (Figura 4).

Tabela 1. Variáveis clínicas entre os grupos divididos de acordo com a mediana do VO₂ máximo estimado.

	Grupo 1 (n=12)	Grupo 2 (n=10)	<i>p</i>
Idade (anos)	55 ± 11.2	47 ± 13.7	0.173
IMC (kg/m ²)	26.6 ± 4.51	23.9 ± 2.90	0.114
Massa magra (Kg)	45.5 ± 15.50	46.8±9.73	0.845
Massa gorda (Kg)	23.9 ± 9.36	14.7 ± 4.41	0.034
Tempo de diálise (meses)	52.7 ± 48.47	79.6 ± 66.43	0.384
PA Sistólica (mm Hg)	128.2 ± 20.38	118.5 ± 21.55	0.289
PA Diastólica (mm Hg)	88.8 ± 9.56	82.9 ± 15.44	0.283
PP (mm Hg)	39.4 ± 17.12	35.6 ± 11.41	0.555
VO ₂ máximo (ml/kg/min)	22.4 ± 3.24	35.9 ± 5.24	—
VOP (m/s)	9.0 ± 1.28	7.7 ± 1.23	0.021
Alx (%)	34.4 ± 9.15	20.1 ± 13.37	0.008
ECIM E-m (mm)	0.90 ± 0.154	0.81 ± 0.247	0.417
ECIM E-mx (mm)	1.02 ± 0.180	0.98 ± 0.282	0.749
ECIM D-m (mm)	0.85 ± 0.170	0.75 ± 0.207	0.310

IMC: índice de massa corporal; PP: pressão de pulso; VOP: velocidade de onda de pulso; Alx: índice de amplificação; ECIM E-m: espessura média da camada íntima-média da carótida esquerda; ECIM E-mx: espessura máxima da camada íntima-média da carótida esquerda; ECIM D-m: : espessura média da camada íntima-média da carótida direita; ECIM D-mx: : espessura máxima da camada íntima-média da carótida direita

Melhor condicionamento físico foi associado à menor rigidez arterial. A VOP foi 7,67 ± 1,2 m/s no GII e 9,0 ± 1,3 m/s no GI, *p* = 0.02 (Figura 2). Comparando os valores do Alx, o GII teve 20,1±13,4 % e o GI teve 34,4 ± 9,2 %, *p* = 0.008 (Figura 3). O GI apesar de ter apresentado idade média maior em relação ao grupo GII, essa diferença não foi estatisticamente significativa. O mesmo ocorreu quando analisados os valores da camada íntima-média e pressão arterial central, onde os pacientes do GI apresentaram maiores valores quando comparados aos pacientes do GII.

Os valores PCR, hemoglobina e albumina foram estatisticamente diferentes entre os grupos. A PCR foi 2,7 ± 2,1 mg/L no GII e 12,4 ± 12,0 mg/L no GI, *p* = 0,02 (Figura 5). A hemoglobina foi 13 ± 0,76 g/dl no GII e 11 ± 1,36 g/dl no GI, *p* < 0.001 (Figura 6). A albumina foi 4,2 ± 0,27 g/dl no GII e 3,8 ± 0,51 g/dl no GI, *p* = 0.044 (Figura 7). As demais variáveis como: cálcio, fósforo, PTH, ferritina,

transferrina, saturação de transferrina, creatinina, clearance de creatinina e o Kt/V, foram homogêneas entre os grupos.

Tabela 2. Dados laboratoriais dos grupos.

	Grupo 1 (n=12)	Grupo 2 (n=10)	<i>p</i>
Hemoglobina (g/dl)	11,1 ± 1,36	13,0 ± 0,76	<0,001
Cálcio (mg/dl)	9,2 ± 0,79	9,4 ± 1,02	0,722
Fósforo (mg/dl)	5,6 ± 1,64	4,8 ± 1,14	0,246
PTH (pg/ml)	687 ± 608	455 ± 614	0,385
Albumina (g/dl)	3,8 ± 0,51	4,2 ± 0,27	0,044
Ferro Sérico (mg/dl)	73,4 ± 30,75	86,5 ± 40,35	0,433
Ferritina (g/dl)	710 ± 432,5	646 ± 513,6	0,772
Transferrina (g/dl)	1,9 ± 0,38	1,7 ± 0,58	0,598
Saturação de Transferrina (%)	32 ± 13,1	40 ± 23,6	0,378
PCR (mg/L)	12,4 ± 12,01	2,7 ± 2,11	0,020
Creatinina (mg/dl)	7,0 ± 3,75	8,6 ± 4,86	0,379
Clearance de Creatinina (ml/min)	28,5 ± 12,30	42,7 ± 34,77	0,472
Kt/V	1,5 ± 0,28	1,3 ± 0,13	0,062

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

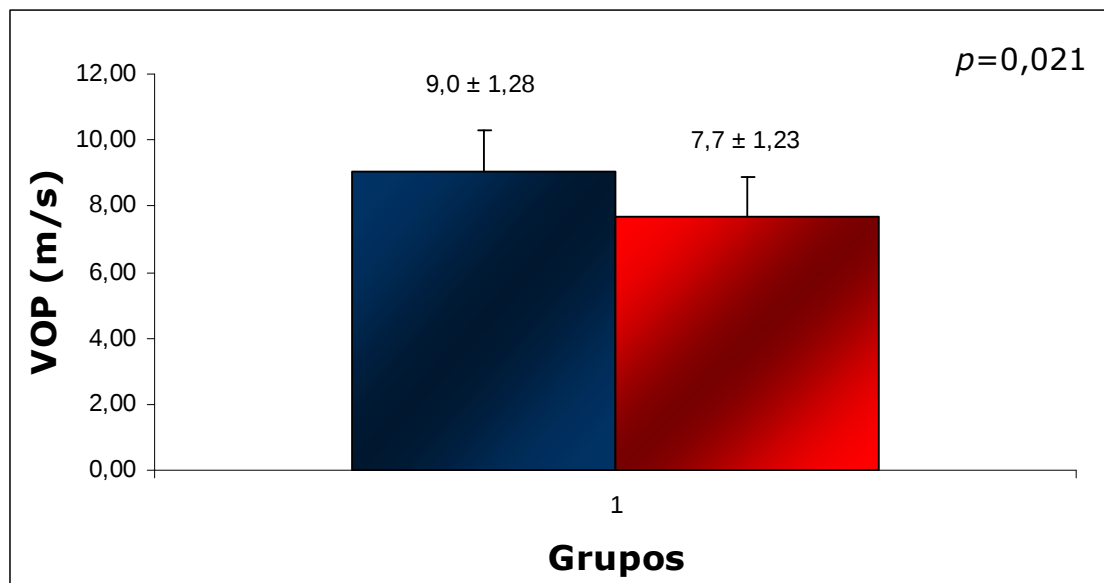


Figura 2. Valores médios da velocidade da onda de pulso dos grupos I e II. GI (n=12) pior condicionamento físico; GII (n=10) melhor condicionamento físico em vermelho.

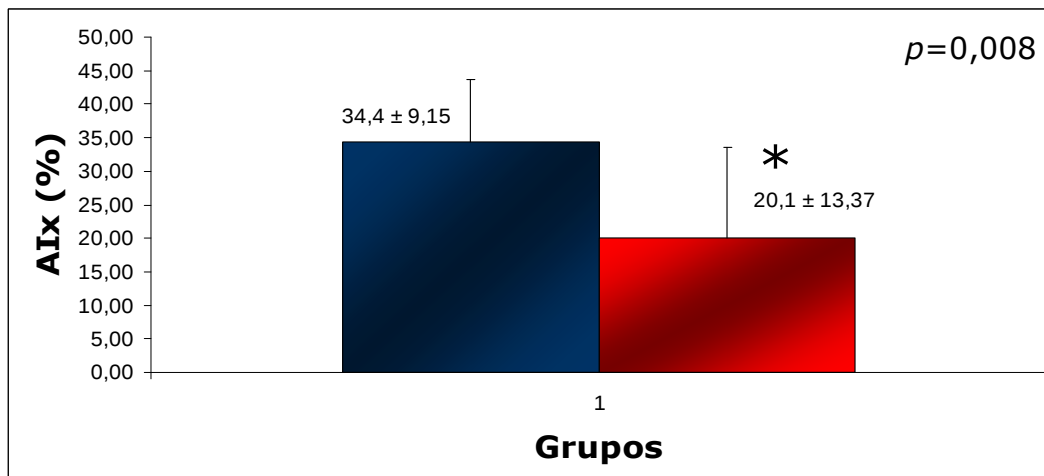


Figura 3. Valores médios do índice de amplificação dos grupos I e II. GI (n=12) pior condicionamento físico; GII (n=10) melhor condicionamento físico em vermelho.

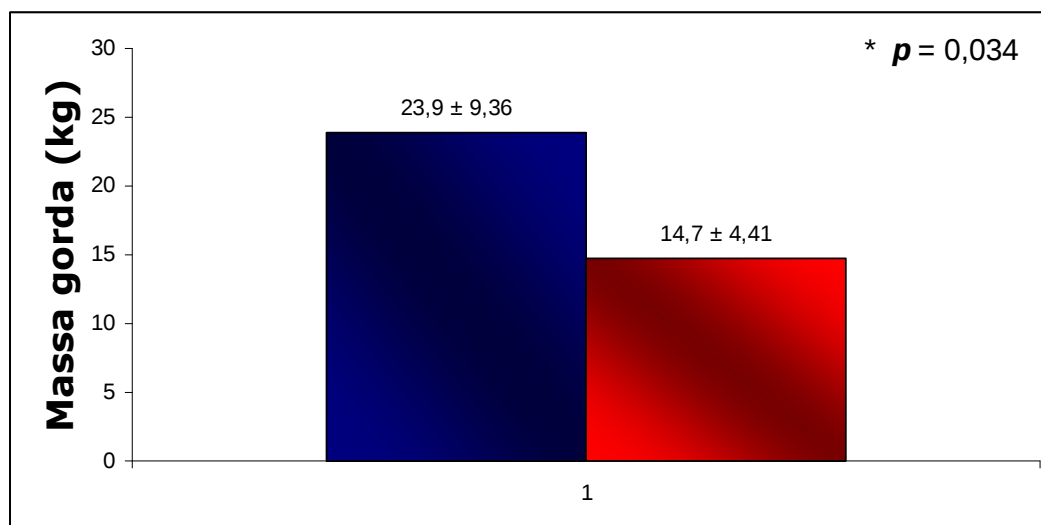


Figura 4. Valores médios da massa gorda dos grupos I e II. GI (n=12) pior condicionamento físico; GII (n=10) melhor condicionamento físico em vermelho.

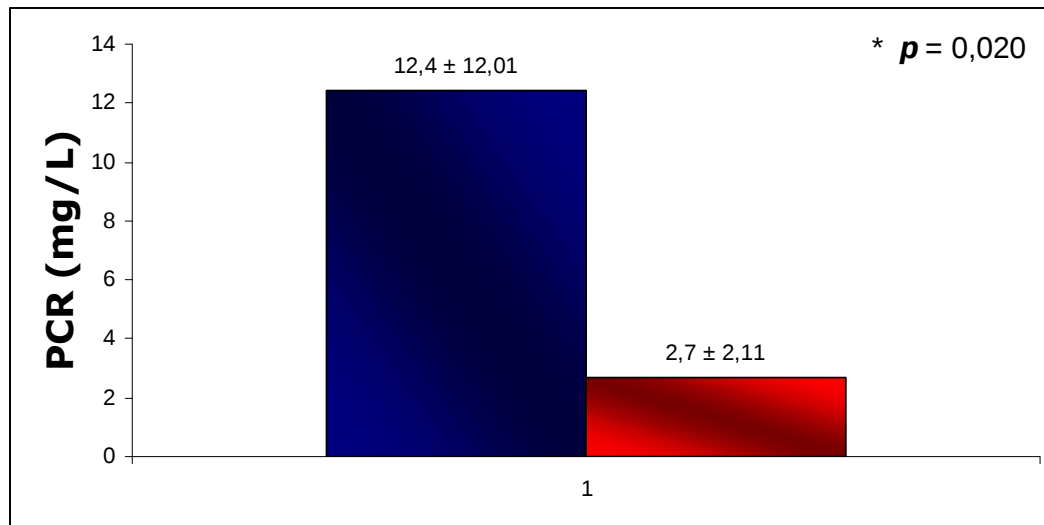


Figura 5. Valores médios da proteína C-reativa dos grupos I e II. GI (n=12) pior condicionamento físico; GII (n=10) melhor condicionamento físico em vermelho.

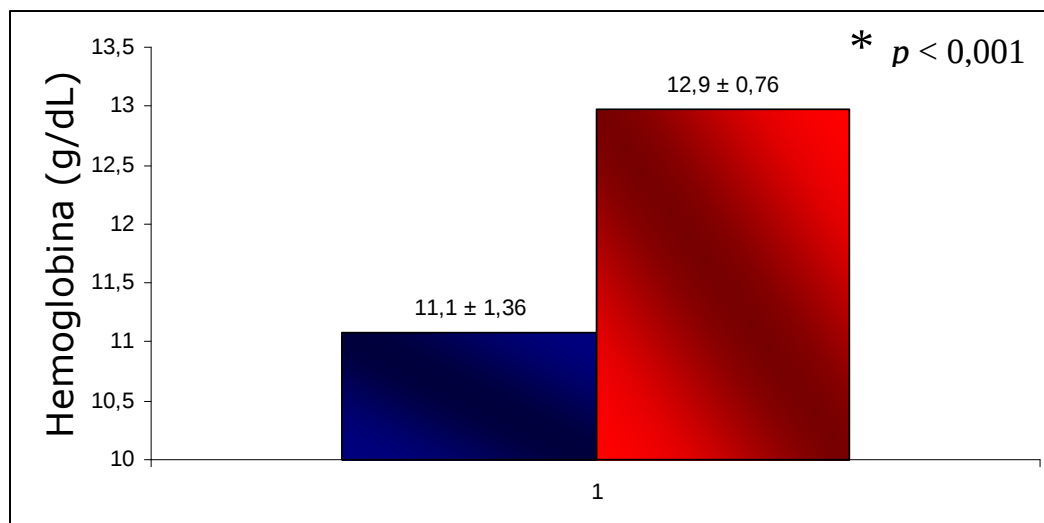


Figura 6. Valores médios da hemoglobina dos grupos I e II. GI (n=12) pior condicionamento físico; GII (n=10) melhor condicionamento físico em vermelho.

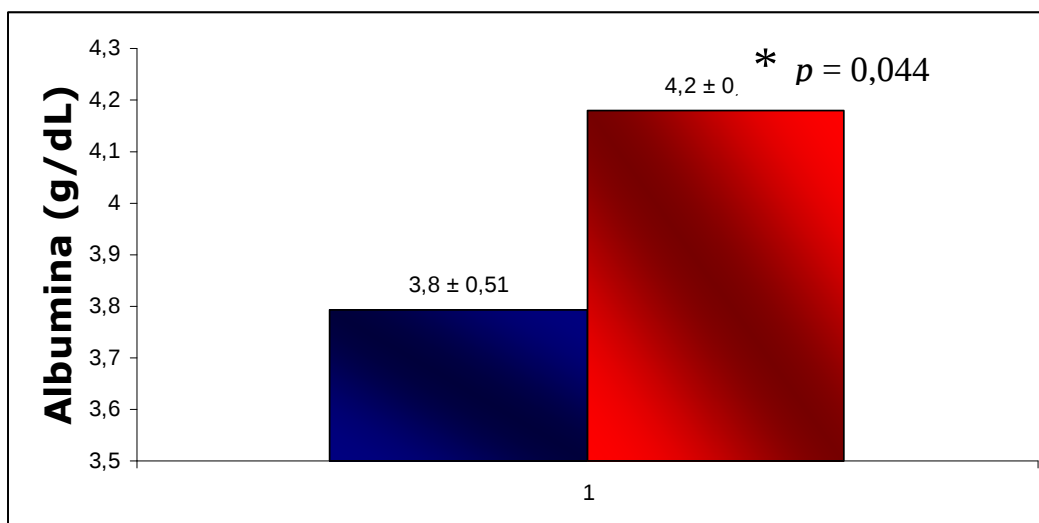


Figura 7. Valores médios de albumina dos grupos I e II. GI (n=12) pior condicionamento físico; GII (n=10) melhor condicionamento físico em vermelho.

As correlações entre as variáveis que foram estatisticamente significantes entre os grupos e os resultados serão expostas a seguir. Os valores de VO_2 max foram correlacionados com a VOP ($r = -0.449$; $p = 0.036$; Figura 8) e Alx ($r = -0.442$; $p = 0.039$; Figura 9). Os valores de PCR foram correlacionados com a VOP ($r = 0.452$; $p = 0.034$; Figura 10), Alx ($r = 0.450$; $p = 0.036$; Figura 11) e VO_2 max ($r = -0.466$; $p = 0.003$; Figura 12).

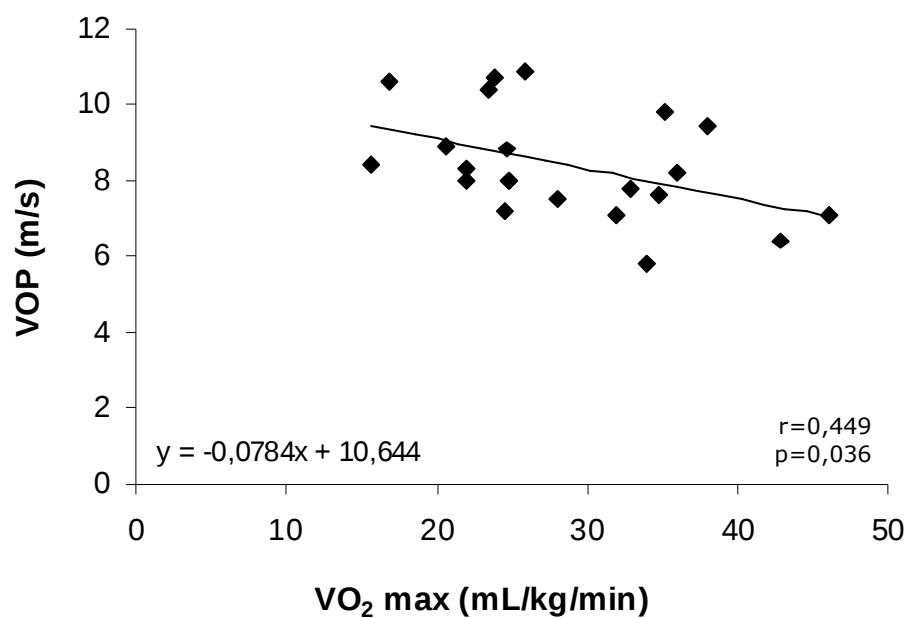


Figura 8. Correlação entre velocidade da onda de pulso e o VO₂ max

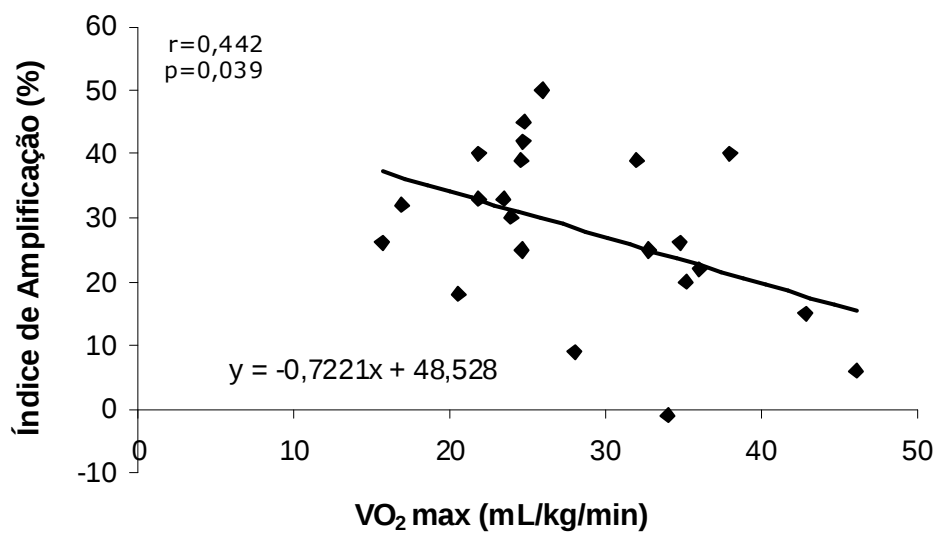


Figura 9. Correlação entre o índice de amplificação e o VO₂ max

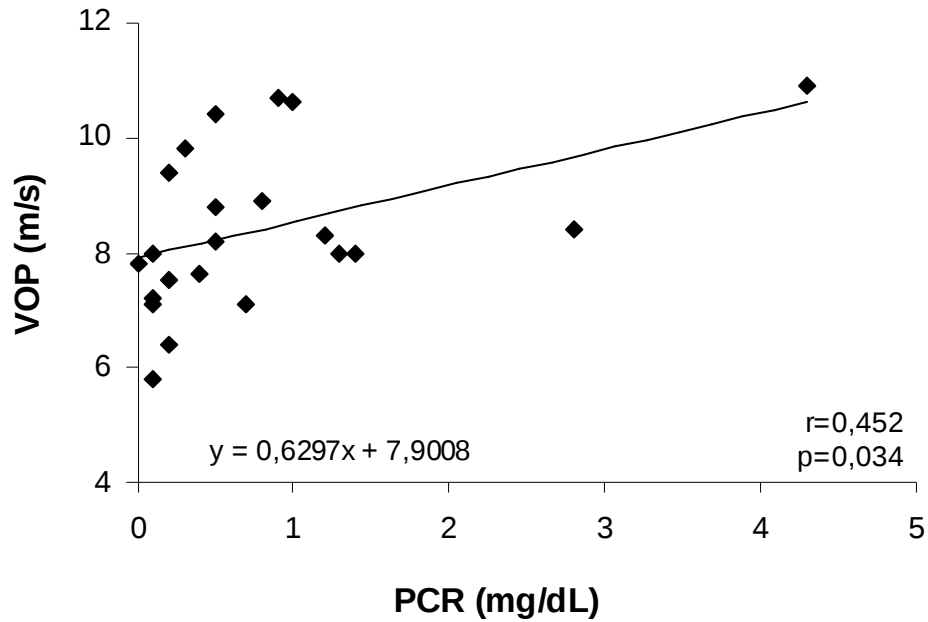


Figura 10. Correlação entre a velocidade da onda de pulso e a proteína C-reativa

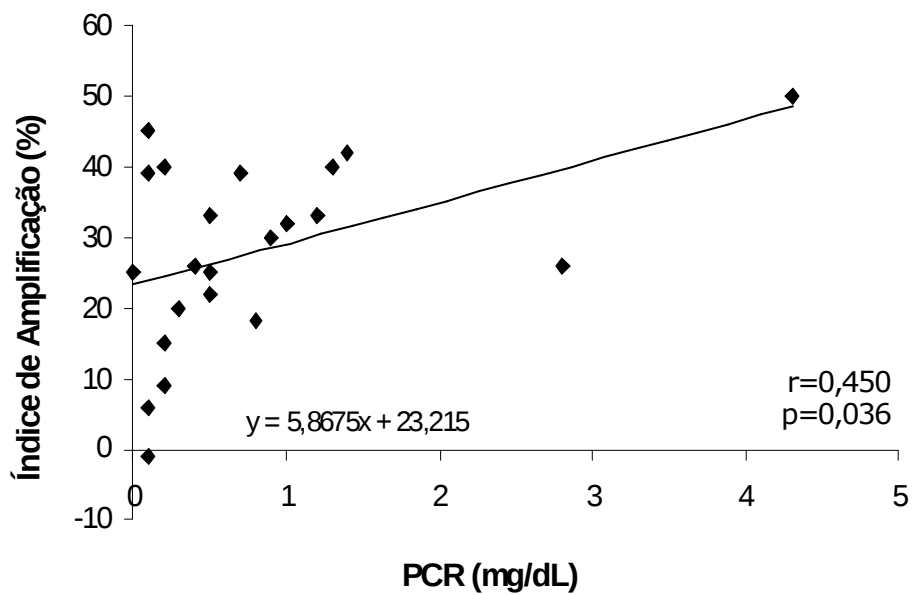


Figura 11. Correlação entre o índice de amplificação e a proteína C-reativa

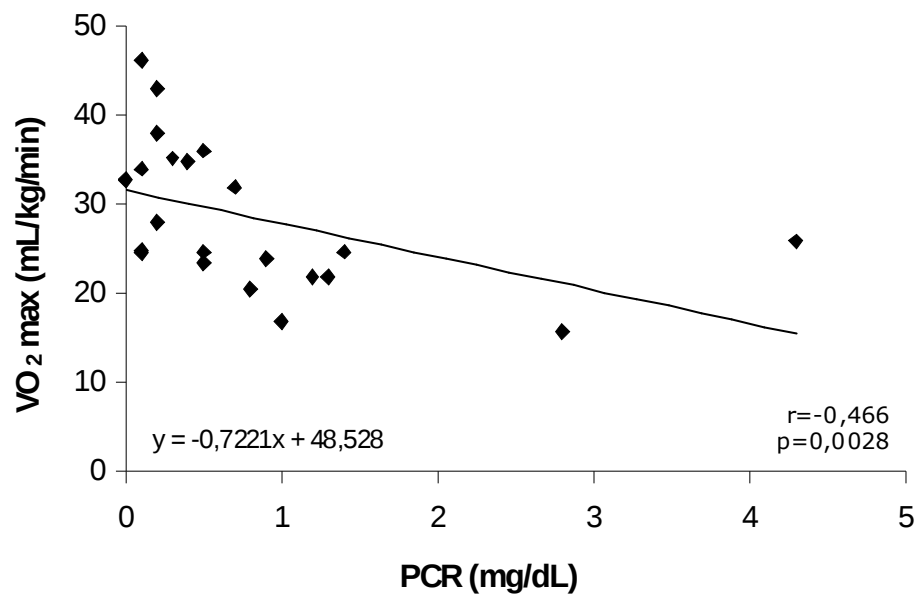


Figura 12. Correlação entre o $VO_2 \text{ max}$ e a proteína C-reativa

No modelo regressão múltipla, o índice de amplificação foi identificado como diretamente associado com a proteína C-reativa, indiretamente associado à massa gorda e marginalmente associado ao $VO_2 \text{ max}$ ($p=0.074$) (Tabela 3). No mesmo modelo somente o $VO_2 \text{ max}$ foi associado com a velocidade de onda de pulso (Tabela 4).

Tabela 3. Regressão Linear Múltipla: índice de amplificação com variável dependente.

Modelo		Beta	t	Sig.
1	Massa gorda	-0,646	-1,570	0,151
	PCR	0,446	1,506	0,166
	$VO_2 \text{ max}$	-0,757	-1,832	0,100
	Hemoglobina	0,330	1,214	0,256
	Albúmina	-0,027	-0,074	0,943
3	Massa gorda	-0,635	-2,509	0,029
	PCR	0,582	2,456	0,032
	$VO_2 \text{ max}$	-0,517	-1,971	0,074

PCR: Proteína C-reativa

Tabela 4. Regressão Linear múltipla: velocidade de onda de pulso como variável dependente.

Modelo		Beta	t	Sig.
1	Massa gorda	-0,070	-0,130	0,899
	PCR	0,318	0,815	0,436
	VO ₂ max	-0,422	-0,774	0,459
	Hemoglobina	-0,163	-0,454	0,660
	Albulmina	0,147	0,304	0,768
5	VO ₂ max	-0,568	-2,489	0,027

PCR: proteína C-reativa

Discussão
Discussão

Neste estudo, o melhor condicionamento físico foi associado com menor rigidez arterial em pacientes com DRC. Este resultado corrobora estudos prévios de outros grupos [27,28], levanta a possibilidade de que renais crônicos poderiam ser beneficiados com programa de atividade física o que poderia contribuir na redução da morbidade e mortalidade. Além disso, hemoglobina, albumina, PCR e massa gorda apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Essas variáveis apresentaram valores desfavoráveis nos pacientes com menor condicionamento físico, o que pode influenciar negativamente a complacência arterial. Em análise múltipla, quando incluídas as variáveis de confusão, massa gorda e proteína C-reativa correlacionaram-se com o índice de amplificação. A única variável que se correlacionou com a velocidade da onda de pulso foi o VO_2 máximo.

No corrente trabalho, os pacientes com menor VO_2 máximo apresentaram menores valores de hemoglobina. Com a redução da massa renal, os pacientes com DRC têm uma produção deficiente de eritropoetina, e muitas vezes a suplementação com eritropoetina exógena não é suficiente para corrigir os valores de hemoglobina. O estado inflamatório contribui para diminuir os níveis de hemoglobina, já que altos valores de PCR são associados com anemia, independentemente de outros fatores [33], pelo aumento da resistência à eritropoetina [34]. A atividade física pode influenciar essa resistência. Com um protocolo de exercícios físicos, um aumento da hemoglobina foi observado após treinamento interdialítico, sem alterações na suplementação de eritropoetina [35], ferro ou acetato de noradrenalona [36].

No presente estudo, os pacientes com maior VO_2 máximo apresentaram maiores valores de proteína C-reativa. A PCR é um sensível marcador de inflamação e o aumento de seus níveis tem sido associado à maior risco de doença coronariana [38]. Pacientes com DRC tem altas concentrações de PCR e a melhora do condicionamento físico pode afetar essa variável. Pacientes com doença arterial coronariana submetidos a adequado programa de treinamento, com aumento de VO_2 max, tem menores níveis de PCR quando comparados aos valores basais e o óxido nítrico, uma potente molécula antiinflamatória, pode ter um importante papel nesse mecanismo [38].

Neste estudo, foi observada na análise múltipla uma correlação negativa entre o Alx e a massa gorda, ou seja, quanto maior a massa gorda, menor o Alx, quando a PCR foi incluída como variável independente. Este achado pode

estar relacionado com a má nutrição dos pacientes com pior Alx, induzida pelo estado micro-inflamatório, o que está de acordo com a fisiopatologia da síndrome da má nutrição-inflamação-aterosclerose [39]. O aumento dos níveis de PCR é associado à diminuição da massa gorda em pacientes de hemodiálise e pode explicar a epidemiologia reversa da DRC, na qual pacientes que apresentam diminuição da gordura corporal aumentam o risco de mortalidade. Foi o que verificou estudo recente [40], onde a massa gorda foi diretamente associada à melhor sobrevida de pacientes hemodialíticos, dessa maneira, um aumento da mortalidade foi encontrado em pacientes com taxa de gordura corporal menor que 12%. Ainda: não só a massa gorda inicial, mas também variações dessa associaram-se à mortalidade. Quando comparados os pacientes que, no seguimento, diminuíram a massa gorda com os que apresentaram aumento da mesma, os indivíduos que diminuíram a taxa de gordura dobraram o risco de morte.

Em idosos, estudos recentes observaram o efeito do treinamento físico sobre a concentração da PCR, e encontraram que os níveis dessa substância diminuíram após a realização do protocolo [37, 41]. Estas informações são consistentes com o corrente estudo, já que indivíduos com maior condicionamento cardiovascular também tiveram menor estado inflamatório.

No presente trabalho, o modelo de regressão múltipla identificou a PCR como determinante do Alx. Dado que a PCR pode ser melhorada com o treinamento, nossos resultados estão de acordo com estudos prévios [27, 28] e reforçam a possibilidade de que os pacientes com DRC poderiam ser beneficiados com a prática regular de um programa de atividades físicas.

Em nosso estudo, a concentração de albumina foi associada com o VO_2 max, os pacientes do GII tiveram maiores concentrações em comparação com o GI. Informações similares foram observadas em amostra da população chinesa, onde os níveis plasmáticos de albumina foram maiores em indivíduos mais ativos [41]. O treinamento instituído imediatamente antes do início da diálise, em adição ao aumento de albumina plasmática, também melhorou a taxa de geração de creatinina, pelo aumento da massa muscular [42].

Parece intrigante que as medidas da espessura da camada íntima-média de carótida não se correlacionaram com os parâmetros de condicionamento físico. Entretanto, pode-se especular que a melhora do condicionamento físico pode ter um efeito benéfico inicial somente nas propriedades funcionais das artérias, sem

alterações na estrutura vascular que para se manifestar necessita de mais tempo para se tornar aparente.

No entanto, a influência do condicionamento físico na complacência arterial do portador de doença renal crônica ainda não está completamente elucidada. Bonapace e colaboradores [43] 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 colaboradores [44] investigaram a associação entre o Alx e o condicionamento cardiorrespiratório de indivíduos sem doença coronariana e concluíram que o Al aumentado associava-se a menor condicionamento.

A capacidade física provou ser um importante preditor de sobrevida em um estudo que avaliou e acompanhou 175 pacientes com DRC por cerca de três anos. Nesse estudo, pacientes com VO_2 máximo maior que 17.5 ml/kg/min tiveram maior sobrevida comparados aos indivíduos com menores picos de VO_2 [26]. Mitchell e colaboradores [47] ao acompanhar 2232 indivíduos normais por cerca de oito anos, verificou que 48% dos eventos cardiovasculares foram associados à maior VOP.

Da mesma maneira, Shoji e colaboradores [25] analisaram a rigidez arterial e a espessura da camada íntima-média de carótida de 423 pacientes em hemodiálise e, após acompanhamento médio de 70 meses, ocorreram 216 mortes, 124 de causa cardiovascular, que foram associadas a piores índices de rigidez arterial. Esses autores puderam concluir que a complacência arterial foi forte preditora de mortalidade cardiovascular, independentemente da espessura da camada íntima-média de carótida.

De acordo com o **American College of Sports Medicine** e **American Heart Association**, para reduzir o risco de eventos cardiovasculares, indivíduos com doenças crônicas devem realizar atividades físicas de moderada intensidade, 5 vezes por semana, durante 30 minutos [45]. Alguns estudos com pacientes renais também obtiveram resultados favoráveis com o treinamento físico [8,26,27,29,30,46,47].

Koh e colaboradores [29] treinaram 70 pacientes utilizando dois protocolos distintos: um intradialítico e outro com orientações para realização em casa, ambos realizados 3 vezes por semana durante 6 meses. Os grupos melhoraram o desempenho no teste de caminhada de 6 minutos, porém não houve

melhora nos parâmetros cardiovasculares. Contudo, esse estudo não realizou medida do VO₂ máximo nem fez uso da frequência cardíaca máxima para prescrição do treinamento.

Outro estudo que verificou o efeito do treinamento físico intradialítico, porém combinado com treino resistido encontrou aumento na distância no teste de caminhada de seis minutos, aumento de força muscular, bem como da qualidade de vida [8]. Ouzouni e colaboradores [46] treinaram seus pacientes durante 10 meses, durante a hemodiálise e conseguiram melhora semelhante além de aumento do consumo máximo de oxigênio e da resistência física.

Seguindo o mesmo protocolo do estudo anterior [46], Kouidi e colaboradores [30], verificaram aumento do condicionamento físico, melhora da fração de ejeção e diminuição de alguns fatores de risco para morte súbita.

Embora alguns benefícios do treinamento físico tenham sido demonstrados em pacientes com DRC [8, 29, 46, 47], os resultados são controversos e poucos estudos demonstraram os efeitos de um programa de atividades físicas na complacência arterial desses pacientes.

Mustata e colaboradores [27] conduziram um programa de treinamento físico extradialítico, de moderada intensidade, 3 vezes por semana, durante 3 meses e encontraram uma redução de 11% no Alx. Contudo, este estudo não avaliou o consumo máximo de oxigênio nem a influência da PCR. Toussaint e colaboradores [28] realizaram protocolo de treinamento intradialítico e observaram que após sua realização houve melhora da VOP dos pacientes com DRC. Porém, o VO₂ máximo não foi avaliado e o parâmetro utilizado para a prescrição do exercício foi a tolerância ao esforço do próprio paciente. Então, podemos especular que a melhora do condicionamento físico pode exercer efeito benéfico na rigidez arterial e eventual melhora do risco cardiovascular.

Algumas limitações devem ser reconhecidas neste trabalho. O pequeno número de sujeitos avaliados constitui uma limitação, contudo, esse número foi suficiente para detectar correlações estatisticamente significantes. Este é um estudo transversal, e tem limitações inerentes a esse tipo de trabalho e que deverão ser confirmadas num estudo longitudinal, no entanto, foram avaliados as possíveis variáveis de confusão na análise múltipla, no sentido de buscar mecanismos fisiopatológicos que pudessem esclarecer as conclusões deste trabalho. Finalmente, o VO_2 máximo foi mensurado indiretamente por teste ergométrico em esteira.

Conclusões

Conclusões

O melhor condicionamento físico foi associado à menor rigidez arterial em sujeitos com doença renal crônica. A proteína C-reativa e a massa gorda podem explicar parcialmente a ligação entre o pior condicionamento e as alterações encontradas no índice de amplificação dos pacientes. O presente trabalho fortalece achados prévios e reforça a hipótese de que a melhora do condicionamento físico pode beneficiar o sistema cardiovascular de pacientes com doença renal crônica.

Referências Bibliográficas

Referências Bibliográficas

1. Coelho CC, Aquino ES, Lara KL et al (2008) Repercussões da insuficiência renal crônica na capacidade de exercício, estado nutricional, função pulmonar e musculatura respiratória de crianças e adolescentes. *Rev Bras Fisioter* 12:1-8.
2. Johnson CA, Levey AS, Coresh J et al (2004) Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults, part 1: definition, disease stages, evaluation, treatment, and risk factors. *Am Family Physician* 70:869-875
3. 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.
4. 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.
5. Kouidi E, Albani M, Natsis K, Megalopoulos (1998) The effects of exercise training on muscle atrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 13:685-699.
6. 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.
7. Storer TW, Casaburi R, Sawelson S (2005) Endurance exercise training during haemodialysis improves strength, power, fatigability and physical performance in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 20:1429-1437.
8. Oh-Park M, Fast A, Gopal S et al (2002) Exercise for the dialyzed – Aerobic and strength training during hemodialysis. *Am J Phys Med Rehabil* 81:814-821.
9. Censo SBN 2008 [homepage da internet]. Disponível em: <http://www.sbn.org.br/index.php?censos>. Acessado em 28/01/2011.
10. Andrade LGM, Gabriel DP, Martin LC, Cruz AP, Balbi AL, Caramori JT, Barreti P (2005) 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 Bras Nefrol* 27:1-7.

11. Bronas UG (2009) Exercise training and reduction of cardiovascular disease risk factor in patients with chronic kidney disease. *Advances Chronic Kidney Disease* 16:449-458.
12. Agarwal R, Brim NJ, Mahenthiran J, Andersen MJ, Saha C. Out-of-hemodialysis-unit blood pressure is a superior determinant of left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 2006;47:62-8.
13. Martin LC, Franco RJS, Gravas I, Matsubara BB, Okoshi K, Zanati SG, et al. Is 44-hour than 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in hemodialysis? *Kidney Blood Press Res* 2006;29:273-9.
14. 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.
15. Safar ME, Blacher J, Pannier B (2002) Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 39:735-738.
16. 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.
17. Tillin T, Chambers J, Malik I (2007) Measurement of pulse wave velocity: site matters. *J Hypertens* 25:383-389.
18. 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.
19. Ferro CJ, Savage T, Pinder SJ et al (2002) Central aortic pressure augmentation in stable transplant recipients. *Kidney Int*; 62:166-171.
20. 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.
21. 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

22. Blacher J, Guerin AP, Pannier B et al (2001) Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 38:938-942.
23. Kato A, Takita T, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida A (2003) Impact of carotid atherosclerosis on long-term mortality in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 64; 1472-1479.
24. Benedetto FA, Mallaci F, Tripepi G, Zoccali C (2001) Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 12: 2458-2464.
25. Shoji T, Maekawa K, Emoto M et al (2010) Arterial stiffness predicts cardiovascular death independent of arterial thickness in a cohort of hemodialysis patients. *Atherosclerosis* 210:145-149.
26. Sietsema KE, Amato A, Adler SG et al (2004) Exercise capacity as a predictor of survival among ambulatory patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 54:719-724.
27. 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.
28. 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
29. Koh KP, Fassett RG, Sharman JE et al (2009) Effect of intradialytic versus home-based aerobic exercise training on physical function and vascular parameters in hemodialysis patients: A randomized pilot study. *Am J Kidney Dis* 55:88-99.
30. Kouidi EJ, Grekas DM, Deligiannis AP (2009). Effects of exercise training on noninvasive cardiac measures in patients undergoing long-term hemodialysis: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 54:511-521.
31. 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 15 th European Stroke

- Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 23:75-80.
32. Bruce RA, Kusumi F, Hosner D (1973) Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease *American Heart Journal* 85: 546-562.
 33. Chonchol M, Lippi G, Montagnana M (2008) Association of inflammatory with anaemia in patients with kidney disease not requiring dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 23: 2879-2883
 34. Antunes SA, Teixeira MCB, Júnior AG (2008) Efeitos da pentoxifilina na anemia resistente à eritropoetina em pacientes sob hemodiálise. *Rev Bras Hemotol Hemoter* 30: 303-308
 35. Reboredo MM, Henrique DMN, Faria RS et al (2010) Exercise training during hemodialysis reduces blood pressure and increases physical functioning and quality of life. *Artif Organs* 34:587-593.
 36. Goldberg AP, Hagberg JM, Delmez JA et al (1980) Metabolic effects of exercise training in hemodialysis patients. *Kidney International* 18:754-761
 37. Martins RA, Veríssimo MT, Silva MJC et al (2010) Effects of aerobic and strength-based training on metabolic health indicators in older adults. *Lipids in Health and Disease* 9:76.
 38. Fernandes JL, Junior CVS, Toledo F et al (2010). Acute and chronic effects of exercise on inflammatory markers and B-type natriuretic peptide in patients with coronary artery disease. *Clin Res Cardiol* 99:531-608.
 39. Akdag I, Yilmaz Y, Kahvecioglu S (2008) Clinical value of Malnutrition-Inflammation-Atherosclerosis Syndrome for long-term prediction of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease: A 5-year prospective study. *Nephron Clin Pract* 108:99-105.
 40. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Wu DY, Shantouf RS, Fouque D, Anker SD, Block G, Kopple JD (2006) Associations of body fat and its change over time with quality of life and prospective mortality in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 83:202-210.

41. Nicklas BJ, Hsu F, Brinkley TJ et al (2008) Exercise Training and Plasma C-reactive Protein and Interleukin-6 in the Elderly. *J Am Geriatr Soc* 56: 2045–2052.
42. Mingzi L, Liping L, Xiaozhi F (2010) Patients having hemodialysis: physical activity and associated factors. *Journal of Advanced Nursing* 66:1338-45
43. Matsumoto Y, Furuta A, Miyajima M et al (2007) The impact of pre-dialytic endurance training on nutritional status and quality of life in stable hemodialysis patients (Sawada study). *Ren Fail* 29:587-593.
44. Bonapace S, Rossi A, Ciccoira M et al (2003) Aortic distensibility independently affects exercise tolerance in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 107:1603-1608.
45. 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* 19: 1019-1024.
46. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN et al (2007) Physical activity and public health in older adults: Recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exer* 39: 1435-1445.
47. Ouzouni S, Kouidi E, Sioulis A et al (2009) Effects of intradialytic exercise training on health-related quality of life indices in haemodialysis patients. *Clin Rehabil* 23:53-63
48. Mitchell GF, Hwang S, Vasan RS et al (2010) Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham heart study. *Circulation* 121:505-511.