



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS
MÉDICAS

NATALY GURGEL CAMPOS

EFEITOS DO TREINAMENTO MUSCULAR RESPIRATÓRIO NOS
BIOMARCADORES DE ENDOTÉLIO E ESTRESSE OXIDATIVO EM
PACIENTES SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE: ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO.

FORTALEZA

2017

NATALY GURGEL CAMPOS

**EFEITOS DO TREINAMENTO MUSCULAR RESPIRATÓRIO NOS
BIOMARCADORES DE ENDOTÉLIO E ESTRESSE OXIDATIVO EM
PACIENTES SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE: UM ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO.**

Tese submetida ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutora em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Braga Libório.

FORTALEZA

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- C215e Campos, Nataly Gurgel.
EFEITOS DO TREINAMENTO MUSCULAR RESPIRATÓRIO NOS BIOMARCADORES DE
ENDOTÉLIO E ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE : ensaio
clínico randomizado / Nataly Gurgel Campos. – 2017.
104 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação
em Ciências Médicas, Fortaleza, 2017.
Orientação: Prof. Dr. Alexandre Braga Libório..
1. Doença renal crônica. 2. hemodiálise. 3. biomarcadores. 4. Exercícios respiratórios. I. Título.
CDD 610
-

NATALY GURGEL CAMPOS

**EFEITOS DO TREINAMENTO MUSCULAR RESPIRATÓRIO NOS
BIOMARCADORES DE ENDOTÉLIO E ESTRESSE OXIDATIVO EM
PACIENTES SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE: UM ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO.**

Tese submetida ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutora em Ciências Médicas.

Aprovada em: __/__/__

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Alexandre Braga Libório (Orientador)
Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas-PPGCM-UFC

Prof. Dra. Alice Maria Costa Martins
Universidade Federal do Ceará-UFC

Prof. Dra. Ana Paula Vasconcellos Abdon
Universidade de Fortaleza- UNIFOR

Prof. Dra. Candice Torres de Melo Bezerra Cavalcante
Universidade de Fortaleza- UNIFOR

Prof. Dra. Fabiane Elpídio de Sá Pinheiro
Universidade Federal do Ceará- UFC

Dedico esta tese a minha avó Zeneida Gurgel, a quem eu chamava carinhosamente de “Rainha”, que mesmo não estando mais entre nós fisicamente, sempre acreditou e torceu por cada passo meu.

AGRADECIMENTOS

É tanta gratidão que não sei se essas poucas linhas serão suficientes para expressar a alegria em meu coração por mais essa conquista.

O que sei é que nunca chegamos sozinhos a algum lugar, sempre tem “anjos” em forma de pessoas que nos ajudam direta ou indiretamente e permanecem lá segurando a nossa mão na caminhada e que por conta delas a conquista é ainda melhor.

Não há como, primeiramente, não ser grata a DEUS, que sempre esteve presente e que conhece o íntimo do meu coração. Que nunca me deixou desistir ou desacreditar em qualquer que fosse o sonho.

Agradeço aos meus PAIS Juarez Breves Campos e Vilneide Gurgel Ramalho Campos que sempre fizeram de tudo para me proporcionar a oportunidade de crescer, de lutar e correr atrás daquilo que eu desejava. Que sempre torceram e acreditaram no meu potencial e nunca permitiram que eu me achasse incapaz.

Ao meu ORIENTADOR, Dr. Alexandre Braga Libório que tenho enorme estima e que desde o início acreditou junto comigo nessa pesquisa e me acolheu de forma tão solícita. Obrigada pelos ensinamentos e pela oportunidade de trabalhar ao seu lado, um profissional exemplar, e que com sua simplicidade me deu a oportunidade de crescer com tanto aprendizado.

Agradeço imensamente ao grupo de pesquisa- INSPIRAFISIO-UFC, que é muito mais que um grupo de pesquisa, e sim um grupo de amigos que embarcaram comigo nesse estudo e abraçaram com muito amor, responsabilidade, dedicação e compromisso cada etapa desse processo. Á vocês Débora Fortes, Ítalo Caldas, Ana Carolina Lins e prof. Juliana Freire minha admiração, respeito e sinceros agradecimentos.

Agradeço ao Gdayllon Meneses e a Gabriela Freire (GABI) do Laboratório de Cultivo Celular da Universidade Federal do Ceará pela disponibilidade, interesse e compromisso sempre que eu os procurava. Obrigada pelo tempo dedicado a essa pesquisa e pelo carinho de sempre.

Aos AMIGOS que a vida me presenteou que tanto tenho apreço e admiro pelo que são e por tudo que representam pra mim: Guilherme Pertinni, Samara Gouveia, Fernando César Brito, Cristelites Marília, Alessandra Borges, Iramaia Bruno e Érika Belém. Obrigada pela torcida de sempre e companheirismo durante essa fase da minha vida.

Às AMIGAS fisioterapeutas que a profissão e o curso de fisioterapia da UFC me apresentaram Fabiane Elpídio, Kátia Virgínia, Juliana Freire e Lidiane Lima. Obrigada pelas palavras de incentivo e de força que sempre foram combustível por todo esse momento.

Aos eternos MESTRES que contribuíram para minha formação acadêmica, e que fizeram brotar em mim o amor pela docência, o meu respeito e admiração: Ana Paula Abdon, Fabiane Elpídio de Sá, Daniela Gardano Bucharles Mont'Alverne, Leila Machado, Júlia Barreto e Ayrtes Ximenes Ponte Colaço.

Agradeço ao programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas-UFC pela oportunidade de fazer parte de um programa de Pós-Graduação tão respeitado.

A secretária do departamento de Ciências Médicas, Ivone Mary Fontenele de Souza pelo carinho, disponibilidade e sorriso de sempre para comigo e todos os discentes.

À Clínica PRONEFRON de Messejana e por todos os profissionais que a compõem pela disponibilidade e confiança depositada em mim e no grupo de pesquisa InspiraFisio-UFC. Obrigada pela parceria e por tudo que pude vivenciar ao lado de vocês ao longo do período de doutoramento.

À banca examinadora pelo tempo dedicado e contribuições sempre tão relevantes que possibilitam o engrandecimento do estudo.

Agradeço também as minhas duas filhas de quatro patas “Vida e Amy” por serem sempre companheiras e parceiras de todas as horas e que estiveram ao meu lado nos vários longos momentos de escrita dessa tese.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos pacientes que durante todo o período de convivência me ensinaram sobre a vida e sobre resiliência. A eles meu respeito, admiração e profundo reconhecimento.

Á Débora Fortes Marizeiro, a quem me falta palavras para descrever sua importância em minha vida. Ela foi e é meu apoio, minha força, meu entusiasmo. Esteve comigo em cada etapa de todo esse processo... Acreditando, estudando, participando, e me incentivando a cada instante. Sem ela teria sido muito mais difícil. Obrigada pela compreensão nos momentos mais tensos e estressantes e mais ainda por nesses momentos saber conduzir com maestria a nossa vida. Essa vitória é nossa!

*“... Não é sobre chegar no topo do mundo
E saber que venceu
É sobre escalar e sentir
Que o caminho te fortaleceu
É sobre ser abrigo
E também ter morada em outros corações
E assim ter amigos contigo
Em todas as situações...”*

Música- TREM BALA- Ana Vilela

RESUMO

EFEITOS DO TREINAMENTO MUSCULAR RESPIRATÓRIO NOS BIOMARCADORES DE ENDOTÉLIO E ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO. NATALY GURGEL CAMPOS. Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Orientador: Prof. Dr. Alexandre Braga Libório.

Objetivo: Analisar os efeitos do treinamento muscular respiratório (TMR) na força muscular respiratória, função pulmonar, biomarcadores endoteliais/ glicocálix, estresse oxidativo e concentração plasmática de endotelina-1 (ET-1) em pacientes com doença renal crônica, submetidos à hemodiálise. **Metodologia:** Estudo randomizado controlado, realizado em Clínica de Hemodiálise na Cidade de Fortaleza- Ceará, no período de Julho de 2015 a Novembro de 2016. A população do estudo foi composta por indivíduos com diagnóstico clínico de doença renal crônica cadastrados no setor de hemodiálise da referida clínica. A amostra contemplou 41 participantes alocados em dois grupos: Grupo Intervenção (GI) com 29 integrantes e o Grupo Controle (GC) com um total de 12 participantes. Foram analisados dados de função pulmonar: medidas das pressões inspiratória e expiratória máximas (P_{Imáx} e P_{Emáx}) e medidas dos volumes e capacidades pulmonares (Capacidade Vital Forçada- CVF e Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo- VEF1); capacidade funcional: teste de caminhada de 6 minutos (TC6) e avaliação laboratorial dos níveis séricos de biomarcadores endoteliais/ glicocálix, estresse oxidativo e ET-1. Após o período de oito semanas, em ambos os grupos foram coletados novamente os dados acima. O treinamento no GI foi realizado com o aparelho ThresholdPeP e teve duração de oito (8) semanas, com frequência de três (3) sessões semanais, totalizando 24 sessões. As 12 primeiras sessões do treinamento tiveram duração total de 30 minutos cada, sendo 15 minutos com carga inspiratória de 15 cm/H₂O e 15 minutos com carga expiratória de 15 cm/H₂O; e as outras 12 sessões tiveram duração de 40 minutos cada, sendo 20 minutos com carga inspiratória de 20 cm/H₂O e 20 minutos com carga expiratória de 20 cm/H₂O. Todas as variáveis foram testadas para distribuição normal. Os resultados foram expressos como média ± desvio padrão para variáveis contínuas e frequência e porcentagem para variáveis categóricas. As alterações desde a linha de base até a oitava semana para cada resultado do estudo foram avaliadas utilizando regressão linear mantendo o valor da variável basal. Todos os modelos incluíram idade, gênero, tempo de hemodiálise, índice de massa corporal, presença de diabetes mellitus/ hipertensão arterial e causa de doença renal terminal como covariáveis. Todas as análises foram realizadas utilizando SPSS 19.0 para Windows (Chicago, IL, EUA). O nível de significância nominal foi definido como P <0,05. **Resultados:** Após oito semanas do protocolo de estudo, o grupo intervenção apresentou incremento na CVF, VEF1 pressão inspiratória e expiratória máxima em relação ao grupo controle com p <0,001. Em comparação com os participantes do grupo controle, os do grupo intervenção obtiveram uma redução significativa da frequência cardíaca e da pressão arterial média tanto inicial como final no teste de caminhada de 6 minutos após TMR. Além disso, no grupo intervenção houve uma redução significativa na escala de borg modificada (EBM) e um incremento na distância percorrida no TC6 (a diferença entre os grupos ao final do estudo ajustada para a linha de base foi de 126,5 metros, IC 95%, 86,1 a 167,0; p < 0,001). O TMR reduziu significativamente os níveis plasmáticos de syndecan-1 no decorrer das oito semanas em comparação com o GC (diferença entre grupos: -84,5; IC 95%, -148,1 a -

20,9). Houve também uma redução nos níveis plasmáticos de angiotensina-2 entre os grupos (diferença: -0,48; IC 95%, -1,03 a -0,097). Quanto à pressão arterial média houve uma redução em repouso (diferença entre grupos: -12,2; IC 95%, -17,8 a -6,6) associado a uma redução nos níveis de endotelina-1 (diferença entre grupos: -0,164; IC 95%, -0,293 a -0,034). Não houve diferença em relação aos biomarcadores da ativação endotelial ou de estresse oxidativo. **Conclusão:** O programa de treinamento muscular respiratório proposto de curto prazo melhorou a capacidade respiratória e funcional de pacientes hemodialíticos. Além disso, houve uma redução significativa no biomarcador de distúrbio do glicocálix endotelial (syndecan-1) e na Ang 2 (um mediador da angiogênese e um desestabilizador das células endoteliais). Finalmente, foi revelado um melhor controle da pressão sanguínea no GI, associada à redução nos níveis de ET-1.

Descritores: Doença renal crônica. Hemodiálise. Biomarcadores. Exercícios respiratórios.

ABSTRACT

EFFECTS OF RESPIRATORY MUSCLE TRAINING IN ENDOTHELIUM AND OXIDATIVE STRESS BIOMARKERS IN PATIENTS SUBMITTED TO HEMODIALYSIS: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. NATALY GURGEL CAMPOS. Thesis (Doctorate). Post-Graduation Program (Stricto Sensu) in Medical Sciences. Federal University of Ceará. Supervisor: Professor. PhD. Alexandre Braga Libório.

Objective: To analyze the effects of respiratory muscle training (RMT) on respiratory muscle strength, lung function, endothelial / glycocalyx, oxidative stress biomarkers and plasma concentration of endothelin-1 (ET-1) in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. **Methodology:** A randomized controlled trial performed at a Hemodialysis Clinic in the City of Fortaleza, Ceará, from July 2015 to November 2016. The study population consisted of individuals diagnosed with chronic kidney disease enrolled in the hemodialysis sector of the referred clinic. The study included 41 participants in two groups: Intervention Group (IG) with 29 members and the Control Group (CG) with a total of 12 participants. Pulmonary function data were analyzed: maximal inspiratory and expiratory pressures (MIP and MEP) and lung volumes and capacities (Forced Vital Capacity- FVC and Forced Expiratory Volume in the first second- FEV1); Functional capacity: 6-minute walk test (6MWT) and laboratory evaluation of serum levels of endothelial / glycocalyx, oxidative stress biomarkers and ET-1. After the eight week period, in both groups the data above were collected again. The IG training was performed with the ThresholdPeP device and lasted eight (8) weeks, with a frequency of three (3) weekly sessions, totaling 24 sessions. The first 12 training sessions had a total duration of 30 minutes each, 15 minutes with inspiratory load of 15 cm/H₂O and 15 minutes with expiratory load of 15 cm/H₂O; And the other 12 sessions had duration of 40 minutes each, being 20 minutes with inspiratory load of 20 cm/H₂O and 20 minutes with expiratory load of 20 cm/H₂O. All variables were tested for normal distribution. The results were expressed as mean \pm standard deviation for continuous variables and frequency and percentage for categorical variables. The changes from the baseline to the eighth week for each study result were evaluated using linear regression maintaining the value of the baseline variable. All models included age, gender, hemodialysis time, body mass index, presence of diabetes mellitus / arterial hypertension and cause of end-stage renal disease as covariates. All analyzes were performed using SPSS 19.0 for Windows (Chicago, IL, USA). The nominal significance level was defined as $P < 0.05$. **Results:** After eight weeks of the study protocol, the intervention group presented an increase in FVC, FEV1 inspiratory and maximal expiratory pressure in relation to the control group with $p < 0.001$. Compared with the participants in the control group, those in the intervention group achieved a significant reduction in heart rate and mean both baseline and final BP in the 6-minute walk test after RMT. In addition, in the intervention group there was a significant reduction in the modified borg scale (EBM) and an increase in the distance walked in the 6MWT (the difference between the groups at the end of the study adjusted for the baseline was 126.5 meters, 95% CI, 86.1 to 167.0, $p < 0.001$). RMT significantly reduced plasma syndecan-1 levels at 8 weeks compared to CG (between-group difference: -84.5; 95% CI, -148.1 to -20.9). Also, there was a reduction in plasma levels of angiotensin-2 (between-group difference: -0.48; 95% CI, -1.03 to -0.097). Moreover,

there was a significant reduction in mean blood pressure at rest (between-group difference: -12.2; 95%CI, -17.8 to -6.6) associated with a reduction in endothelin-1 levels (between-group difference: -0.164; 95% CI, -0.293 to -0.034). There was no difference regarding biomarkers of endothelial activation or oxidative stress. **Conclusion:** The proposed short-term respiratory muscle training program improved the respiratory and functional capacity of hemodialytic patients. In addition, there was a significant reduction in endothelial glycocalyx biomarkers (syndecan-1) and Ang 2 (a mediator of angiogenesis and an destabilizer of endothelial cells). Finally, a better control of blood pressure in GI, associated with the reduction in ET-1 levels, was revealed.

Keywords: Chronic kidney disease. Hemodialysis. Biomarkers. Respiratory exercises.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1:	Prevalência estimada de pacientes em diálise no Brasil, por região: 2011-14. Fonte: Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica...	23
FIGURA 2:	Tabela do estadiamento da DRC pelo KDOQI.....	24
FIGURA 3:	Hemodiálise. Sociedade Brasileira de Nefrologia.....	24
FIGURA 4:	Relação inversa entre a taxa de risco de eventos cardiovasculares e função renal avaliada pela taxa de filtração glomerular (TFG)....	32
FIGURA 5:	Estrutura do glicocálix endotelial.....	35
FIGURA 6:	Estrutura Syndecan-1.....	36
FIGURA 7:	Fluxograma da população do estudo, incluindo o número de participantes que foram selecionados, consentiram, submetidos a randomização, completaram o tratamento e incluídos na análise....	47
FIGURA 8:	Kit manovacuômetro MR	49
FIGURA 9:	Espirômetro portátil ONE FLOW RANGE.....	50
FIGURA 10:	Aparelho ThresholdPEP.....	54
FIGURA 11:	Protocolo de intervenção intradialítico.....	55
FIGURA 12:	Alterações médias nos grupos do estudo referentes aos níveis de syndecan plasmático 1, molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), proteína de adesão celular vascular 1 (VCAM-1), angiopoietina-2 e concentrações de endotelina-1 da linha de base até a semana 8 de seguimento.....	64
FIGURA 13:	Correlação entre a redução da pressão arterial média e a redução dos níveis de endotelina- 1.....	65

LISTA DE TABELAS

TABELA 1:	Linha de base das características dos participantes do estudo em ambos os grupos.....	59
TABELA 2:	Valores médios antes e após o TMR em cada grupo do estudo e média da diferença entre eles referentes aos parâmetros pulmonares.....	61
TABELA 3:	Valores médios antes e após o TMR em cada grupo do estudo e média da diferença entre eles referentes aos parâmetros de capacidade funcional.....	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANG 1	Angiopietina 1
ANG 2	Angiopietina 2
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CVF	Capacidade vital forçada
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes mellitus
DRC	Doença renal crônica
DT6C	Distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos
EBM	Escala de Borg Modificada
EDHF	Fator hiperpolarizante derivado do endotélio
EO	Estresse oxidativo
ERO	Espécies reativas de oxigênio
ET-1	Endotelina
ETs	Endotelinas
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
GAG	Glicosaminoglicanos
HAS	Hipertensão arterial
HD	Hemodiálise
ICAM-1	Molécula de Adesão Intercelular I
IMC	Índice de massa corpórea
KDOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
KDQOL-SF	Kidney Disease Quality of life
MDA	Malondialdeído
ON	Óxido nítrico
PA	Pressão arterial
PEMÁX	Pressão expiratória máxima
PEDRO	Physiotherapy evidence database
PIMÁX	Pressão inspiratória máxima
PGI2	Prostaciclina
PGH2	Prostaglandina H2
RL	Radicais livres
SATO2	Saturação de oxigênio
SD	Desvio padrão
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
TBARS	Ácido tiobarbitúrico
TC6	Teste de caminhada de 6 minutos
TFG	Taxa de filtração glomerular
TMR	Treinamento muscular respiratório

TXA2	Tromboxano A2
VCAM-1	Molécula de adesão celular -vascular I
VEF1	Volume expirado forçado no primeiro segundo
VVM	Ventilação voluntária máxima

SUMÁRIO

1.0	INTRODUÇÃO	20
1.1	Referencial Teórico	22
1.1.1	Doença renal crônica e hemodiálise.....	22
1.1.2	Força muscular respiratória e função pulmonar em pacientes hemodialíticos.....	25
1.1.3	Capacidade funcional em pacientes hemodialíticos.....	29
1.1.4	Doença cardiovascular em pacientes hemodialíticos.....	31
1.1.4.1	<i>Estresse oxidativo e disfunção endotelial em pacientes com DRC</i>	32
1.1.4.2	<i>Endotélio, Glicocálix e Syndecan-1</i>	35
1.1.4.3	<i>Angiopietina 2</i>	37
1.1.4.4	<i>Endotelina-1</i>	38
1.1.5	Treinamento muscular respiratório intradialítico em pacientes com DRC	39
1.2	Perguntas de Partida	40
2.0	OBJETIVOS	43
2.1	Objetivo Geral	43
2.2	Objetivos Específicos	43
3.0	MATERIAL E MÉTODO	45
3.1	Tipo, local e período do estudo.....	45
3.2	População e amostra.....	45
3.3	Crterios de inclusão e exclusão.....	45
3.4	Randomização.....	46
3.5	Procedimentos e instrumento para a coleta dos dados.....	48
3.5.1	Mensuração da Força Muscular Respiratória.....	48
3.5.2	Mensuração da Função Pulmonar.....	49
3.5.3	Mensuração da capacidade funcional (TC6).....	50
3.5.4	Avaliação laboratorial das amostras sanguíneas.....	51
3.5.4.1	<i>Análise laboratorial - ICAM-1, VCAM-1, Syndecan-1, Angiopietina-2 Endotelina-1</i>	52
3.5.4.2	<i>Análise do estresse oxidativo (MDA)</i>	52
3.6	Protocolo de intervenção intradialítico.....	53
3.7	Análise dos dados.....	55
3.8	Aspectos Éticos.....	56
4.0	RESULTADOS	58
4.1	Características demográficas e perfil clínico dos participantes da pesquisa.....	58
4.2	Força muscular respiratória e Função pulmonar.....	60
4.3	Capacidade funcional.....	61
4.4	Biomarcadores endoteliais.....	62
4.5	Angiopietina 2	63
4.6	Estresse Oxidativo.....	63
4.7	Concentração Plasmática de Endotelina-1.....	63
5.0	DISCUSSÃO	67
5.1	Força Muscular Respiratória e Função Pulmonar.....	67
5.2	Capacidade Funcional.....	70

5.3	Níveis Séricos de ICAM-1, VCAM-1, MDA, Syndecan-1, Ang 2, e ET-1	73
5.3.1	ICAM-1, VCAM-1, MDA, Syndecan-1.....	73
5.3.2	Angiopoietina 2.....	75
5.3.3	Endotelina-1.....	76
5.4	Pontos fortes e fracos do estudo.....	78
6.0	CONCLUSÃO	80
7.0	REFERÊNCIAS	82
	ANEXOS	96
	Anexo A – Escala de Borg Modificada.....	96
	Anexo B - Parecer do Comitê de Ética.....	97
	APÊNDICES	99
	Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	99
	Apêndice B – Ficha de Avaliação Fisioterapêutica.....	102

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma condição patológica irreversível caracterizada pela perda da capacidade de manutenção da homeostase corporal pelos rins. O paciente com DRC em estágio 5 necessita de terapia dialítica, como hemodiálise (HD) e/ou diálise peritoneal para sobrevivência, pois elas substituem parcialmente a função dos rins comprometidos, enquanto o paciente aguarda uma solução definitiva mediante transplante renal, se possível (PARMAR, 2002; SESSO, 2012).

O paciente com DRC em diálise pode desenvolver disfunção em vários sistemas, dentre eles, no sistema muscular, respiratório e cardiovascular. A doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica prematura é muito comum entre os renais crônicos mantidos em hemodiálise, sendo a principal morbidade desse grupo e não apenas explicada por fatores de risco convencionais (CHEUNG *et al.*, 2000; LONGENECKER *et al.*, 2002; HIMMELFARB *et al.*, 2002). A inflamação e a disfunção endotelial são apontadas no início e na progressão do processo de aterosclerótico, sendo esta bastante pronunciada na DRC dialítica (SULIMAN *et al.*, 2004; PINHEIRO; ALVES, 2006).

O aumento do dano oxidativo a proteínas e lipídios e dano endotelial, em pacientes dialíticos a longo prazo, levam a alterações no metabolismo da célula que resultam em inevitável diminuição da capacidade funcional dos músculos esqueléticos, incluindo a musculatura respiratória. A diminuição da força muscular respiratória existe, e a patogenia dessa condição é similar à que ocorre na musculatura periférica caracterizada por diminuição de tônus e trofismo (KARACAN *et al.*, 2004; ULUBAY *et al.*, 2006).

Devido a essas repercussões respiratórias o treinamento muscular respiratório (TMR) vem sendo inserido, isoladamente, ou em combinação com exercícios aeróbios ou resistidos, visando melhorar a condição pulmonar e funcional destes pacientes (GULERIA *et al.*, 2005).

O treinamento da musculatura respiratório permite os músculos específicos a realizarem com maior facilidade a função para qual são destinados, objetivando tanto força muscular quanto resistência. Esse treinamento traz como benefícios o aumento da força da musculatura respiratória, a diminuição da sensação de dispneia, prevenção à fadiga, aumento da capacidade de tosse e dos volumes e capacidades pulmonares, conseqüentemente incrementando a capacidade funcional do indivíduo (SOUZA *et al.*, 2008; SILVA *et al.*, 2011).

Alguns estudos apontam que o treinamento de força e resistência progressiva durante a sessão de hemodiálise melhoram a quantidade de fibras musculares e a qualidade do músculo esquelético em pacientes dialíticos e que exercícios regulares para esses músculos, demonstram eficácia na prevenção e redução de efeitos deletérios da disfunção endotelial e na melhora da capacidade oxidativa, favorecendo a condição geral do paciente (GUZEL; HAZAR; ERBAS, 2007; SOUZA *et al.*, 2008; SILVA *et al.*, 2011).

As pesquisas existentes, em sua maioria, quando descrevem a fisioterapia para pacientes com DRC durante a hemodiálise, tratam apenas de exercícios de fortalecimento e resistência para a musculatura esquelética periférica e de programas de exercícios aeróbicos, sem envolver diretamente a musculatura respiratória (PELIZZARARO *et al.*, 2013).

Diante disso, considerando-se que os indivíduos com doença renal crônica em diálise podem desenvolver inúmeras alterações sistêmicas, no sistema pulmonar e na musculatura respiratória, é relevante analisar o impacto que o protocolo de treinamento muscular respiratório proposto tem sobre a força muscular respiratória, função pulmonar, capacidade funcional, níveis séricos de biomarcadores endoteliais, estresse oxidativo e ET-1 nesses pacientes.

1.1 Referencial teórico

1.1.1 Doença renal crônica e hemodiálise

A DRC é definida, segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), como uma perda lenta, progressiva e irreversível da função renal. Os rins não apresentam mais sua funcionalidade devido à destruição dos néfrons, conseqüentemente há uma incapacidade do organismo de manter o equilíbrio metabólico e hidroeletrólítico renal (JUNIOR ROMÃO, 2004; SOARES; ZEHETMEYER; RABUSKE, 2007; KOVELIS *et al.*, 2008;).

Nos últimos anos, a DRC tem sido considerada um problema de saúde pública devido ao aumento de sua prevalência no mundo e por seus efeitos na morbimortalidade dos pacientes acometidos por essa afecção (PINHO *et al.*, 2015). Concomitantemente, há um aumento das hospitalizações frequentes e um elevado custo socioeconômico (BASTOS, BREGMAN, KIRSZTAJN, 2010).

O número de pacientes com DRC vem crescendo nos últimos anos. Em 2004, o Brasil destacou-se no cenário mundial como um dos países com um maior índice de pacientes com DRC, apontando mais de 58.000 mil casos (JUNIOR ROMÃO, 2004; GRASSMANN *et al.*, 2005). Segundo a SBN, em 2014, o número estimado de pacientes que iniciaram tratamento no Brasil foi de 36.548, correspondendo a uma taxa de incidência de 180 pacientes pmp. A taxa de incidência estimada em 2013 e 2012 foi de 170 e 177 pacientes pmp, respectivamente. Cinquenta e um por cento dos pacientes novos iniciaram tratamento na região Sudeste, 18% na região Nordeste, 15% região Sul, 11% na região Centro-Oeste e 5% na região Norte. A estimativa do número total de pacientes novos iniciando diálise foi maior que em 2013 (n = 34.366) e a taxa de incidência parece estável desde 2012 (FIGURA 1).

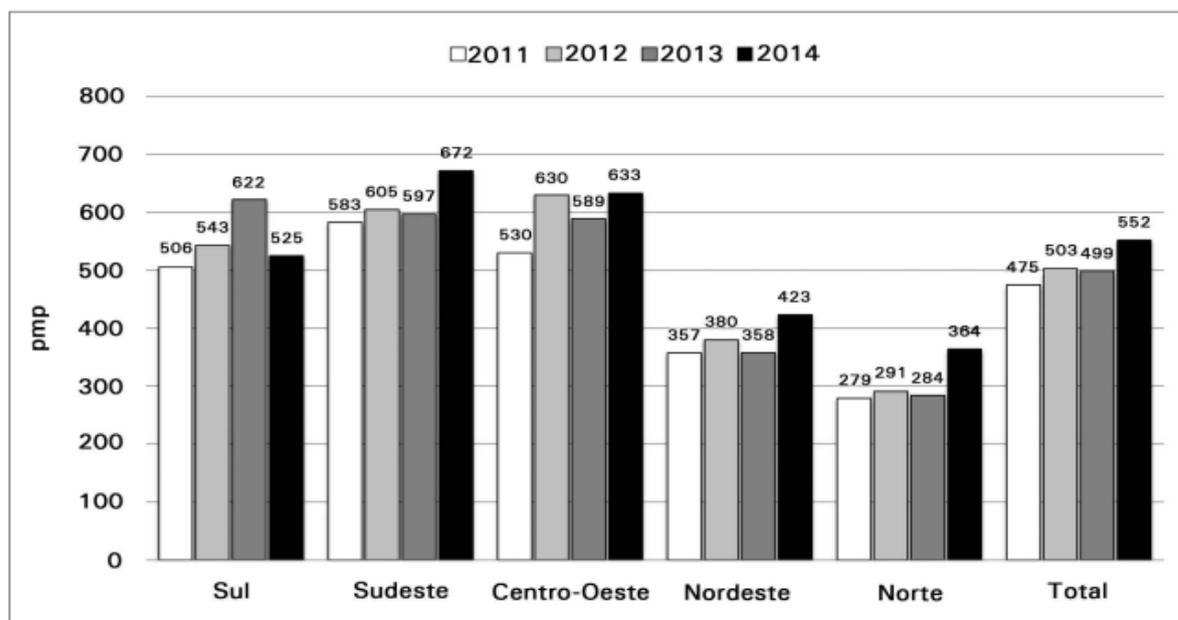


Figura 1: Prevalência estimada de pacientes em diálise no Brasil, por região: 2011-14. Fonte: Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica- 2014 (SESSO *et al.*, 2016).

A Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) em 2002 publicou uma diretriz sobre DRC que versa sobre a avaliação, classificação e estratificação de risco da doença. Esse documento define a DRC em três componentes: (1) um componente anatômico ou estrutural (marcadores de dano renal); (2) um componente funcional (baseado na taxa de filtração glomerular- TFG) e (3) um componente temporal.

Entende-se, então que, é portador de DRC qualquer indivíduo que, independente da causa, apresente taxa de filtração glomerular (TFG) $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ou a TFG $> 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso (por exemplo, proteinúria) presente há pelo menos 3 meses (BASTOS, BREGMAN, KIRSZTAJN, 2010).

Atualmente a DRC é classificada em estágios baseados na TFG como mostrado na Figura 2.

ESTADIAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA PROPOSTO PELO KDOQI ¹ E ATUALIZADO PELO NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR CHRONIC CONDITION ²⁰³		
Estágios da DRC	Taxa de filtração glomerular*	Proteinúria
1	≥ 90	Presente
2	60-89	Presente
3A	45-59	Presente ou ausente
3B	30-44	
4	15-29	Presente ou ausente
5	<15	Presente ou ausente

*mL/min/1,73m².

Figura 2 – Tabela do estadiamento da DRC pelo KDOQI. Fonte: Bastos e Kirsztajn (2011).

A hemodiálise substitui parcialmente a função renal e preserva a vida dos pacientes com doença renal crônica em estágio final. É um tratamento caracterizado pela filtração do sangue através de um processo extracorpóreo de depuração mediado pela membrana de um dialisador que funciona como um rim artificial (VALENZUELA *et al.*, 2003; KAMIMURA *et al.*, 2007) (FIGURA 3).

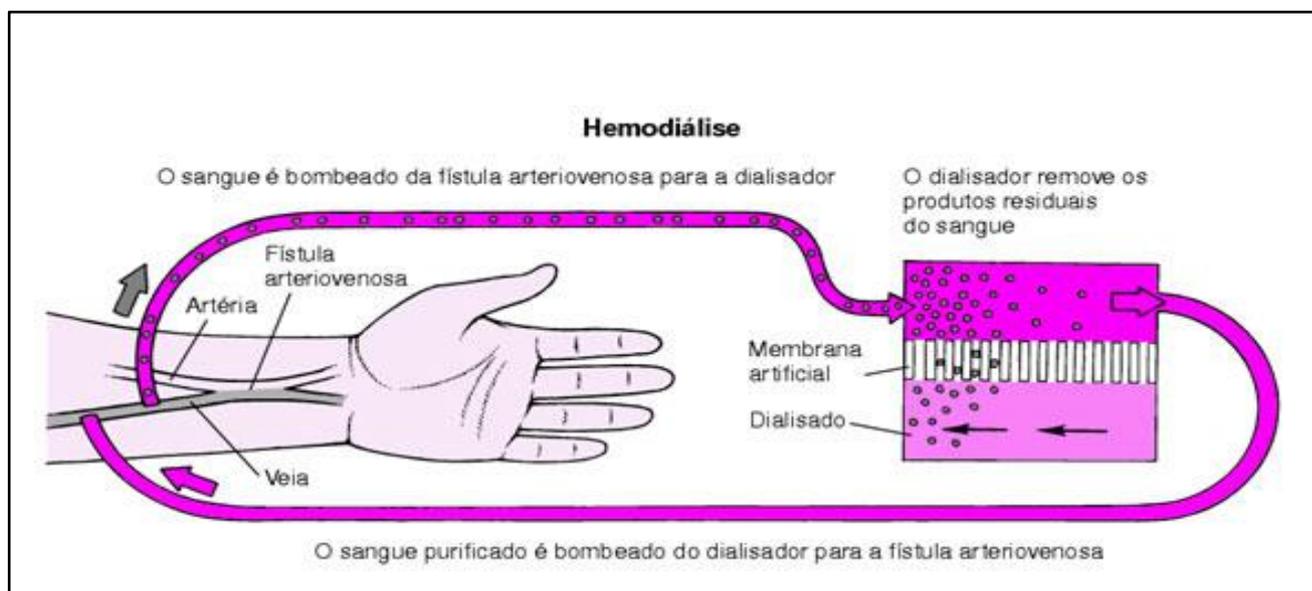


Figura 3- Hemodiálise. Fonte: Sociedade brasileira de nefrologia.

A partir da identificação das manifestações da síndrome urêmica associada à insuficiência renal crônica, principalmente, a indicação do tratamento dialítico deve ser estabelecida. Em sua maioria, a função renal desses pacientes apresenta-se inferior a 10 mL/min/1,73m². E quando se trata de precocidade do tratamento dialítico, portadores de diabetes mellitus e insuficiência cardíaca congestiva, e aqueles que apresentam sinais de desnutrição protéico-energética, como redução espontânea da ingestão protéica diária, hipoalbuminemia, redução da massa corporal magra, sem resposta às medidas clínicas usuais, devem iniciar o mais rápido possível à terapêutica (MARTINS *et al.*, 2009).

A HD é uma modalidade de tratamento que contribui para o aumento da expectativa de vida dos pacientes com DRC ao longo dos anos. Porém, o tratamento dialítico interfere de maneira negativa na qualidade de vida dos pacientes, uma vez que favorece ao sedentarismo e ao declínio funcional. O tratamento hemodialítico é responsável por um cotidiano monótono e restrito, tornando as atividades dos indivíduos com insuficiência renal crônica limitadas após o início do tratamento, contribuindo para a inatividade (MARTINS; CESARINO, 2005).

As principais reclamações dos pacientes em HD referem-se à diminuição da tolerância ao exercício e para a realização das atividades cotidianas, o que causa impacto na aptidão física do indivíduo (IKIZLER; PUPIM; BROUILLETTE, 2002).

É sabido do avanço da tecnologia e da melhora na qualidade do atendimento aos pacientes dialíticos, porém, é notório que a morbimortalidade nesse grupo é ainda bastante alta (TOLEDO *et al.*, 2013). A presença de comorbidades associadas ao estado nutricional e ao número de doses inadequadas de diálises pode levar a taxas insatisfatórias de sobrevida para pacientes com DRC (CHAN *et al.*, 2012).

1.1.2 Força muscular respiratória e função pulmonar em pacientes hemodialíticos

Quando se trata do sistema muscular, existe um conjunto de fatores associados que podem explicar as alterações musculares ocorridas nesses pacientes, como a diminuição da ingestão proteico-calórica, atrofia muscular por desuso e o desequilíbrio proteico muscular (desnutrição). Tais alterações estão descritas na literatura como parte da miopatia urêmica e são frequentemente relacionados à musculatura esquelética, além de situações como o hiperparatireoidismo grave, uso de corticoides para tratar doenças glomerulares e/ ou vasculites sistêmicas (MCINTYRE *et al.*, 2006).

Dentre os músculos esqueléticos, encontram-se os músculos responsáveis pelo processo de respiração, como diafragma, intercostais, entre outros. Portanto, da mesma forma que ocorre com a musculatura periférica, os músculos respiratórios podem apresentar diminuição das propriedades de força e resistência muscular decorrentes dessa miopatia (TARASUIK; HEIMER; BARK, 1992).

Nos pacientes que necessitam de hemodiálise percebe-se que a diminuição da força muscular respiratória e da função pulmonar está diretamente ligada ao seu índice de massa corporal, especialmente quando associado a um maior período de tratamento de hemodiálise, bem como ao período entre as sessões (KOVELIS; PITTA; PROBST *et al.*, 2008). Essa constatação é similar ao estudo de Mahmoud *et al.*, (2004) que ao verificar esses mesmos parâmetros em 70 pacientes em HD revelou decréscimo nessas variáveis em pacientes que realizavam esse tratamento diariamente ou duas vezes por semana. Associada a essa condição a desnutrição e a inflamação sistêmica podem induzir disfunção e fraqueza muscular respiratória (SENATORE *et al.*, 2004; STEINHORST, 2005).

É importante salientar que o sistema respiratório é afetado tanto pela DRC quanto por seu tratamento (hemodiálise ou diálise peritoneal). A uremia e a diálise interferem no estímulo respiratório, mecânica, função muscular e troca de gases. A HD de alguma forma, em algum momento, afetará o sistema respiratório dos pacientes submetidos a esse

tratamento. (LANG *et al.*, 2006). As alterações pulmonares mais encontradas são a limitação ao fluxo aéreo, desordens restritivas, redução da capacidade de difusão pulmonar, diminuição da endurance e força muscular respiratória (KOVELIS *et al.*, 2008; JATOBÁ *et al.*, 2008; SCHARDONG; LUKRAFKA; GARCIA, 2008).

Entre as alterações pulmonares observadas está o acometimento da musculatura respiratória (IKIZLER *et al.*, 2002). É fato que esse comprometimento ocorre de maneira progressiva e é diretamente proporcional ao período de tempo e ao número de sessões de hemodiálise (VIEIRA *et al.*, 2005).

O estudo de Gómez-Fernández e colaboradores (1984) foi um dos primeiros a descrever a avaliação da força muscular respiratória em pacientes com DRC. Os resultados da pesquisa revelaram diminuição da pressão inspiratória máxima (Pimáx) nos pacientes com DRC (59,6% do previsto) quando comparados com os pacientes do grupo controle. Em seguida, outros estudos foram realizados e os resultados foram similares apontando que o tempo da doença influencia nessa variável (KARACAN *et al.*, 2004; KARACAN *et al.*, 2006; ULUBAY *et al.*, 2006).

Em outra pesquisa realizada por Cunha *et al.* (2009), os pacientes com DRC em HD apresentaram importantes alterações quanto à força muscular respiratória, principalmente na força expiratória, tendo apresentado níveis muito abaixo dos preditos (42,8% do previsto) o que pode estar associado à diminuição da força da musculatura esquelética.

A consequência desse comprometimento na musculatura respiratória junto a outros problemas pulmonares e sistêmicos contribui para a diminuição da capacidade pulmonar, devido ao prejuízo na função desse sistema. (SAKKAS *et al.*, 2003; KEMP *et al.*, 2004).

Observa-se relação entre a função pulmonar e quadros clínicos de inflamação e desnutrição. Em um estudo foi evidenciado que a inflamação e a desnutrição, presente em pacientes submetidos à hemodiálise, estão associadas à redução da massa muscular, a qual

afeta os músculos respiratórios e contribui para os prejuízos da função pulmonar (NASCIMENTO *et al.*, 2004; KARACAN *et al.*, 2006). Conseqüentemente, a diminuição dos volumes e capacidades pulmonares encontrados no paciente dialítico resultam em dificuldade ou até mesmo incapacidade de realização de atividades de vida diária por eles, sendo a dispnéia uma característica muito comum presente nesses pacientes (MARCHESAN *et al.*, 2008).

Os primeiros relatos sobre função respiratória no paciente dialítico, no Brasil, começaram no final da última década e tinham, em sua maioria, o objetivo de estudar a função pulmonar associada ao tempo de HD (KOVELIS *et al.*, 2008; ROCHA *et al.*, 2010; CURY; BRUNETTO; AYDOS, 2010). Em um dos estudos, Cury e colaboradores (2010) avaliaram a função pulmonar nesses pacientes e foi possível afirmar que ocorreu uma diminuição na capacidade vital forçada (CVF), no volume expirado forçado no primeiro segundo (VEF1) e na ventilação voluntária máxima (VVM), apontada através da espirometria.

Segundo Herrero e colaboradores (2002), durante um período prolongado os pacientes que realizam HD a longo prazo apresentam redução na capacidade de difusão pulmonar, evidenciada pelos testes de espirometria e gasometria. Isso pode ser explicado pela fibrose pulmonar crônica ocasionada pelo tempo de tratamento.

Quando se trata de pacientes submetidos à hemodiálise é evidente que esse grupo possui um maior comprometimento da função muscular e pulmonar se comparados à população em geral (CURY *et al.*, 2010). Quando valores relacionados à força muscular respiratória e parâmetros ventilatórios são comparados com os preditos para a idade, os pacientes apresentam valores inferiores (ROCHA *et al.*, 2010; DUARTE *et al.*, 2011).

1.1.3 Capacidade funcional em pacientes hemodialíticos

Diante do contexto do paciente hemodialítico, embora se saiba dos avanços tecnológicos para a sobrevivência dos mesmos, é fato que a capacidade funcional sofre prejuízo não só pela HD, mas também pelas comorbidades que acompanham esses pacientes, trazendo conseqüentemente aspectos relevantes e prejudiciais a sua qualidade de vida (KOPPLE *et al.*, 2005; KAYSEN *et al.*, 2012).

O indivíduo com DRC apresenta um quadro de baixa tolerância ao exercício, o que repercute na sua capacidade funcional, limitando-o em suas atividades de vida diária (MOURA *et al.*, 2008). São muitos os fatores que contribuem com essa condição, dentre eles: a própria uremia, as doenças cardiovasculares, a anemia, a fraqueza muscular, o sedentarismo e a desnutrição (SIETSEMA *et al.*, 2002).

Além dos fatores supracitados, os pacientes com DRC em HD podem apresentar atrofia muscular, neuropatia, ativação neuro-hormonal, acúmulo de toxinas urêmicas, baixa perfusão vascular e inatividade ou a união destes mecanismos que geram no paciente uma condição física debilitante e, conseqüentemente, prejuízo em sua qualidade de vida (PAINTER, 2009).

O Teste de caminhada de 6 minutos (TC6) é bastante utilizado na prática clínica devido sua fácil aplicabilidade e baixo custo para avaliação da capacidade funcional do indivíduo (SOLWAY *et al.*, 2001). O teste oferece importantes medidas para o acompanhamento da evolução dos pacientes no decorrer da afecção e também para avaliar os efeitos de programas de reabilitação (CURY, 2010).

É sabido que o TC6 é amplamente realizado nas avaliações de pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca, doença vascular periférica e fibrose cística. Quando se trata de DRC em HD, apesar de tal teste ainda ser pouco

empregado na avaliação do paciente, os resultados do TC6 podem ser utilizados de maneira prática pelo fisioterapeuta (ATS, 2002).

A diminuição da capacidade física no paciente dialítico acarreta prejuízo no desempenho nas atividades de lazer, trabalho e convívio social. Paralelo a isso, a faixa etária do paciente e o sedentarismo, este último presente na maioria, podem levar o indivíduo a permanecer com déficits que podem ter influências negativas no seu prognóstico funcional (TRENTINI, 2004; CURY, 2010).

Um estudo realizado por Cunha *et al* (2009) avaliou a capacidade funcional (TC6) em pacientes com DRC submetidos a HD e constatou uma diminuição da distância percorrida em metros e fadiga leve na amostra estudada. Diante desse achado, Medeiros *et al* (2002) explica que esse perfil de paciente por apresentar uma fraqueza generalizada, causada pela perda de força, possui diminuição na tolerância ao exercício físico e a fadiga aparece como fator limitante da capacidade funcional.

Inserida nesse contexto, a pesquisa realizada por Silva *et al* (2011) encontrou uma correlação positiva e significativa obtida entre a distância percorrida no TC6 e a PiMáx o que sugere que a força muscular inspiratória contribui com a tolerância ao exercício e capacidade funcional.

É importante ressaltar que a fadiga e sua intensidade no paciente dialítico são diretamente associadas à idade, à condição da doença e o tempo de tratamento hemodialítico e indiretamente proporcional a capacidade funcional (MEDEIROS *et al.*, 2002; MAGALHÃES *et al.*, 2004; MARCHESAN *et al.*, 2008; ROCHA *et al.*, 2010;). Concomitantemente, a dispneia de esforço, também presente nesse paciente, é fator contribuinte para a redução da funcionalidade desse indivíduo (PAINTER, 2009).

1.1.4 Doença cardiovascular em pacientes hemodialíticos

O aumento da tecnologia e do conhecimento que envolve a doença renal crônica e o tratamento de pacientes dialíticos não foram ainda suficientes para a redução do índice de mortalidade nessa população, sendo os eventos cardiovasculares as causas mais prevalentes (MANN *et al.*, 2001; PECOITS-FILHO *et al.*, 2002; MANJUNAT *et al.*, 2003; CAMPOS *et al.*, 2003; FRIED *et al.*, 2003; SHLIPAK *et al.*, 2004; GO *et al.*, 2004).

No doente renal crônico, a patogênese da DCV é complexa e relacionada à alta prevalência de fatores de risco como hipertensão arterial (HAS), diabetes mellitus (DM) e dislipidemia, além de outros componentes inerentes à doença renal crônica. E sabe-se que a soma desses fatores tradicionais, apresentados em maior proporção nesses pacientes, com os não tradicionais (inflamação, estresse oxidativo e disfunção endotelial), são os responsáveis pelo aumento da taxa de mortalidade nessa população (CACHOFEIRO *et al.*, 2008; M. LIU *et al.*, 2014).

A taxa de mortalidade anual de pacientes em diálise por doença cardiovascular chega a 9%, índice de 10 a 20 vezes superior a da população em geral, mesmo quando o ajuste é feito para outros fatores de risco, como idade, raça, sexo e presença de diabetes mellitus (FOLEY; PARFREY; SARNAK, 1998). A prevalência de complicações cardiovasculares aumenta com a diminuição da função renal (BAGSHAW, 2010) (FIGURA 4).

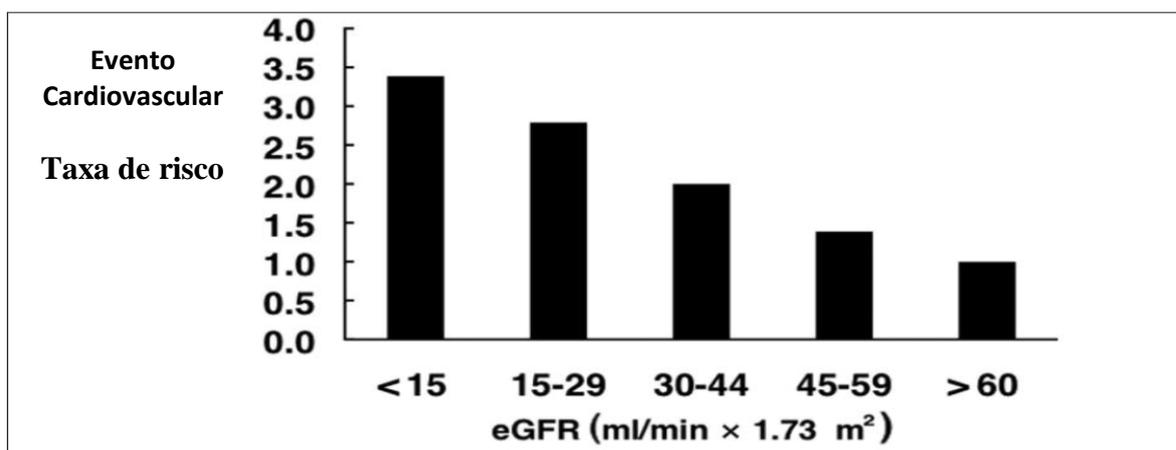


Figura 4: relação inversa entre a taxa de risco de eventos cardiovasculares e a função renal (avaliada pela taxa de filtração glomerular -TFG). Fonte: (M. Liu *et al*, 2014).

A DCV aterosclerótica prematura é muito comum entre os renais crônicos mantidos em HD. A inflamação e a disfunção endotelial apontadas no início e na progressão do processo aterosclerótico são bastante pronunciadas nessa afecção (PINHEIRO; ALVES, 2003; SULIMAN, 2004). Corroborando com essa afirmação, um estudo realizado por Qureshi *et al.* (1998), constatou uma alta incidência de desnutrição, inflamação e aterosclerose em pacientes portadores de DRC após o início do tratamento com HD.

1.1.4.1 Estresse oxidativo e disfunção endotelial em pacientes com DRC

Caracterizada por uma vasculopatia generalizada, a DRC é acompanhada por uma elevada mortalidade cardiovascular causada, sobretudo, pela aterosclerose. O endotélio perde progressivamente sua função fisiológica de proteção quando agredido por fatores de risco sendo, portanto, condição favorável à progressão da aterosclerose. Esses danos ou ativação do endotélio modificam funções regulatórias, alterando a resposta vasodilatadora ocasionando alterações estruturais e obviamente dano no vaso (SINGH, 2006; GREIG *et al*, 2008).

Sabendo que a disfunção endotelial está envolvida na gênese da aterosclerose e que o estresse oxidativo (EO) é um dos fatores que pode ocasionar esta disfunção, é interessante diminuir essas duas condições que estão associadas em pacientes com DRC. Não se deve esquecer de que a mensuração precoce desses fatores permite a identificação dos pacientes com maior risco de sofrer futuras intercorrências (GO *et al*, 2004).

O EO ocorre quando há um desequilíbrio entre sistema pró-oxidantes e antioxidantes e a DRC frequentemente está associada ao aumento do EO. Conseqüentemente, a diminuição da capacidade antioxidante associada à perda ou disfunção da função renal ou ao aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) com a elevação de marcadores dessa alteração metabólica, são alterações bem evidenciadas no paciente dialítico (CIBULKA; J. RACEK, 2007).

O EO é um dos mecanismos que causam a disfunção endotelial, ocasionando uma alteração do óxido nítrico (ON), levando a célula a perder sua capacidade de proteção na parede do vaso, tornando-se suscetível a aterosclerose (ZALBA, FORTUNO, J. DIEZ, 2006).

O estudo de HUNG *et al* (2009), com intuito de avaliar o estresse oxidativo e a disfunção endotelial em pacientes com DRC, observou no grupo de pacientes com o diagnóstico da doença, um aumento do EO e comprometimento da reatividade vascular comparado ao grupo controle. Tais achados afirmam o que a literatura atual vêm descrevendo a respeito desses dois fatores de risco não tradicionais presentes nos pacientes com essa afecção.

A disfunção endotelial, segundo alguns estudos publicados, pode ser mais prevalente quando em associação com a inflamação e a desnutrição, pois o processo inflamatório é diretamente proporcional à redução da disponibilidade de ON, este último fundamental para a manutenção e proteção do endotélio. Dessa forma, a disfunção endotelial poder ser uma condição intermediária entre inflamação e DCV (VARAGUNAM, 2010).

A inflamação também pode alterar a função endotelial modificando a expressão de moléculas de adesão (ICAM-1- Molécula de Adesão Intercelular I e VCAM-1- Molécula de adesão celular-vascular 1) e dessa forma, favorecer a lesão (BHAGAT; VALLANCE, 1997).

A ICAM-1 se expressa em vários tipos celulares, incluindo leucócitos e células endoteliais, sendo que no endotélio vascular, ela está presente em baixos níveis em condições normais e sua expressão é estimulada após ativação de células endoteliais. No endotélio ela tem importante papel na migração dos leucócitos aos sítios de inflamação.

A molécula VCAM-1 é pouco expressa por células endoteliais não estimuladas, porém quando exposta a agentes pró-inflamatórios, essa molécula torna-se proeminentemente expressa. Estudos prévios sugerem um papel importante da VCAM-1 na iniciação do processo de aterosclerose (CYBULSKY *et al*, 2001).

É sabido que o exercício físico de leve a moderado, realizado regularmente, é recomendado para a manutenção da saúde e prevenção de inúmeras doenças, além de reduzir a produção de oxidantes, aumentando a resistência dos órgãos e tecidos contra a ação deletéria dos radicais livres (RL) (POLIDORI *et al*, 2000). Inserido nesse contexto, alguns estudos versam sobre os exercícios que envolvem o treinamento para fortalecimento muscular e afirmam que esse tipo de exercício melhora a capacidade oxidativa da musculatura (BLOOMER, 2005; CHEEMA *et al*, 2005).

A possível explicação para os efeitos do exercício físico envolve o declínio na concentração de fatores de risco mais convencionais para o doente renal crônico, envolvendo a menor produção de mediadores inflamatórios, aumentando a disponibilidade de óxido nítrico (NO) e uma maior capacidade oxidante, configurando uma situação chamada de condição arterioprotetora (BLOOMER, 2005; CHEEMA *et al*, 2005; GUZEL; HAZAR; ERBAS, 2007).

1.1.4.2 Endotélio, glicocálice e Syndecan-1.

O endotélio é formado por uma camada de revestimento chamada de glicocálice, localizado na superfície luminal, composto por uma malha carregada negativamente de proteoglicanos, glicosaminoglicanos (GAG), glicoproteínas e glicolípídeos (FIGURA 5). Estes componentes compõem uma emaranhada rede em que as moléculas solúveis derivadas do plasma ou do endotélio são incorporadas (NIEUWDORP *et al.*, 2005).

O glicocálice, próximo ao lúmen é formado por componentes solúveis do plasma, ligados um ao outro de modo direto ou através de proteoglicanos e/ou GAG. Essa estrutura é composta também por uma grande variedade de enzimas e proteínas que contribuem na regulação do balanço fluido intersticial e promovem um efeito anti-aterogênico na parede da superfície vascular (REITSMA *et al.*, 2007).

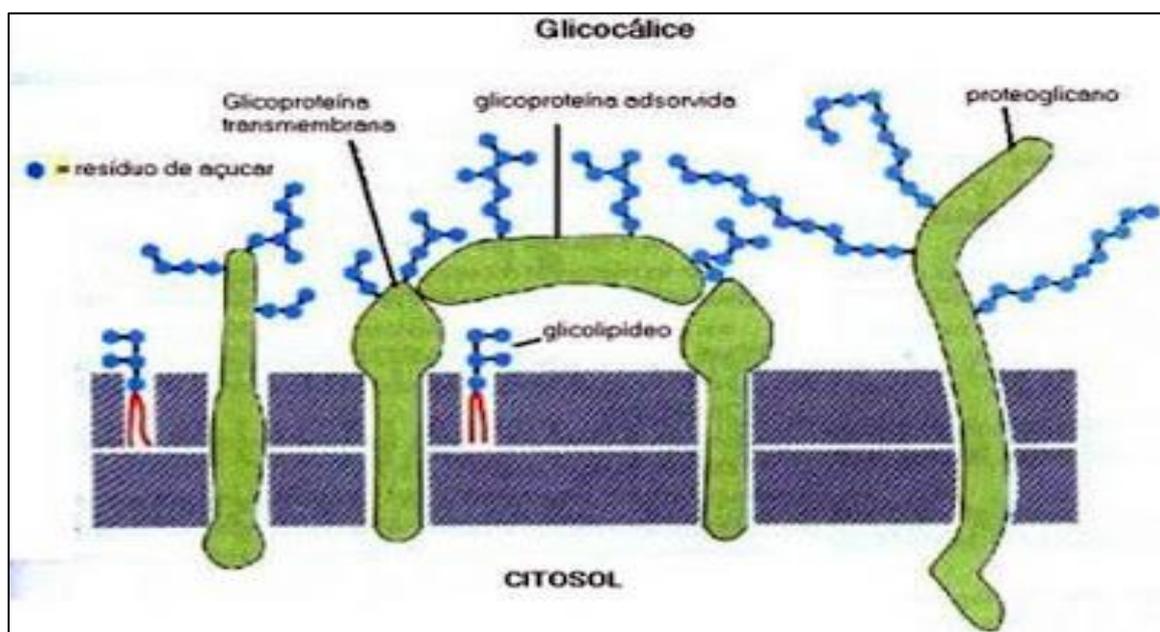


Figura 5: Glicocálice- Fonte Google imagens.

A ruptura desta estrutura leva a um aumento da permeabilidade capilar, ocasionando a acentuada inflamação e edema tissular (BRUEGGER *et al.*, 2015).

Diante deste contexto, biomarcadores endoteliais de remodelamento da matriz e inflamação tem emergido como indicador pré-clínico para identificar risco individual no desenvolvimento de eventos cardiovasculares. Os sindecanos estão presentes em todos os animais multicelulares e nos mamíferos existem quatro diferentes tipos (1 a 4) (MULTHAUPT et al., 2009). O *Syndecan-1* é principalmente expresso no endotélio e células plasmáticas. Logo, existe extensa evidência sugerindo que o *Syndecan-1* é induzido em tecidos lesionados e pode regular as respostas inflamatórias e reparadoras (FRANGOIANNIS, 2010; BIELECKA-DABROWA et al., 2013).

O *Syndecan-1* é um proteoglicano heparano-sulfato (PHS), composto de um esqueleto protéico modificado por cadeias de heparano-sulfato (HS) e condroitina-sulfato (CS), sendo considerado um biomarcador de desordem do glicocálice endotelial, atuando como co-receptor e para o fator de crescimento de ligação, estando envolvido na regulação da célula, da adesão celular e na angiogênese (FIGURA 6) (TKACHENKO; RHODES, SIMONS, 2005).

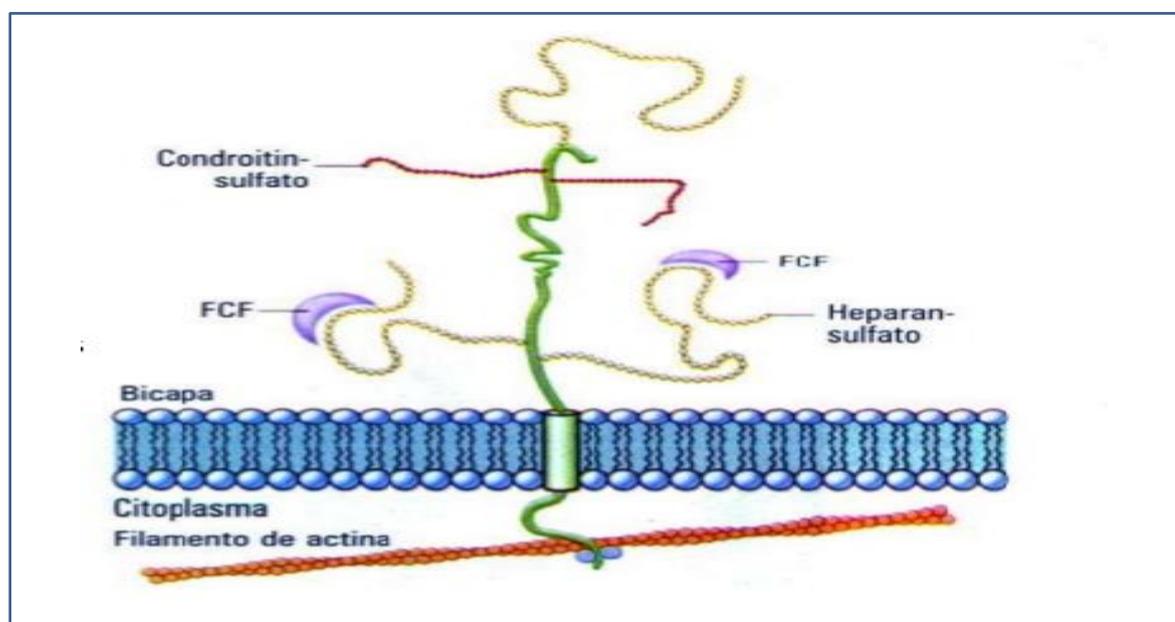


Figura 6: Estrutura -Syndecan-1- Fonte Google Imagens.

Sendo o *Syndecan-1* um dos principais componentes do glicocálice endotelial, sua imunoeexpressão, liberação do glicocálice e níveis séricos aumentam em condições

inflamatórias ou que cursam com lesão do glicocálice endotelial (SAVERY *et al.*, 2013; VLAHU *et al.*, 2012).

Pacientes em terapia dialítica apresentam maior penetração de eritrócitos no glicocálice, indicando uma redução de suas propriedades de “barreira”. Estes pacientes também apresentam níveis séricos aumentados de constituintes do glicocálice, inclusive, *Syndecan-1* sugerindo a perda destes componentes (VLAHU *et al.*, 2012).

1.1.4.3 Angiopoietina 2

As angiopoietinas (Ang 1 e Ang 2) são importantes citocinas não miogênicas de células endoteliais vasculares que ajudam no desenvolvimento e remodelamento das mesmas. A angiopoietina 1 (Ang 1) está associada com uma vasculatura estável, enquanto a angiopoietina 2 (Ang 2) está associada com atividade angiogênica patológica, sendo que ambas competem pelo receptor Tie2 que é expresso em sítios de remodelamento vascular (FAGIANI; CHERISTOFORI, 2013).

A Ang 2, atua inibindo a ligação da Ang 1 ao receptor Tie2, minimizando o seu efeito anti-inflamatório, diminuindo a estabilidade e maturação vascular. A angiogênese vascular adquire uma característica patológica por apresentar um quadro de inflamação crônica (FIEDLER *et al.*, 2004; PICHIULE; CHAVEZ; LAMANNA, 2004; ONG, 2010).

A angiogênese patológica é caracterizada por inflamação, hiperplasia e hipertrofia da túnica média vascular, gerando obliteração de arteríolas e vasos menores, podendo ser influenciada pelas ERO e está normalmente associada a situações patológicas, onde a liberação de citocinas inflamatórias está aumentada. Conseqüentemente, um aumento dessa produção de citocinas estimula a produção de Ang 2 (IMHOF; AURRAND LIONS, 2006).

Vale salientar que ambas as condições (estresse oxidativo e inflamação) são muito comuns e que podem estar presentes no paciente com DRC.

Um estudo realizado por David *et al* (2010), constatou um elevado valor de Angiopietina-2 em pacientes com DRC dialíticos ou não. Sendo essa ang-2 circulante correlacionada positivamente com doença arterial coronariana e doença arterial periférica em pacientes submetidos ao tratamento de diálise. Nesse mesmo estudo, foi também evidenciada uma associação de Ang-2 com mortalidade por todas as causas nessa população de estudo que contemplou 43 pacientes com DRC no estágio quatro e 85 em diálise (DAVID *et al*, 2012).

1.1.4.4 Endotelina-1

A endotelina (ET)-1 foi identificada como sendo um peptídeo vasoconstritor produzido pelo endotélio vascular. Atualmente, sabe-se que a nível cardiovascular a ET-1 pode ser sintetizada não só pelo endotélio (vascular e endocárdico), mas também por células miocárdicas (YANAGISAWA; KURIHARA; KIMURA, 1988).

O efeito vasoconstritor intenso e sustentado induzido pela ET-1 e o seu envolvimento na progressão de DCV fez com que as endotelinas (ETs) fossem conotadas como “*as vilãs da circulação sanguínea*” e se tornassem um alvo atraente sob o ponto de vista terapêutico (VANHOUTTE, 1994).

Inserida nessa condição, o aumento da expressão de ET-1 nas células endoteliais endocárdicas e coronárias está comprovado em modelos de hipertrofia ventricular. Segundo Brutsaert (2003), este aumento parece ser suficiente para desencadear o processo hipertrófico nas células miocárdicas, independentemente de nestas existir ou não, sobre expressão de ET-1.

Elevadas concentrações plasmáticas de ET-1 têm sido relatadas em eventos cardiovasculares, como no infarto do miocárdio, no choque cardiogênico, na angina instável, na doença arterial coronariana em geral, na insuficiência cardíaca e na hipertensão essencial. A aterosclerose que é um estado de disfunção endotelial, sob ação da endotelina-1, sem a oposição do óxido nítrico, tende a promover vasoconstrição e proliferação de células musculares lisas vasculares (CERNACEK; STEWART, 1989; SHICHIRI; HIRATA; ANDO, 1990; LOPEZ *et al*, 1990).

1.1.5 Treinamento muscular respiratório intradialítico em pacientes com DRC

O comprometimento da musculatura respiratória ocasiona um déficit ventilatório e esse fator associado a outros comprometimentos teciduais pulmonares comprometem a função desse sistema, contribuindo para a diminuição da capacidade pulmonar, conseqüentemente da capacidade funcional e qualidade de vida do indivíduo (SAKKAS, 2003).

Os músculos respiratórios, assim como outros músculos esqueléticos na população saudável aumentam sua eficácia quando submetidos a um programa de treinamento. Evidencia-se que a partir dessa perspectiva ocorre uma melhora da função pulmonar, conseqüentemente na capacidade funcional do indivíduo e baseia-se nos mesmos princípios básicos de treinamento dos músculos esqueléticos: carga, especificidade e reversibilidade (CELLI, 1995).

As repercussões da DRC associadas com o tratamento hemodialítico podem acarretar a perda de tecido e força muscular que resultam na diminuição da capacidade funcional e na realização de exercícios com impacto relevante na mortalidade desta população (NASCIMENTO *et al.*, 2004; JOHANSEN *et al.*, 2006; ANAND, *et al.*, 2011). As principais

manifestações dessas alterações são a fadiga, a fraqueza muscular e a dispneia por esforço (WORKENEH *et al.*, 2006; MURPHY *et al.*, 2012; LEWIS *et al.*, 2012).

Essa perda importante do tecido muscular nos pacientes em HD afeta os músculos da caixa torácica reduzindo a força muscular respiratória, conseqüentemente ocorre uma redução dos volumes e as capacidades pulmonares, resultando em uma menor oxigenação dos tecidos corporais (GULERIA, 2005; PELLIZZARO; THOME; VERONESE, 2013).

Dentro desse contexto, o TMR tem o intuito de estimular adaptações musculares, promover hipertrofia de fibras, por conseguinte, gerar um aumento de força e resistência da musculatura respiratória. Segundo McCONNELL (2013), os princípios de TMR envolvem os conceitos de duração, intensidade e frequência, geralmente, os protocolos de treinamentos combinam pelo menos dois destes fatores. Nas primeiras quatro semanas, evidencia-se uma hipertrofia de fibras rápidas em resposta a carga imposta.

Quando se trata de TMR intradialítico em pacientes com DRC, os estudos são escassos e as evidências existentes relacionadas ao TMR em pacientes hemodialíticos não contemplam a análise de parâmetros endoteliais.

1.2 PERGUNTAS DE PARTIDA

Qual o efeito que o treinamento muscular respiratório intradialítico proposto tem nos níveis séricos de ICAM-1, VCAM-1, *Syndecan-1*, Angiopietina-2, Malondialdeído (MDA) e Endotelina-1 dos participantes do estudo?

Esse protocolo de TMR intradialítico tem efeito sobre a força muscular respiratória, a função pulmonar e a capacidade funcional em pacientes com DRC?

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Analisar os efeitos do treinamento muscular respiratório nos biomarcadores de endotélio e estresse oxidativo em pacientes submetidos à hemodiálise entre os grupos experimental e controle.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar o efeito do TMR na (os):

- 1) Força muscular respiratória (P_{Imáx}; P_{Emáx}) e função pulmonar (CVF; VEF1) entre os grupos experimental e controle.
- 2) Frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), Pressão arterial (PA), Escala de Borg Modificada e distância percorrida (metros).
- 3) Níveis séricos de ICAM-1, VCAM-1, Syndecan-1, Angiopietina-2, Malondialdeído (MDA) e Endotelina-1 entre os grupos experimental e controle.

- Relacionar a pressão arterial média e o nível de endotelina-1 nos participantes do estudo.

MATERIAL E MÉTODO

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 Tipo, local e período do estudo

Ensaio clínico randomizado controlado, simples cego, com abordagem quantitativa realizado na Clínica de Hemodiálise Pronefron- Bairro Messejana na Cidade de Fortaleza-Ceará. O período da coleta de dados foi de Julho de 2015 a Novembro de 2016.

3.2 População e amostra

A população do estudo foi composta por indivíduos com diagnóstico clínico de doença renal crônica cadastrados no setor de hemodiálise da referida clínica. A amostra deste estudo foi não probabilística por conveniência e finalizou com 41 participantes alocados em dois grupos: Grupo Intervenção (GI) com 29 integrantes e o Grupo Controle (GC) com um total de 12 voluntários.

3.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos na pesquisa participantes com diagnóstico clínico de Doença Renal Crônica, cadastrados no Setor de Hemodiálise da referida clínica com idade entre de 30 a 70 anos; ambos os gêneros; que estivessem na HD por mais de três (3) meses; com capacidade cognitiva e física suficiente para executar os procedimentos avaliativos e participar do protocolo proposto; não possuir diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica e que aceitaram participar da pesquisa após terem lido, compreendido e assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido- TCLE (APÊNDICE A).

Foram excluídos da pesquisa indivíduos que tinham história de infarto agudo do miocárdio há menos de três meses antes do estudo, doença cardíaca descompensada, processo infeccioso, que tivessem participado ou participassem de qualquer estudo envolvendo

atividade física há menos de seis meses, os pacientes com duas faltas consecutivas ou separadas.

3.4 Randomização

Os participantes foram alocados em 2 grupos (2:1) através da randomização pelo *Random Allocation Software* (versão 10.0). Anteriormente, os dados pessoais (Idade, gênero, altura, peso, índice de massa corpórea (IMC), se diabético/hipertenso ou não, uso ou não de tabaco, causas da DRC, comorbidades, tempo de hemodiálise e medicamentos) foram coletados através de uma ficha de avaliação fisioterapêutica própria (APÊNDICE B). A estatura (metros) e o peso (quilogramas) foram mensurados através de um estadiômetro (600–2,100-mm model, acurácia- 1.5 mm) e uma balança eletrônica modelo MRP200P (acurácia 0.1 kg), respectivamente. Os participantes durante as mensurações acima, estavam usando roupa leve e sem sapatos. O fluxograma (Figura 7) contém detalhes sobre a seleção, alocação, seguimento da amostra e designer da pesquisa.

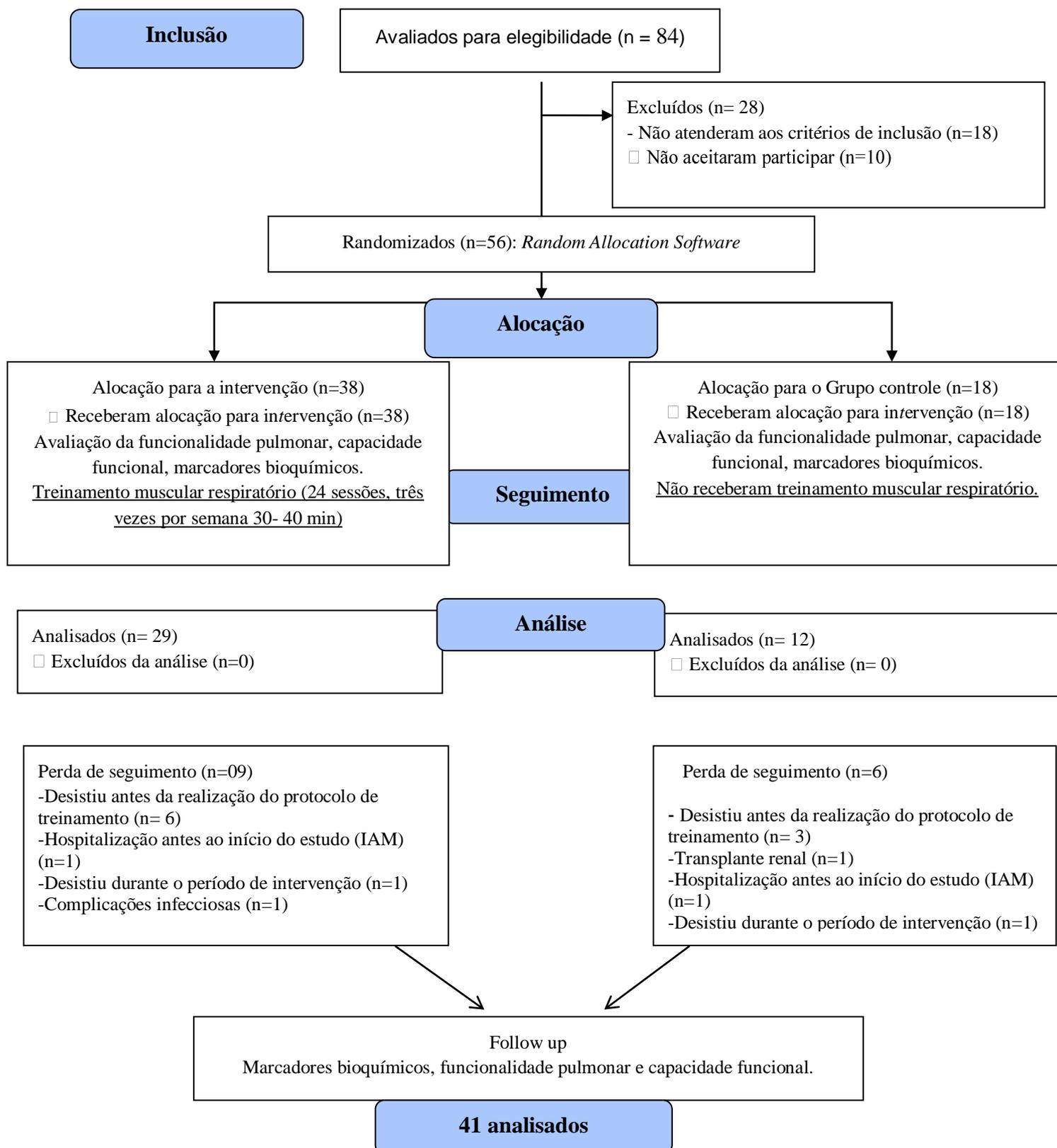


Figura 7. Fluxograma da população do estudo, incluindo o número de pacientes que foram selecionados, consentiram, submetidos à randomização, completaram o tratamento do estudo e foram incluídos na análise. TMR: Treinamento muscular respiratório; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio.

3.5 Procedimentos e instrumento para a coleta dos dados

Foram coletados e registrados em uma ficha de avaliação a performance pulmonar: medidas das pressões inspiratória e expiratória máximas (P_{Imáx} e P_{Emáx}) e medida dos volumes e capacidades pulmonares (Capacidade Vital Forçada- CVF; Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo- VEF1); capacidade funcional: teste de caminhada de 6 minutos (TC6) e avaliação laboratorial dos níveis séricos de biomarcadores endoteliais, estresse oxidativo e ET-1 (APÊNDICE B). Após o período de oito semanas, em ambos os grupos foram coletados novamente os dados acima, exceto os dados pessoais.

As avaliações e reavaliações foram realizadas por profissionais previamente treinados e diferentes daqueles que interviam com o treinamento muscular respiratório. Dessa forma, os avaliadores não sabiam quais participantes eram do grupo intervenção e do grupo controle. É importante salientar que tanto a avaliação quanto a reavaliação em ambos os grupos (GI e GC) foram realizadas antes do paciente entrar na sessão HD, no segundo dia de hemodiálise da referida semana, para controle do peso, pois ao primeiro dia da semana, devido ao fim de semana, o participante teria uma maior alteração dessa variável.

3.5.1 Mensuração da Força Muscular Respiratória

A mensuração das pressões respiratórias máximas (P_{Imáx} e P_{Emáx}) foi realizada através do manovacuômetro MR® (FIGURA 8). Foi utilizado no adaptador do bocal do aparelho um orifício para gerar um discreto fluxo de ar, impedindo a geração de pressão pelos músculos da face e o fechamento da glote, evitando assim alteração dos valores obtidos.

Os indivíduos realizaram três manobras de pressão Inspiratória Máxima (P_{Imáx}) e três manobras de pressão expiratória máxima (P_{Emáx}). Durante a realização do teste, os

indivíduos permaneceram sentados com os pés apoiados no chão, com as narinas ocluídas por um clipe nasal, o próprio indivíduo segurou firmemente o bocal contra os lábios evitando vazamento perioral de ar.

Foi solicitado aos indivíduos que as pressões máximas fossem mantidas por três segundos. Para ambas as pressões foram realizadas manobras com intervalo de um minuto, até serem atingidas três manobras tecnicamente aceitáveis, com variação de mais ou menos 10%. Durante a realização da técnica, o sujeito da pesquisa pôde visualizar o manômetro, como forma de oferecer um *feedback*, tendo em vista que esta é uma técnica que depende da motivação do participante (BRITTO; BRANT; PARREIRA, 2009).



Figura 8: Kit manovacuômetro MR.

3.5.2 Mensuração da Função Pulmonar

A avaliação dos volumes e capacidades para a referida pesquisa foi realizada utilizando-se a espirometria e seguiu as normas das Diretrizes para Testes de Função Pulmonar, descritas pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT, 2002). Para realização do teste, o indivíduo permaneceu sentado, cabeça em posição neutra, sem

flexão no pescoço, utilizando um clipe nasal para evitar o vazamento de ar. As medições incluíram VEF1 e CVF.

A espirometria foi realizada utilizando-se um espirômetro portátil da marca ONE FLOW RANGE (Clement Clarke International) (FIGURA 9). O teste foi realizado de maneira a obterem-se três manobras aceitáveis, sendo uma delas reproduzível (o maior valor), desde que esta não fosse a última e maior mensuração dos três valores considerados.



Figura 9: Espirômetro portátil ONE FLOW RANGE.

3.5.3 Mensuração da capacidade funcional (Teste de Caminhada de 6 minutos-TC6)

O teste foi realizado conforme padronização (ATS, 2002). Os pacientes foram orientados a caminhar o mais rapidamente possível, num corredor de 30 metros e superfície plana e sem tráfego, demarcado por cones sinalizadores. Eles foram instruídos a reduzir a velocidade ou interromper o teste até recuperação caso apresentem dispneia ou outro desconforto limitante. Frases de incentivo padronizadas foram repetidas a cada minuto, a fim de que os pacientes deambulassem o mais rápido possível durante o teste. O desempenho foi

avaliado pela distância percorrida no TC6 (DTC6). Foram mensurados antes e após o teste a pressão arterial (PA), frequência respiratória (FR), frequência cardíaca (FC), saturação de oxigênio (SatO₂) e a Escala de Borg Modificada (EBM) (ANEXO A).

A EBM (2005) foi utilizada para a mensuração do cansaço em membros inferiores no início e no final do teste. Essa escala tem numeração de zero a dez (0 a 10), onde 0 é nenhum sintoma e 10 o sintoma máximo. O paciente foi orientado a parar o teste a qualquer sinal de desconforto.

3.5.4 Avaliação laboratorial das amostras sanguíneas

As coletas de sangue, da mesma forma que as demais variáveis, foram feitas em dois momentos: antes e após a aplicação do protocolo proposto, por um profissional auxiliar de enfermagem com experiência comprovada de no mínimo dois anos (EBAH, 2012). A coleta foi realizada na clínica onde aconteceram as avaliações e a intervenção, em seguida as amostras colhidas foram levadas ao Laboratório de Cultivo Celular da Universidade Federal do Ceará para análise.

Foram verificadas nas amostras sanguíneas níveis de ICAM-1, VCAM-1, Syndecan-1, Angiopietina-2, Malondialdeído (MDA) e Endotelina-1 (ET-1).

3.5.4.1 Análise laboratorial - ICAM-1, VCAM-1, Syndecan-1, Angiopietina-2 e Endotelina-1

Os mesmos foram quantificados de alíquotas específicas das amostras separadas no dia da coleta. Para essas quantificações foi utilizada a técnica do ELISA, um ensaio imunoenzimático de alta sensibilidade e especificidade.

O ELISA foi do tipo “sanduíche”, por ser um método mais rápido e eficaz, ele se baseia em: 1) adição do anticorpo primário específico ao biomarcador humano a ser quantificado na placa de 96 poços; 2) adição das amostras biológicas dos pacientes com consequente ligação do biomarcador presente na amostra ao anticorpo primário previamente fixado na placa; 3) adição e ligação do anticorpo secundário (conjugado a biotina) ao biomarcador fixado pelo anticorpo de captura; 4) adição da estreptavidina (ligada a peroxidase) que se liga a biotina conjugada ao anticorpo secundário; 5) e quantificação do complexo imobilizado (anticorpo-biotina-estreptavidina-peroxidase) através do monitoramento da atividade da peroxidase na presença de um substrato (3,3',5,5'-tetrametilbenzidina). Por fim, a atividade enzimática foi medida usando um espectofotômetro a 450 nm, onde o aumento da absorvância será diretamente proporcional à concentração do biomarcador que está sendo quantificado.

3.5.4.2 Análise do estresse oxidativo- Malondialdeído (MDA).

O método empregado para determinação do MDA em amostras biológicas foi baseado na sua reação com ácido tiobarbitúrico (TBARS). Nessa reação, duas moléculas de TBARS reagem estequiometricamente com uma molécula de MDA para formar um cromóforo róseo que tem absorvância máxima em solução ácida 535 a 560 nm (DRAPER; HADLEY, 1990).

Foi retirado 125µL das amostras de soro e incubadas em banho-maria a 37° C por 1 hora. Depois foi adicionado 200 µL de ácido perclórico (35%) a todas as amostras para precipitar as proteínas. As amostras foram então centrifugadas a 14000 rpm por 20 minutos. Depois foi retirado 100 µL de TBARS (0,6%) em tubos de vidro que foram posteriormente incubados em banho-maria a 90-100° C por 30 minutos. Após refriada, as amostras foram centrifugadas e o sobrenadante adicionado a placa de 96 poços. Depois foi feita a leitura em absorvância em um leitor de microplacas a 560nm.

3. 6 Protocolo de Intervenção Intradialítico

Os atendimentos do protocolo de TMR proposto para o GI foi iniciado sempre depois dos 45 minutos iniciais da diálise e até no máximo duas horas antes do final da mesma, pois a partir da terceira hora pode ocorrer instabilidade cardiovascular e hemodinâmica (SOARES *et al.*, 2011).

Cada atendimento teve duração média de 40 minutos. Quanto ao GC, os participantes eram apenas acompanhados em relação à presença e ou faltas no atendimento de HD, pelo mesmo período de tempo que o GI, porém sem qualquer tipo de intervenção nesse grupo.

O treinamento foi realizado com o aparelho ThresholdPeP® (FIGURA 10) e teve duração de oito (8) semanas, com frequência de três (3) sessões semanais, totalizando 24 sessões. O paciente realizava o TMR na posição de sedestação.



Figura 10: Aparelho ThresholdPEP..

As 12 primeiras sessões do treinamento tiveram duração total de 30 minutos cada, sendo 15 minutos com carga inspiratória de 15 cm/H₂O e 15 minutos com carga expiratória de 15 cm/H₂O. Durante cada fase do treinamento (inspiração e expiração), os pacientes, caso necessário, puderam parar até três vezes e descansar um minuto, sendo que o cronômetro era pausado quando acontecesse a interrupção e retomado quando acabasse o descanso do paciente para garantir o tempo do treinamento. Ao terminar os 15 minutos do treino inspiratório, os participantes descansaram dois minutos e só a partir de então começou-se o treinamento dos músculos expiratórios.

A carga de 15 cm/H₂O foi ajustada de acordo com a média da $P_{em\acute{a}x}$ dos participantes do estudo, utilizando 20% do valor dessa variável. A escolha do ajuste foi baseada na $P_{em\acute{a}x}$ pelo fato de que segundo a literatura a perda maior dos pacientes com DRC dialítico em relação a força muscular respiratória refere-se a força dos músculos expiratórios (CUNHA et al, 2009; KARACAN *et al.*, 2006).

As outras 12 sessões tiveram um aumento de carga e tempo de treinamento, a duração foi de 40 minutos cada, sendo 20 minutos com carga inspiratória de 20 cm/H₂O e 20 minutos com carga expiratória de 20 cm/H₂O. Foram obedecidas as mesmas regras referentes aos

descansos, já citados acima. A carga foi ajustada para 20cm/H₂O referente a 30% da P_{emáx} e por ser o máximo de carga imposta pelo aparelho (FIGURA 11).

Durante todo o tempo, os indivíduos mantiveram-se com narinas ocluídas por um clips nasal e foram orientados a realizar respiração diafragmática para controle do padrão respiratório (COSTA, 1999).

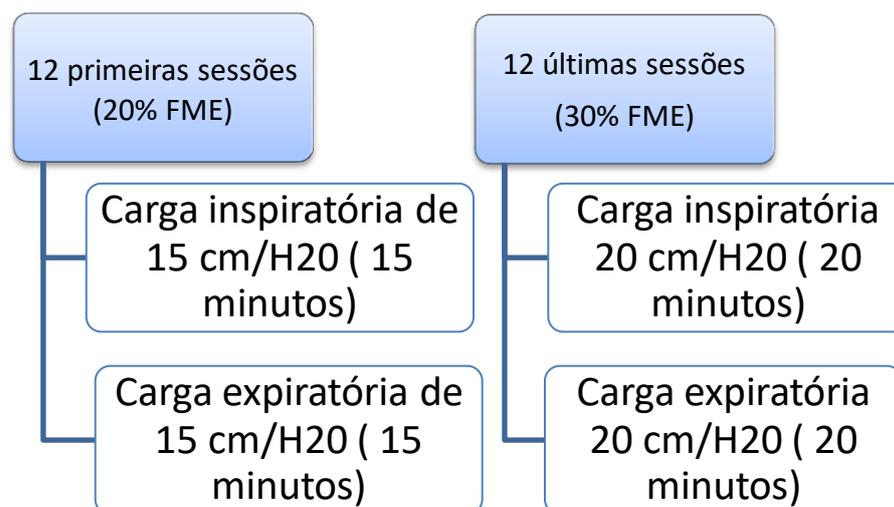


Figura 11: Protocolo de intervenção intradialítico.

3.7 Análise dos dados

O estudo foi concebido para fornecer 90% de potência para detectar uma diferença de 40% nos valores ajustados à linha de base entre os grupos de intervenção e controle. O cálculo de potência assumiu um SD comum de 0,40 e dois lados $\alpha = 0,05$. Todas as análises foram realizadas numa base de intenção de tratar.

Todas as variáveis foram testadas para distribuição normal. Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão para variáveis contínuas distribuídas e frequência e porcentagem para variáveis categóricas. As comparações das características da linha de base do grupo intervenção versus grupos controle foram conduzidas utilizando *teste t* ou *testes χ^2*

dependendo do tipo de dados. As alterações desde a linha de base até à oitava semana para cada resultado do estudo foram avaliadas utilizando regressão linear.

Todos os modelos incluíram valores basais de idade, sexo, tempo de hemodiálise, índice de massa corporal, presença de diabetes mellitus e causa de doença renal terminal como covariáveis. Todas as análises foram realizadas utilizando SPSS 19.0 para Windows (Chicago, IL, EUA). O nível de significância nominal foi definido como $p \leq 0,05$.

3.8 Aspectos éticos

A Pesquisa seguiu os princípios éticos da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012), iniciando-se após a aprovação pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Ceará, parecer número 1.113.278 (ANEXO B).

Foram prestados devidos esclarecimentos acerca do propósito da pesquisa e da conduta ética adotada pelo pesquisador principal, inclusive para resguardar a privacidade e assegurar o total anonimato aos informantes antes de iniciar o estudo.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Características demográficas e perfil clínico dos participantes da pesquisa

Os pacientes tinham idade média de $50,0 \pm 13,4$ anos; 24 (58,5%) eram do sexo masculino, 10 (24,4%) tinham diabetes e 100% eram hipertensos. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação idade, gênero, peso seco, IMC e tempo de hemodiálise.

Em relação à causa da DRC, comorbidades, presença de doença vascular periférica associada e uso de tabaco quando comparados o grupo controle e intervenção em relação a essas variáveis, não foi encontrada diferença significativa entre eles.

Quanto ao uso de medicamentos, também não foram encontradas diferenças significativas relacionadas às classes de agentes anti-hipertensivos e em relação ao uso de agentes estimuladores da eritropoetina entre os grupos. Todos, exceto um dos participantes dialisava usando uma fístula arteriovenosa.

Os parâmetros pulmonares também não apresentaram diferença estatística entre os grupos para Pimáx, Pemáx, CVF, VEF1: $p= 0,932$; $p= 0,287$; $p= 0,346$; $p= 0,796$, respectivamente.

Assim como as variáveis acima descritas, ambos os grupos também não apresentaram diferença significativa em relação ao nível de hemoglobina, níveis séricos de paratormônio, cálcio e fósforo; e biomarcadores analisados no presente estudo.

A tabela 1 retrata os resultados supracitados.

Tabela 1- Linha de base das características dos participantes do estudo em ambos os grupos.

Variáveis	Grupo Intervenção (n=29)	Grupo Controle (n=12)	p valor
Idade (anos)	48,86±12,97	52,67±14,61	0,415
Gênero masculino, n (%)	17 (58)	07 (58,3)	0,986
Peso seco, Kg	76,93±18,58	68,25±14,13	0,155
Índice de massa corporal, Kg/m²	28,28±6,39	27,96±5,83	0,884
Tempo de HD (meses)	29,97±21,29	23,58±19,70	0,378
Causas da DRC			0,223
Diabetes, n (%)	10 (34,5)	04 (33)	
Hipertensão, n (%)	04 (13,8)	02 (16,7)	
Glomerulonefrite, n (%)	07 (24,1)	02 (16,7)	
Outras, n (%)	08 (27,6)	04 (33)	
Comorbidades			
Diabetes, n (%)	10 (34,5)	04 (33)	0,391
Hipertensão, n (%)	29 (100)	12 (100)	-----
Doenças cardíacas, n (%)	07 (24)	04 (33)	0,545
AVE, n (%)	-----	-----	
Doença vascular periférica, n (%)	07 (24)	04 (33)	0,545
Câncer, n (%)	-----	-----	
Uso de Tabaco			0,354
Fumante atual, n (%)	-----	-----	
Sempre fumou, n (%)	10 (35)	06 (50)	
Nunca fumou, n (%)	19 (65)	06 (50)	
Utilização de agentes estimuladores da eritropoietina, n (%)	09(31)	04(33)	0,509
Medicamentos anti-hipertensivos			
ACI inibidor ou ARB, n (%)	10 (34)	04(33)	0,463
Bloqueadores de canais de cálcio, n (%)	08 (27)	03(25)	0,765
B-bloqueador, n (%)	07 (24)	03(25)	0,574
α_2 Agonista adrenérgico, n (%)	09 (31)	04(33)	0,351
Vasodilatadores diretos, n (%)	07 (24)	03(25)	0,813
Parâmetros pulmonares			
Pimáx(cm/H ₂ O)	79,69±22,29	80,42±29,95	0,932
Pemáx(cm/H ₂ O)	74,14±23,50	65,42±23,59	0,287
CVF(l/min)	2,98±1,09	2,65±0,70	0,346
VEF(l/min)	2,14±0,85	2,21±0,65	0,796
Hemoglobina (g/dL)	10,6±1,8	10,4±2,0	0,756
Paratormônio sérico (pg/mL)	275±141	311±189	0,505
Cálcio sérico (mg/dL)	8,7±1,0	8,9±1,2	0,586
Fósforo sérico (mg/dL)	5,7±3,1	5,1±2,4	0,553

Biomarcadores			
VCAM-1, ng/mL	2,969±990	2,872±1048	0,780
ICAM-1, ng/mL	876±312	902±176	0,786
Syndecan-1, ng/mL	104,2±88,5	102,2±88,5	0,932
Angiopietina-2, pg/mL	2,04±1,35	2,41±1,91	0,518
Malondialdeído, nmol/mL	10,1±1,97	9,47±2,05	0,307

*AVE-acidente vascular encefálico; ACI inibidor ou ARB: inibidores da enzima conversora de angiotensina; Pimáx- pressão inspiratória máxima; Pemáx- pressão expiratória máxima; CVF- capacidade vital forçada; VEF1-volume expiratório forçado no primeiro segundo; média±desvio padrão.

Aderência ao Programa de Exercícios

Durante o período de estudo, 19 (65,5%) dos pacientes do grupo de intervenção perderam uma sessão de treinamento. Apenas um paciente teve duas sessões de treinamento ausentes e foi excluído da análise.

4.2 Força muscular respiratória e Função pulmonar

Para verificar a efetividade do treinamento muscular respiratório, foram realizados os testes de força muscular respiratória e função pulmonar antes e após o protocolo proposto.

Em relação à força muscular respiratória para a Pimáx e Pemáx, dentro do intervalo de confiança (IC) de 95%, obtivemos uma média da diferença entre os grupos de 29,6 cm/H2O (28,1- 30,2) e 30,6 cm/H2O (20,7 - 40,4), respectivamente. Esses resultados apontam uma diferença entre o GI em relação ao controle de $p < 0,001$.

Quando se tratou da função pulmonar, a média da diferença entre os grupos dentro do IC, para a CVF foi de 0,48 l/min (0,33 - 0,63) e para VEF de 0,68 l/min (0,32 - 1,05). Assim como a força muscular respiratória, a função pulmonar do GI em relação ao GC apresentou incremento após o TMR proposto com diferença significativa de $p < 0,001$.

A Tabela 2 mostra os valores médios antes e após o TMR em cada grupo e a média da diferença entre eles referente aos parâmetros pulmonares.

Tabela 2: Valores médios antes e após o TMR em cada grupo do estudo e média da diferença entre eles referentes aos parâmetros pulmonares.

Variáveis	Grupo Intervenção		Grupo Controle (não receberam intervenção)		Média da Diferença entre os grupos (IC-95%)
	Média da linha de base (DP)	Média Pós Intervenção (DP)	Média da linha de base (DP)	Média Pós Intervenção (DP)	
Pimáx(cm/H ₂ O)	79,69(22,29)	105,52(21,93)	80,42(29,95)	66,25(28,45)	29,6 (28,1 - 30,2)
Pemáx(cm/H ₂ O)	74,14(23,50)	97,24(24,62)	65,42(23,59)	59,17(24,19)	30,6 (20,7 - 40,4)
CVF(l/min)	2,98(1,09)	3,19(1,05)	2,65(0,70)	2,40(0,75)	0,48 (0,33 - 0,63)
VEF1(l/min)	2,14(0,85)	2,50(0,89)	2,21(0,65)	1,87(0,68)	0,68 (0,32 - 1,05)

*Pimáx-pressão inspiratória máxima; Pemáx- pressão expiratória máxima; CVF- capacidade vital forçada; VEF1-volume expiratório forçado no primeiro segundo; DP- desvio padrão.

4.3 Capacidade Funcional

Em comparação com os participantes do grupo controle, os do GI tiveram uma redução significativa da frequência cardíaca e da pressão arterial média tanto no início quanto no final do TC6 após o TMR ($p < 0,001$), sendo a média da diferença entre eles dentro do IC de 95% para FC_{in} de -8,9 bpm [-14,8 - (-3,1)]; FC_{fi} de -12,1 bpm [-19,5 - (-4,7)]; PAM_{in} de -12,2 mm/hg [-17,8 - (-6,6)] e PAM_{fi} de -17,1 mm/hg [-24,9 - (-9,2)].

A escala modificada de Borg avaliada ao final do TC6 também mostrou uma redução significativa no GI após o TMR ($p < 0,001$) com a média da diferença entre os grupos, dentro do IC, para BORG_{fi} de -2,3 [-3,4 - (-1,2)].

Além disso, no grupo intervenção, houve um incremento na distância percorrida (a diferença entre os grupos ao final do TMR ajustada para a linha de base foi de: 126,5 metros, IC95%, 82,1 a 165,2; $p < 0,001$) quando comparada com o grupo controle. Todos os

parâmetros e as diferenças entre os grupos ao final do estudo ajustados para a linha de base são apresentados na tabela 3.

Tabela 3: Valores médios antes e após o TMR em cada grupo do estudo e média da diferença entre eles referentes aos parâmetros de capacidade funcional.

Variáveis	Grupo Intervenção		Grupo Controle (não receberam intervenção)		Média da Diferença entre os grupos (IC-95%)
	Média da linha de Base (SD)	Média Pós Intervenção (SD)	Média da linha de Base (SD)	Média Pós Intervenção (SD)	
DTC6 (m)	380,55(108,00)	459,00(103,0)	388,50(99,70)	338,58(87,19)	126,5 (86,1 - 167,0)
PAMin (mm/hg)	108,32(19,09)	102,30(14,53)	103,33(18,34)	107,33(12,88)	-12,2 [-17,8 - (-6,6)]
PAMfi (mm/hg)	116,21(27,46)	105,63(18,05)	108,33(14,97)	113,61(9,00)	-17,1 [-24,9 - (-9,2)]
FCin (bpm)	84,76(70,02)	76,59(14,34)	73,42(13,48)	77,17(12,53)	-8,9 [-14,8 - (-3,1)]
FCfi (bpm)	95,14(18,25)	86,10(17,07)	81,33(12,70)	86,92(12,82)	-12,1 [-19,5 - (-4,7)]
BORGin	1,72(2,05)	1,00(1,43)	0,75(1,21)	1,75(2,13)	-1,4 (-2,2 - 0,6)
BORGfi	3,00(2,79)	1,74(1,81)	1,75(2,30)	3,17(3,40)	-2,3 [-3,4 - (-1,2)]
FRin (ipm)	19,34(2,79)	18,21(2,35)	15,67(1,77)	16,25(1,21)	0,04 (-1,39 - 1,46)
FRfi (ipm)	22,62(3,27)	20,38(2,63)	18,58(2,74)	19,17(1,19)	-0,79 (-2,22 - 0,65)

*DT6C-distância percorrida em metros no teste de caminhada de seis minutos (TC6); PAMin- pressão arterial média inicial no TC6; PAMfi: pressão média final no TC6; FCin-frequência cardíaca inicial no TC6; FCfi-frequência cardíaca final no TC6; BORGin: escore na escala de borg modificada para membros inferiores inicial no TC6; BORGfi: escore na escala de borg modificada para membros inferiores final no TC6; FRin-frequência respiratória inicial no TC6; FRfi- frequência respiratória final no TC6.

4.4 Biomarcadores Endoteliais

Nenhuma diferença significativa entre os grupos foi detectada em relação aos biomarcadores relacionados à ativação do endotélio: ICAM-1 apresentou diferença entre os grupos ao final do estudo ajustada para a linha de base de -26,2 ng/ml; IC 95%, -132,5 a 80,0; $p = 0,620$ e VCAM-1 teve uma redução média de 112,9 ng/ml; IC 95%, -221,9 a 447,8; $p = 0,498$ (FIGURA 12).

No entanto, os indivíduos que receberam treinamento muscular respiratório tiveram níveis plasmáticos de *Syndecan-1* significativamente menores durante o seguimento do estudo (diferença entre os grupos ao final do estudo ajustada para a linha de base de: -84,5 ng/ml; IC95%, -148,1 a -20,9, $p = 0,011$) (FIGURA 12).

4.5 Angiopietina-2

Em relação à Angiopietina 2, houve uma diferença significativa ao final do estudo ajustado para a linha de base de -0,48 ng/ml; IC 95%, -1,03 a -0,097; $p = 0,034$ (FIGURA 12).

4.6 Estresse Oxidativo (MDA)

Nenhuma diferença significativa entre os grupos foi detectada em relação à concentração plasmática de malondialdeído entre grupos ao final do estudo ajustada para a linha de base: 0,69 ng/ml; IC 95%, -0,49 a 1,87; $p = 0,243$.

4.7 Concentração plasmática de Endotelina-1

Para explorar os mecanismos que mediam a redução da pressão arterial durante o protocolo do estudo, realizou-se uma análise pós-hoc dos níveis plasmáticos de endotelina-1. Obteve-se uma redução significativa no grupo intervenção quando comparado com o grupo controle sendo a diferença entre os grupos ao final do estudo ajustada para a linha de base de 0,164 ng/ml; IC 95%, -0,293 a -0,034; $p = 0,015$ (FIGURA 12). Também houve correlação entre a redução da pressão arterial média e a redução dos níveis de endotelina-1 ($r = 0,487$, $p = 0,001$) (FIGURA 13).

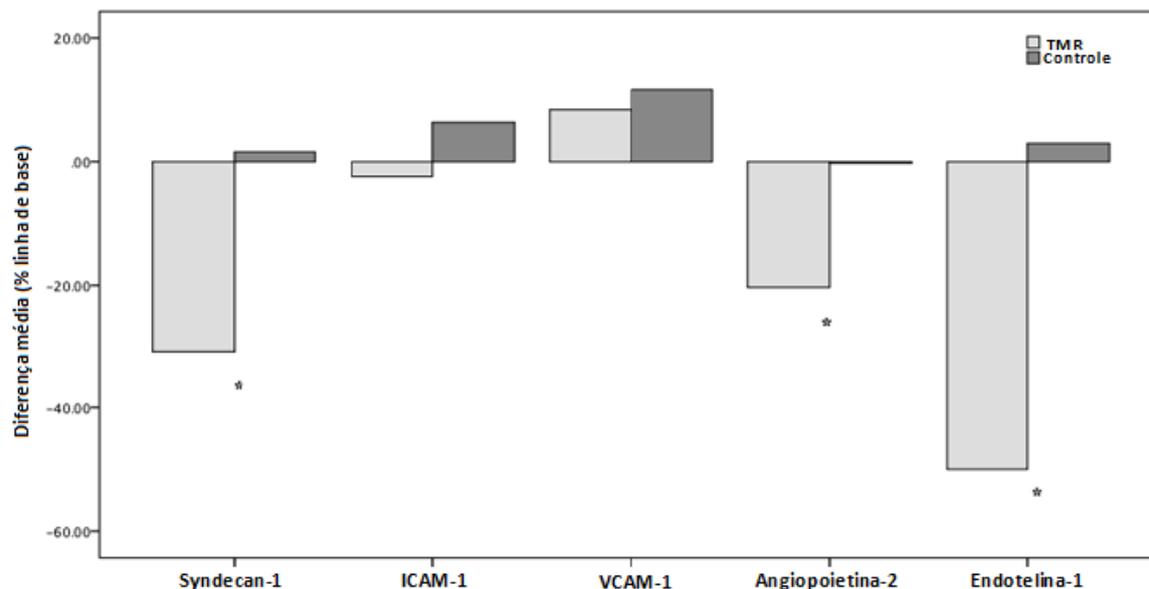


Figure 12: Alterações médias nos grupos do estudo referentes aos níveis de syndecan plasmático 1, molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), proteína de adesão celular vascular 1 (VCAM-1), angiopoietina-2 e concentrações de endotelina-1 da linha de base até a semana 8 de seguimento. Os valores estão na média de porcentagem a partir da linha de base ajustada para: idade, gênero, índice de massa corporal, tempo de diálise, causa da doença renal terminal e comorbidades. * $p \leq 0,05$ para comparação da alteração média da linha de base entre os grupos. Valores exatos de p no texto.

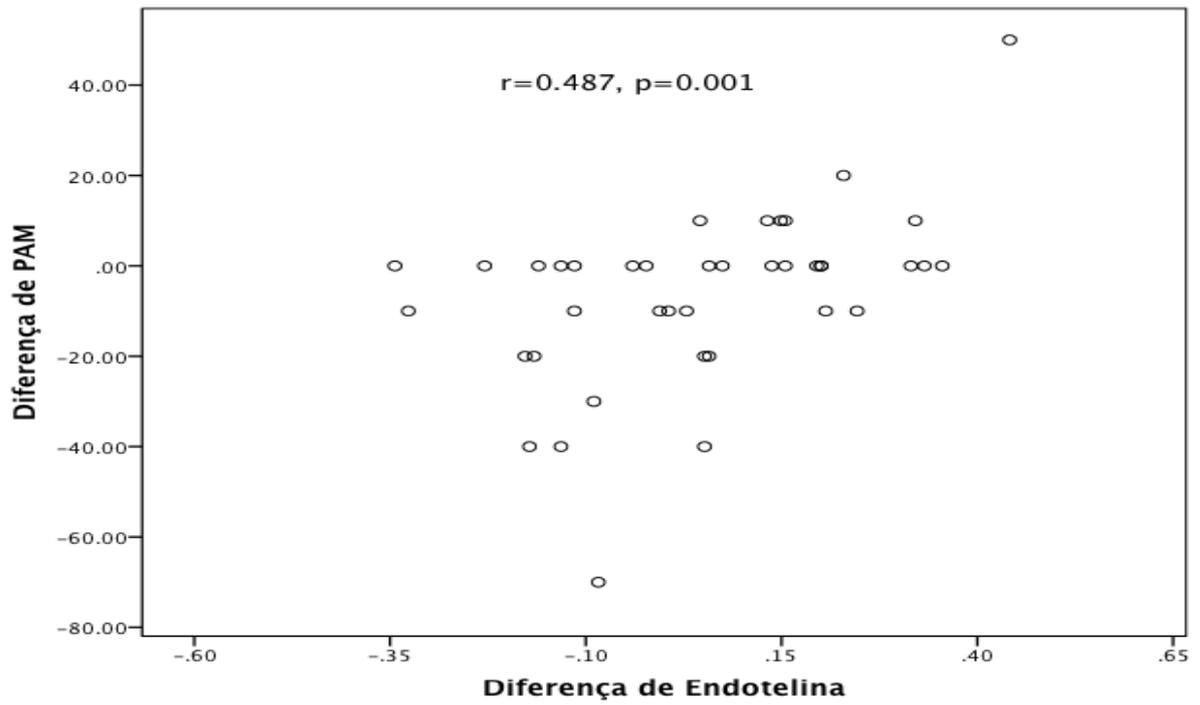


Figure 13: correlação entre a redução da pressão arterial média e a redução dos níveis de endotelina- 1 ($r = 0,487, p = 0,001$)

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

No presente estudo, avaliou-se por um ensaio clínico randomizado, os efeitos em curto prazo de um programa de treinamento muscular respiratório de oito semanas em hemodiálise de manutenção. Os pacientes submetidos ao TMR proposto apresentaram melhora significativa na função pulmonar, força muscular respiratória e capacidade funcional. Além disso, o treinamento dos músculos respiratórios diminuiu significativamente as concentrações plasmáticas de *syndecan-1* - um biomarcador de desordem do glicocálice endotelial, endotelina - um potente vasoconstritor e Angiopietina 2- peptídeo envolvido na angiogênese patológica. Entretanto, não houve efeito significativo do treinamento muscular respiratório nos níveis de biomarcadores de ativadores endoteliais plasmáticos (VCAM-1 e ICAM-1) e biomarcadores do estresse oxidativo (MDA).

5.1 Força Muscular Respiratória e Função Pulmonar

Em relação ao TMR e função pulmonar, os resultados obtidos na presente pesquisa, corroboram com o estudo de Figueiredo (2002), também do tipo randomizado controlado que apontou significativa melhora no GI ao verificar os valores de Pimáx, Pemáx, CVF e VEF1 em pacientes hemodialíticos submetidos a um programa de TMR utilizando o aparelho Threshold IMT durante seis semanas. Em relação ao GC, não foi evidenciada alteração significativa quando comparado o antes e o depois no mesmo período, diferentemente dos nossos resultados que no grupo controle os participantes obtiveram uma diminuição da média dessas variáveis.

Achados semelhantes foram encontrados na pesquisa de Pellizaro *et al* (2013) em relação a Pimáx e Pemáx. Em seu estudo randomizado controlado foi observado que o TMR em 11 pacientes durante a hemodiálise em um período de 10 semanas trouxe melhoras estatisticamente significantes para a força muscular respiratória no GI, em contrapartida, não foi evidenciada melhora significativa da função pulmonar, diferentemente do nosso estudo. Quanto ao GC, assim como a presente pesquisa, houve um descréscimo dos valores referentes à força muscular respiratória.

Diante desse contexto, os achados encontrados em relação ao grupo controle no nosso estudo e nas pesquisas supracitadas apontam o que alguns autores já descreviam ao verificar a presença de redução da força muscular respiratória e mudanças negativas na função pulmonar em pacientes hemodialíticos (CURY *et al.*, 2010; KARACAN *et al.*, 2004).

Tal condição pode ser explicada devido à miopatia urêmica, presente nos pacientes com DRC submetidos a HD e caracterizada por uma fraqueza generalizada que aparece como fator importante para a redução da força dos músculos respiratórios. Devido a essa condição, as reduções e limitações do fluxo aéreo, principalmente do VEF1, podem estar associadas ao atraso da contração da fibra muscular por conta da fraqueza desses músculos (KALENDER; ERIK; PEKPAK, 2002).

Ao se tratar da diminuição da CVF e VEF1, os autores propõem que os principais distúrbios que podem estar associados a esses resultados em pacientes hemodialíticos, são condições subclínicas como: diminuição da albumina sérica com consequente desequilíbrio hídrico e protéico na microcirculação, fibrose intersticial e calcificações do parênquima pulmonar e árvore brônquica e ou fibrose por corticoterapia, caso paciente faça uso deste (KARANCAN *et al.*, 2006).

São poucos os estudos que analisam o TMR em pacientes com DRC durante a hemodiálise, porém já é muito bem documentada na literatura a efetividade dessa abordagem nos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e insuficiência cardíaca que igualmente ao DRC, apresentam alterações sistêmicas que predispõe a fraqueza muscular respiratória (BECKMANN *et al*, 2005; SERÓN *et al*, 2005).

Após o TMR, no paciente com DPOC, percebem-se mudanças morfológicas relacionadas ao aumento da proporção de fibras I e diminuição da proporção de fibras tipo II, na área de secção transversal da fibra (principalmente, tipo II) e aumento no comprimento das fibras. No caso de pacientes em HD, não há relatos de estudos com biópsia dos músculos respiratórios, porém quando se trata de musculatura periférica de membros inferiores, as pesquisas confirmam algumas dessas informações após treinamento resistido (McCONNELL, 2013).

Estudos demonstraram que o treinamento muscular respiratório, realizado por quatro semanas em pacientes com insuficiência cardíaca, resulta em aumento da espessura do diafragma e maior capacidade do mesmo em gerar força (72% de aumento). Segundo os autores, uma das explicações para o resultado encontrado é que o acúmulo de metabólitos musculares no diafragma treinado seria menor, o que facilitaria o mesmo a manter sua função com maior qualidade (CHIAPPA *et al.*, 2008).

Confirmando os achados do presente estudo, sabe-se que exercícios de treinamento muscular intradialítico têm sido relatados como capazes de promover adaptações funcionais, estruturais e metabólicos no músculo esquelético e que esses tipos de exercício melhoram a força muscular geral do paciente com DRC. (PAINTER, 2005; COELHO *et al.*, 2006). Considerando que os músculos respiratórios possuem essa característica, percebe-se que o TMR a partir dessa perspectiva traz efeitos benéficos para a força muscular respiratória e conseqüentemente para a função pulmonar (WEINER, 1996).

5.2 Capacidade Funcional

A redução da capacidade física e funcional do paciente hemodialítico decorre da situação de vasoconstricção e redução do fluxo sanguíneo muscular, devido à retenção de toxinas urêmicas no músculo, o que leva a diminuição da tolerância ao exercício e ao sedentarismo (CHEEMA; SINGH, 2005; BASTOS, 2006). No grupo controle da presente pesquisa observou-se uma redução da capacidade funcional, representada pela diminuição da distância percorrida em metros no TC6.

Corroborando com os nossos resultados, o estudo de Cunha e colaboradores (2009) ao avaliar a capacidade funcional de dezessete pacientes com DRC submetidos ao tratamento de HD evidenciou valores abaixo dos preditos para a DTC6 e também para a força dos músculos respiratórios, principalmente os expiratórios. Essa redução da capacidade funcional e da força muscular respiratória pode estar associada à diminuição do trofismo muscular em fibras do tipo I e tipo II, e redução da força. Somando-se a essa condição, vale ressaltar a inatividade presente na vida desses pacientes, comum a amostra desse estudo, que leva ao descondicionamento físico contínuo (MEDEIROS *et al*, 2001; COELHO *et al*, 2006).

Portanto, é importante ressaltar a relação existente entre condição pulmonar e capacidade funcional. As alterações respiratórias, como diminuição da força dos músculos respiratórios e de volumes e capacidades pulmonares, geram mudanças na relação ventilação / perfusão, reduzindo a troca gasosa, a oxigenação tecidual, conseqüentemente, a capacidade funcional e a tolerância ao exercício.

A pesquisa de Cury *et al* (2010), com intuito de mensurar os efeitos negativos da HD na função pulmonar e capacidade funcional de pacientes com DRC mostrou que o componente que apresentou maior efeito negativo sobre a capacidade funcional foi o da função pulmonar ao observarem correlação positiva entre ambas. Esses resultados apontam

que a redução da CVF pode influenciar o desempenho desses indivíduos no TC6, independente dos valores de CVF estarem dentro dos parâmetros de normalidade. Esses resultados trazem semelhança ao nosso estudo, onde foi observado que o GC teve um decréscimo de função pulmonar (CVF e VEF1) e concomitantemente apresentou redução da DTC6.

Segundo Casaburi (2004), esses resultados podem ser explicados pelo fato de que o paciente renal crônico diminui significativamente suas atividades, atingindo assim um nível elevado de descondicionamento em consequência da inatividade física.

Considerando que a capacidade física do paciente com DRC tem um declínio de 70% do normal esperado nas fases iniciais e que ocorre uma queda de 50% do normal previsto no início da HD, exercícios intradialíticos são importantes e auxiliam na capacidade física e funcional que costumam ser severamente marcadas nesses pacientes. (DUARTE *et al*, 2003; SANTOS; REIS; BACELLA, 2009;).

Os exercícios aeróbios e de fortalecimento muscular intradialíticos vêm sendo discutidos por diversos autores e nessa perspectiva, no estudo liderado por Parson *et al* (2006) foi aplicado o TC6 em treze pacientes com diagnóstico de DRC antes e após 20 semanas de treinamento aeróbio intradialítico e foi evidenciado um aumento estatisticamente significativo de 14% na distância percorrida pós programa de exercícios (HEADLEY *et al*, 2002).

Quando se trata de exercícios de fortalecimento muscular, esses levam a plasticidade muscular e diante dessa condição podem reverter a fraqueza muscular e a baixa capacidade metabólica e oxidativa em pacientes urêmicos, além de reverter a sarcopenia e melhorar a função mitocondrial, essa última associada à perda de massa muscular nesses pacientes (LIM, 2002; REBOREDO, 2007).

Algumas pesquisas tem evidenciado que programas de treinamento muscular inspiratório (TMI) podem melhorar a capacidade funcional do indivíduo, através do benefício gerado na função respiratória, devido ao aumento da força muscular respiratória (FMR) e na função cardíaca pelo aumento do débito cardíaco e absorção de oxigênio (CHIAPPA *et al.*, 2008; WINKELMANN *et al.*, 2009).

Um achado importante encontrado no estudo de Pellizaro *et al* (2013), já mencionado anteriormente, em relação a capacidade funcional foi a correlação positiva significativa encontrada entre função pulmonar (CVF), força muscular respiratória e distância percorrida no grupo que realizou TMR, o que fortalece a ideia de que a capacidade funcional pode ser influenciada por mudanças no sistema e na musculatura respiratória e não só devido a condições desfavoráveis da musculatura periférica. Tal condição pode explicar os resultados encontrados no grupo intervenção do nosso estudo.

Além da diferença significativa em relação a DTC6 no nosso estudo intergrupos, vale salientar a diferença na pressão arterial média (inicial e final) pós-treinamento. A diminuição da pressão arterial (PA) no GI confirma a afirmação de Belotto (2010) que diz que pacientes que se submetem a programas de treinamento muscular durante a HD apresentam melhor controle da PA, diminuição da resistência à insulina, diminuição das citocinas pró-inflamatória e melhor eficiência da HD, esta última ainda amplamente discutida.

Corroborando com o supracitado, alguns estudos que envolveram programas de treinamento muscular, embora periférico, para doente renal crônico que faz hemodiálise observaram que esses pacientes apresentam um menor risco de morte por DCV em comparação àqueles que não realizam atividade. E somado a isso, esses autores constataram que houve uma melhora significante na condição cardiopulmonar e redução da pressão arterial sistólica (COELHO *et al*, 2006; KNAP *et al*, 2005; LEEHEY *et al*, 2009).

5.3 Níveis Séricos de ICAM-1, VCAM-1, MDA, Syndecan-1, Angiopietina 2 e Endotelina-1.

5.3.1 ICAM-1, VCAM-1, Syndecan-1 e MDA

Embora haja escassez de dados sobre treinamento muscular respiratório em outros pacientes sem doença pulmonar primária, os efeitos benéficos do treinamento resistivo / aeróbio na função do endotélio em indivíduos normais (NEWCOMER, 2011) estão bem estabelecidos. Paralelamente, estão aumentando as evidências sobre o exercício (não especificamente treinamento muscular respiratório) em pacientes em hemodiálise. Estudos recentes demonstraram que o exercício aeróbio na DRC (sob diálise regular ou não) demonstrou resultados controversos sobre os seus efeitos no endotélio (GREENWOOD, 2015; HEADLEY, 2014; VANCRAENENBROECK, 2015).

Em relação ao TMR intradialítico em pacientes com DRC, não há estudos que contemplem a análise sérica de ICAM-1, VCAM-1, MDA. A presente pesquisa foi a primeira a contemplar essas variáveis e não foram achados resultados significativos para as mesmas após TMR proposto. Provavelmente, esse resultado pode ser explicado por duas questões: a primeira referente ao tempo de intervenção que embora esteja dentro dos padrões para treinamento da musculatura respiratória, não foi suficiente para causar efeito significativo nessas variáveis, e a segunda refere-se à intensidade do esforço realizado no TMR, que comparado a um programa de exercícios físicos envolvendo grandes grupos musculares, é considerado menos intenso.

Em contrapartida, no nosso estudo, os níveis de *Syndecan-1* reduziram significativamente no GI e foi o primeiro a mensurar esse biomarcador em pacientes dialíticos submetidos a um protocolo de TMR durante a hemodiálise.

Sabe-se que o glicocálice endotelial ajuda a manter a homeostase vascular e o dano a essa estrutura aumenta a sensibilidade da vasculatura aos estímulos aterogênicos, devido ao aumento da permeabilidade vascular, seguido de edema tecidual, laminação e adesão de leucócitos e aumento da adesão plaquetária (VAN DEN BERG; VINK; SPAAN, 2003). Nessa perspectiva é essencial a manutenção da integridade do glicocálice endotelial nos pacientes com DRC.

No cenário do doente renal crônico, vários fatores podem contribuir para a alteração do glicocálice endotelial, entretanto, o exato mecanismo ainda precisa ser elucidado. A disfunção endotelial vascular na DRC está associada a uma doença crônica inflamatória (BOLTON *et al*, 2001).

Confirmando a afirmação acima, um estudo realizado por VLAHU *et al* (2012), com intuito de avaliar os danos ao glicocálice endotelial em pacientes dialíticos, analisou 61 indivíduos divididos em grupo controle (21) e grupo intervenção (40) e constatou que os pacientes com níveis mais elevados de inflamação, possuíam maiores níveis de *Syndecan-1* em comparação com os indivíduos que obtinham valores mais baixos referentes a processo inflamatório.

Dessa forma, hipotetiza-se que a diminuição significativa dos níveis de *Syndecan-1* no GI do nosso estudo, pode ter sido ocasionada por uma possível redução do processo inflamatório nos pacientes após o TMR proposto, acompanhado também de uma redução dos níveis de angiopoietina-2 e endotelina-1.

Sugere-se que o TMR ao melhorar força muscular respiratória, função pulmonar e capacidade funcional, tenha causado efeito positivo sobre os níveis de *Syndecan-1*, reduzindo-o no GI.

5.3.2 Angiopietina-2

Algumas pesquisas tem revelado que após um período de treinamento de resistência e conseqüente aumento da capacidade aeróbica, a ativação da angiogênese é um componente importante em resposta a esse treinamento, indicando que uma remodelação da matriz extracelular do músculo esquelético é necessária. (JENSEN *et al*, 2004; NORRBOM., 2004; SALTIN; GOLLNICK, 1983; SUNDBERG, 1994).

Dentro desse contexto, o exercício físico atua como potente sinal angiogênico, promovendo um aumento do número de vasos, matendo sua forma e função. Sendo que após treinamento físico, as alterações fenotípicas do músculo esquelético incluem a melhora da resistência à fadiga, aumento da capacidade aeróbica e maior resistência à insulina. (HAWLEY, 2004; SUNDBERG, 1994).

Sabendo que no nosso estudo, o TMR no GI gerou melhora da força muscular respiratória (tanto para os músculos inspiratórios quanto expiratórios) junto a isso uma melhora da capacidade funcional (observada pelo aumento significativo da distância percorrida em metros e diminuição da sensação de fadiga através da EMB), sugere-se que o treinamento proposto em pacientes hemodialíticos obteve resposta positiva evidenciada pela diminuição dos níveis séricos de Ang-2.

Juntamente com os achados do *Syndecan-1*, os níveis reduzidos de angiopietina-2 nos pacientes do grupo intervenção permitem especular que o treinamento muscular

respiratório tem um grande potencial para impactar positivamente na doença cardiovascular, uma condição altamente prevalente em pacientes em hemodiálise.

5.3.3 Endotelina-1

A integridade das células endoteliais e da musculatura lisa vascular é essencial na manutenção da perfusão alveolar para a fisiologia pulmonar, no que tange às trocas gasosas e homeostase do organismo. O endotélio produz substâncias que podem ser divididas entre agentes vasodilatadores, como prostaciclina (PGI₂), óxido nítrico (NO) e fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF), e agentes vasoconstritores, como endotelinas, prostaglandina H₂ (PGH₂), tromboxano A₂ (TXA₂) e as espécies reativas de oxigênio (EROs) (ZANESCO,2005).

Em condições fisiológicas existe um equilíbrio preciso entre a liberação desses fatores relaxantes e constritores, sendo a produção dos fatores relaxantes mais importantes, sobrepujando o efeito dos agentes contráteis. No entanto, em diversas condições patológicas, como na hipertensão arterial, esse equilíbrio é alterado com uma consequente atenuação dos efeitos vasodilatadores do endotélio (CARVALHO et al, 2001).

A ET-1 é liberada das células endoteliais, ligando-se a receptores específicos nas células musculares lisas vasculares, o que resulta em aumento na concentração intracelular de cálcio, levando à vasoconstrição (PIGAZZI, et al, 1999).

Em nossos dados, foi revelada uma relação significativa entre as reduções nos níveis de endotelina-1 e pressão arterial. Apoiando nossas descobertas, outro grupo revelou que os pacientes submetidos à hemodiálise de manutenção com altos níveis de endotelina-1 têm fraca função pulmonar em comparação com aqueles que apresentam níveis mais baixos (KOVACEVIĆ 2013). Estes achados sugerem que o treinamento do músculo respiratório

pode ser uma maneira de conseguir um melhor controle da pressão arterial intra e interdialítica.

Vale salientar que os mecanismos propostos para explicar o efeito hipotensor e protetor cardiovascular do exercício regular dizem respeito a adaptações neuro-hormonais e estruturais a nível do vaso, músculo e adipócito, bem como a fatores neuro-endocrinológicos incluindo a redução dos níveis de noradrenalina circulante e seus receptores, angiotensina II, aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico, da capacidade antioxidante e da insulinosensibilidade; e expressão de fatores cardioprotetores. No que se refere a adaptações estruturais incluem aqui a remodelagem vascular (aumento do comprimento, lúmen vascular e número de esfíncteres pré-capilares), e a neoangiogénese (YUNG; LAHER; YAO *et al*, 2009).

O presente estudo, como foi citado anteriormente, mostrou que a fisioterapia envolvendo o treinamento muscular respiratório em paciente hemodialítico foi capaz de reduzir os níveis séricos de marcadores de lesão no glicocálice endotelial, ET-1, Ang-2 e essa condição contribui para a diminuição da morbidade e mortalidade nessa população (PAINTER, 2005; CHEEMA, 2005).

Esses resultados reforçam a importância da inserção do profissional fisioterapeuta nas equipes multidisciplinares, pois a literatura já evidenciou os benefícios do treinamento muscular periférico nessa população (CORRÊA *et al.*, 2009; SANJIV *et al.*, 2015; LEWIS *et al.*, 2015; NASCIMENTO *et al.*, 2012; ADAMS *et al.*; 2016), STORER *et al.*; 2005; CHEEMA *et al.*; 2005; TORKINGTON *et al.*; 2006), além disso, o nosso estudo, como outros (SILVA *et al.*, 2011 ; PELLIZZARO *et al.*, 2013; FIGUEIREDO *et al.*, 2012), salienta os benefícios do TMR em pacientes com DRC em HD.

Apesar da reabilitação desse perfil de paciente ser um tema relevante e atual, poucos clínicas e centros de hemodiálise possuem programas de exercício (periféricos e ou

respiratórios) durante a HD, incluindo na equipe multidisciplinar o profissional fisioterapeuta (COELHO *et al*, 2008).

5.4 Pontos fortes e fracos do estudo

A força do estudo refere-se ao fato de ser a primeira pesquisa a mensurar antes e após o treinamento muscular respiratório intradialítico proposto com o uso do ThresholdPEP, parâmetros referentes à disfunção endotelial, lesão de glicocálice endotelial, Ang 2 e ET-1. E a partir daí, encontrar resultados significativos nos últimos três citados após período de intervenção, sugerindo que os pacientes com DRC submetidos a esse tratamento foram beneficiados com essa terapêutica e que essa melhora pode trazer repercussões referentes à diminuição de eventos cardiovasculares nesses pacientes.

Outro ponto relevante é fomentar a implantação da Fisioterapia na assistência ao paciente com doença renal crônica submetido à hemodiálise.

Quanto aos pontos fracos do estudo o primeiro refere-se ao tamanho da amostra, que mesmo estando dentro da média das amostras encontradas em outros estudos com essa temática, ainda assim é pequena. A segunda limitação encontrada é referente ao tempo de intervenção, que embora também esteja dentro da média dos protocolos de TMR referidos pelos estudos, pode ter sido fator que implicou nos resultados referentes ao estresse oxidativo (MDA) e lesão endotelial (ICAM-1; VCAM-1).

Diante desses fatos, mais investigações que contemplem o treinamento muscular respiratório intradialítico com uma quantidade maior de pacientes e tempo de intervenção são encorajadas para que possamos melhor compreender o impacto desse tratamento na saúde do paciente dialítico.

CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

O treinamento muscular respiratório proposto com o uso do ThresholdPeP quanto as variáveis referentes a função pulmonar, apontou melhora significativa na força muscular inspiratória e expiratória, CVF e VEF1.

Em relação à capacidade funcional através do TC6 foi observado no GI um aumento significativo da distância percorrida em metros e uma diminuição da pressão arterial, frequência cardíaca e cansaço referido por meio da escala modificada de Borg após o TMR.

O treinamento dos músculos respiratórios também diminuiu significativamente as concentrações plasmáticas de *Syndecan-1*, endotelina-1 e Angiopietina 2. Porém, não houve efeito significativo do treinamento muscular respiratório nos níveis de biomarcadores de ativadores endoteliais plasmáticos (VCAM-1 e ICAM-1) e biomarcadores oxidativos por estresse (MDA).

Os resultados da pesquisa sugerem que o TMR intradialítico, incorporado na prática do fisioterapeuta, dentro do contexto do paciente com DRC pode ser uma opção terapêutica na melhora da condição de saúde dessa população.

REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

ADAMS, G. R.; VAZIRI, N. D. Skeletal muscle dysfunction in chronic renal failure: effects of exercise. **Am J Physiol Renal Physiol**, v.290, n.4, 2006.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. Statement: Guidelines for the sixminutewalk test. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 166, p.111-7, 2002.

ANAND S et al. Association of self-reported physical activity with laboratory markers of nutrition and inflammation: the Comprehensive Dialysis Study. **Journal of Renal Nutrition**, v. 21, n. 6, p.429-37, 2011.

BAGSHAW, S. M. Acute kidney injury: diagnosis and classification of aki: Akin or rifle? **Nat Rev Nephrol**, v.6, p- 71-73, 2010.

BASTOS, M. G. Anemia e progressão da doença renal crônica. **JBN**, v. 28 (3 suppl 2): p. 18-21, 2006.

BASTOS, M. G.; BREGMAN, R.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Rev Assoc Med Bras**, v. 56, p.248-53, 2010.

BASTOS, M.G.; ; KIRSZTAJN, G.M. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. **J Bras Nefrol**, v.33, n. 1, p. 93-108, 2011.

BECKERMAN, M.; MAGADLE, R.; WEINER, M.; WEINER, P. The effects of 1 Yer of specific inspiratory muscle training in patients with COPD. **Chest**, v.128, p. 3177-82, 2005.

BHAGAT, K.; VALLANCE, P. Inflammatory cytokines impair endothelium- dependent dilatation in human veins in vivo. **Circulation**, v. 96, p-3042-7, 1997.

BIELECKA-DABROWA A. et al. Heart failure biomarkers in patients with dilated cardiomyopathy, **Int J Cardiol**. [Acesso em 2016 July 02]. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.01.157>

BLOOMER, R. J.; FRY, A. C.; FALVO, M. J.; MOORE, C. A. Protein carbonyls are acutely elevated following single set anaerobic exercise in resistance trained men. **J Sci Med Sport**, v. 10, n.6, p. 411-7, 2007.

BOLTON, C. H.; DOWNS, L. G.; VICTORY, J. G. G.; DWIGHT, J. F.; TOMSON, C. R. V.; MACKNESS, M. I.; PINKNEY, J. H: Endothelial dysfunction in chronic renal failure: Roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. **Nephrol Dial Transplant** v. 16, p. 1189–1197, 2001.

BRITTO, R. R.; BRANT, T. C.; PARREIRA, V. F. Recursos manuais e instrumentais em fisioterapia respiratória. 1ª Edição. São Paulo: Manole. 2009.

BRUEGGER, D.; BRETTNER, F.; ROSSBERG, I.; NUSSBAUM, C.; KOWALSKI, C.; JANUSZEWSKA, K.; BECKER, B.F.; CHAPPELL, D. Acute Degradation of the Endothelial Glycocalyx in Infants Undergoing Cardiac Surgical Procedures. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 99, n. 3, p. 926–931, Mar. 2015.

BRUTSAERT, D. L. Cardiac endothelial-myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance, and rhythmicity. **Physiol Ver**, v.83, p.59-75, 2003.

CACHOFEIRO, V.; GOICOCHEA, M.; DE VINUESA, S. G.; OUBINA, P.; LAHERA, V.; LUNO, J. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. **Kidney int suppl**, v. 111, p- 4-9, 2008.

CAMPOS, TURATO, C. J. G, RIBEIRO, E. A equipe de saúde, a pessoa com doença renal em hemodiálise e suas relações interpessoais. **Rev. bras. Enferm**, v. 56, n.5, p-502-506, 2003.

CARVALHO, F. H. C. et al. Hipertensão arterial: o endotélio e suas múltiplas funções. **Rev Bras Hipertens** v, 8, n. 1, janeiro/março de 2001.

CASABURI, R. Treinamento de Exercício Reabilitativo Em Pacientes Submetidos à Diálise. In: KOPPLE; MASSRY. Cuidados Nutricionais Das Doenças Renais. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Capítulo 34, p. 547-562, 2004.

CERNACEK, P.; STEWART, D. J. Immunoreactive endothelin in human plasma: marked elevations in patients in cardiogenic shock. **Biochem Biophys Res Commun**, v.161, n. 67, p. 562-7, 1989.

CELLI, B. R. Pulmonary Rehabilitation in Patients whit COPD. **Am. I. Res. Crit. Care. Med**, v. 152, n. 3, p. 861 – 864, 1995.

CHAN, M. et al. Malnutrition scores and serum albumin levels, but not body mass index values, at initiation of dialysis are independente predictors of mortality: a 10-year clinical cohort study. **Journal of Renal Nutrition**, v.22, n.6, p-547-557, 2012.

CHEEMA, B. S.; SINGH, M. A. Exercise training in patients receiving maintenance hemodialysis: a systematic review of clinical trials. **Am J Nephrol**, v. 25, n. 4 , p-352-64, 2005.

CHEUNG, A. K.; SARNAK, M. J.; YAN, G. et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. **Kidney Int**. 2000;58(1):353-362.

CHIAPPA, G. R. et al. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 51, n. 17, p. 1663-1671, 2008.

CIBULKA, R. and J. RACEK, Metabolic disorders in patients with chronic kidney failure. **Physiol Res**, v. 56, .n. 6, p. 697-705, 2007.

COELHO, D. M.; CASTRO, A. M.; TAVARES, H. A.; ABREU, P. C. B.; GLÓRIA, R. R.; DUARTE, M. H.; OLIVEIRA, M. R. Efeitos de um programa de exercícios físicos no condicionamento de pacientes em hemodiálise. **J Bras Nefrol**, v. 28, n. 3, p. 121-7, 2006.

COELHO, D. M.; RIBEIRO, J. M.; SOARES, D. D. Exercícios físicos durante a hemodiálise: uma revisão sistemática. **J Bras Nefrol**, v. 30, n. 2, p-88-98, 2008.

CORRÊA, L. B.; OLIVEIRA, R. N.; CANTARELI, F.; CUNHA, L. S. Effect of Peripheral Muscle Training on Functional Capacity and Quality of Life in Patients on Hemodialysis. **J Bras Nefrol**, v.31, n.1, p-18-24, 2009.

COSTA, D. Cinesioterapia, reeducação funcional respiratória e reabilitação pulmonar. In: *Fisioterapia Respiratória Básica*, São Paulo: Atheneu, 1999.

CUNHA, M. S.; ANDRADE, V., GUEDES, C. A. V.; MENEGHETTI, C. H. Z.; AGUIAR, A. P.; CARDOSO, A. L. Avaliação da capacidade funcional e da qualidade de vida em pacientes renais crônicos submetidos a tratamento hemodialítico. **Fisioterapia e pesquisa**, v.16, n.2, p 155-60, 2009.

CURY, J.L.; BRUNETTO, A.F.; AYDOS, R.D. Efeitos negativos da insuficiência renal crônica sobre a função pulmonar e a capacidade funcional. **Revista Brasileira de Fisioterapia**. São Carlos, v. 14, n. 2, p. 91-98, 2010.

CYBULSKY, M. I.; IYAMA, K.; LI, H. CHEN, M.; DAVIS, V., et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. **J Clin Invest**, v. 107, p- 1255-62, 2001.

DAVID, S. et al. Circulating angiopoietin-2 levels increase with progress of chronic kidney disease. **Nephrol Dial Transplant**, v. 25, p. 2571–2576, 2010.

DAVID S, JOHN, S. G.; JEFFERIES, H. J.; SIGRIST, M. K.; KÜMPERS, P.; KIELSTEIN, J. T. et al. Angiopoietin-2 levels predict mortality in CKD patients. **Nephrol Dial Transplant**, v. 27, p. 1867–1872, 2012.

DUARTE, P. S.; MIYAZAKI, M. C. O. S.; CICONELLI, R.M.; SESSO, R. Tradução e adaptação cultural do instrumento de avaliação de qualidade de vida para pacientes renais crônicos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 49, n.4, p-375-81, 2003.

DUARTE J. , MEDEIROS R., PIETRO T., LOPES T. Alterações de volumes e capacidades pulmonares pré e pós-hemodiálise em insuficiência renal crônica. **J Health Sci Inst**, v.28, n.1, 2011.

DURJIC, Z.; TOCILJ, J.; ETEROVIC, D. Effects of hemodialysis and anemia on pulmonary diffusion capacity, membrane diffusion capacity and capillary blood volume in uremic patients. **Respiration**, v. 58, p.277-281, 1991.

EBAH, J.O. Coleta de exame de sangue. Disponível em:<<http://www.ebah.com.br/content/ABAAAAN-EAI/coleta-exames-laboratoriais>> e Acesso em: 27/01/2015.

FAGIANI, E; CHRISTOFORI, G. Angiopoietins in angiogenesis. **Cancer Letters**, v. 326, n. 1, p.18-26, 2013.

FIGUEIREDO, R. R.; CASTRO, A. A. M.; NAPOLEONE, F. M. G. G.; FARAY, L.; JÚNIOR, R. P.; OSÓRIO, A. L. Respiratory biofeedback accuracy in chronic renal failure patients: a method comparison. **Clinical Rehabilitation**, 2012.

FIEDLER U. et al. The Tie-2 ligand angiopoietin-2 is stored in and rapidly released upon stimulation from endothelial cell Weibel-Palade bodies. **Blood**, v.103, p. 4150–4156, 2004.

FOLEY, R. N.; PARFREY, P. F.; SARNAK, M. J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. **Am J Kidney Dis**, v. 32, p. 112-9.

FRANGOIANNIS, N. G. Syndecan-1: a critical mediator in cardiac fibrosis. **Hypertension**. V. 55, n. 2, p. 233-37, Feb., 2010. [Acesso em 2016 July 02]. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2819313/pdf/nihms172874.pdf>.

FRIED, L. F.; SHLIPAK, M. G.; CRUMP, C.; BLEYER, A. J.; GOTTDIENER, J. S.; KRONMAL, R.A.; KULLER, L. H.; NEWMAN, A. B. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. **J Am Coll Cardiol**, v.41, n. 8, p-1364 –1372, 2003.

GRASSMANN, A.; GIOBERGE, S.; MOELLER, S.; BROWN. Global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends. **Nephrol Dial Transplant**. v. 20., n. 12., p- 2587-93, 2005.

GO, A. S.; CHERTOW, G. M.; FAN, D.; MCCULLOCH, C. E.; HSU, C. Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. **N Engl J Med**. v. 351, p. 1296-305, 2004.

GOMEZ-FERNANDEZ, P.; SANCHEZ AGUDO, L.; CALATRAVA, J. M.; ESCUIN, F.; SELGAS, R.; MARTINEZ, M. E. et al. Respiratory muscle weakness in uremic patients under continuous ambulatory peritoneal dialysis. **Nephron**. v. 36, n. 4, p. 219-23, 1984.

GOTO, C.; HIGASHI, Y.; KIMURA, M.; NOMA, K.; HARA, K.; NAKAGAWA, K. et al. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilatation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. **Circulation**. V. 108, p. 530-5, 2003.

GREENWOOD, S. S.; KOUFAKI, P. M.; MERCER, T. H.; RUSH, R.; O'CONNOR, E.; et al. (2015). Aerobic or Resistance training and pulse velocity in Kidney transplant recipients: A 12- Week pilot Randomized Controlled Trial. **Am J Kidney disease**, 2015.

GREIG, D.; CASTRO, P.; GABRIELLI, L.; MIRANDA, R.; VERDEJO, H.; ALCAÍNO, H. et al. Inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure. **Rev Med Chil.** v. 136, n. 6, p. 687-93, 2008

GULERIA, S. et al. The effect of renal transplantation on pulmonary function and respiratory muscle strength in patients with end-stage renal disease. **Transplantation Proceedings**, v.37, n.2, p.664-5, 2005.

GUZEL, N .A; HAZAR, S.; ERBAS, D. Effects of different resistant exercise protocols on nitric oxide, lipid peroxidation and creatine kinase activity in sedentary. **J sport Sci Med.**, v. 6, p- 417, 2007.

HAWLEY, J. A. Exercise as a therapeutic intervention for the prevention and treatment of insulin resistance. **Diabetes Metab Res Ver**, v. 20, p. 383-393, 2004.

HEADLEY, S.; GERMAIN, M.; MAILLOUX, P.; MULHERN, J.; ASHWORTH B.; BURRIS, J. et al. Resistance training improves strength and functional measures in patients with end-stage renal disease. **Am J Kidney Dis**, n. 40, p. 355-64, 2002.

HEADLEY et al. Short-term aerobic exercise and vascular function in ckd stage 3: a randomized controlled trial. **AJKD**, v. 64, n.2, p. 222-29, 2014.

HIMMELFARB, J.; STENVINKEL, P.; IKIZLER, T.A.; HAKIM, R. M. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. **Kidney Int.** v. 62, n.5, p. 1524-1538, 2002.

HUNG, C. C.; CHANG, C. T.; LEE, C. C. **et al.** Prognostic predictors of technique and patient survival in elderly Southeast Asian patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. **Int J Clin Pract** , v. 63, p. 254-60, 2009.

IKIZLER, T. A.; PUPIM, L. B.; BROUILLETTE, J. R., et al. Hemodialysis stimulates muscle and whole body protein loss and alters substrate oxidation. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 282, p. 107-116, 2002.

IMHOF, B. A.; AURRAND-LIONS, M. Angiogenesis and inflammation face off. **Nature Medicine**, v. 12, n.2, p-171-72, 2006

JATOBÁ, P. C.; AMARO, W. F.; DE ANDRADE, A. A.; CARDOSO, F. P. F.; MONTEIRO, A.M.H. OLIVEIRA, M.M. Avaliação da função pulmonar, força muscular respiratória e teste de caminhada de seis minutos em pacientes portadores de Doença Renal Crônica em hemodiálise. **J Bras Nefrol.** Brasília, v.30, n. 4, p. 280-287, 2008.

JENSEN, L.; PILEGAARD, H.; NEUFER, P. D.; HELLSTEN, Y.; Effect of acute exercise and exercise training on VEGF splice variants in human skeletal muscle. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 287, p. 97-402, 2004.

JOHANSEN, K. L et al. Association of body size with health status in patients beginning dialysis. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 83, n.3, p.543-9, 2006.

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

KALENDER, B.; ERK, M.; PEKPAK, M. A, et al. The effect of renal transplantation on pulmonary function. **Nephron**, v. 90: 72–77, 2002

KAMIMURA, M. A.; DRAIBE, S. A.; SIGULEM, D. M.; CUPPARI, L. Métodos de avaliação da composição corporal em pacientes submetidos à hemodiálise. **Rev Nutr**, n. 17, p. 97-105, 2004.

KARACAN, Ö.; TUTAL, E.; COLAK, T.; SEZER, S.; EYÜBOĞLU, FÖ.; HABERAL, M. Pulmonary function in renal transplant recipients and end-stage renal disease patients undergoing maintenance dialysis. Paper present data: **Transplantation proceedings**, v.38, n.2, p. 396-400, 2006.

KAYSEN, G. A. et al. The effect of frequent hemodialysis on nutrition and body composition: Frequent Hemodialysis Network Trial. **Kidney International**, v. 82, n.1, p.90-99, 2012.

K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. **Am J Kidney Dis** 2002; 39:(Suppl 2):S1-S246.

KEMP, G. J.; CROWE, A. V.; ANIJEET, H. K.; GONG, Q. Y.; BIMSON, W. E.; FROSTICK, S. P. et al. Abnormal mitochondrial function and muscle wasting, but normal contractile efficiency, in haemodialysed patients studied non-invasively in vivo. **Nephrol Dial Transplant**. v. 19, n.6, p.1520-7, 2004.

KIDNEY DISEASE. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney Int Suppl**, v.3, n.1, p-1-150, 2013.

KNAP, B.; PONIKVAR, B. J.; PONIKVAR, R.; BREN, F. A. Regular exercise as a part of treatment for patients with endstage renal disease. **The Apher Dial**, v. 9, n. 3, p. 211-3, 2005.

KOPPLE, J. D.; STORER, T.; CASBURI, R. Impaired exercise capacity and exercise training in maintenance hemodialysis patients. **Journal of Renal Nutrition**, v. 15, n. 1, p. 44-48, 2005.

KOVACEVIC, P.; STANETIC, Z.; RAJKOVAC, S.; VELJKOVIC, M.; KOJICIC, F.; JOACHIM, M. The correlation between endothelin-1 levels and spirometry in dialysis patients compared to healthy subjects. **Monaldi Arch Chest Dis**, v. 79, n. 02, p. 61-66.

KOVELIS, D.; PITTA, F.; PROBST, V.S.; PERES, C.P.A; DELFINO, D.A.; MOCELINS, A.J; BRUNETTO, A. F. Função pulmonar e força muscular respiratória em pacientes com doença renal crônica submetidos à hemodiálise'. **Jornal Brasileiro de Pneumologia** v. 34, n.11, p.907-912, 2008.

LANG, S. M.; BECKER, A.; FISCHER, R.; HUBER, R. M.; SCHIFFL, H. Acute effects of he-modialysis on lung function in patients with end-stage renal disease. **Wien Kin Wochenschr.** Alemanha, v. 118, n. 3, p.108-113, 2006.

LEENEY, D.J.; MOINUDDIN, I.; BAST, J. P.; QURESHI, S.; JELINE, C. S.; COOPER, C. et al. Aerobic exercise in obese diabetic patients with chronic kidney disease: a randomized and controlled pilot study. **Cardiovascular Diabetology**, 2009.

LEWIS, M. I. et al. Metabolic and morphometric profile of muscle fibers in chronic hemodialysis patients. **Journal Applied of Physiology**, v. 112, n. 1, 2012.

LEWIS, M. I.; FOURNIER, M.; WANG, H.; STORER T. W.; CASABURI, R.; KOPPLE, J. D. Effect of endurance and/or strength training on muscle fiber size, oxidative capacity, and capillariry in hemodialysis patients. **J Appl Physiol**, v.199, n. 9, p-865-71, 2015.

LOPEZ, J. A.; ARMSTRONG, M. L.; PIEGORS, D. J.; HEISTAD, D. D. Vascular responses to endothelin-1 in atherosclerotic primates. **Arteriosclerosis**, v. 10, p. 1113-8, 1990.

LONGENECKER, J. C.; CORESH, J.; POWE, N. R et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients comparedwith the general population: the CHOICE Study. **J Am SocNephrol**, v.13, n.7, p. 1918-27, 2002.

LIM, P. S. Increase in oxidative damage to lipids and proteins in skeletal muscle of uremic patients. **Free Radical Research**, v. 36, n.3, p-295-301, 2002.

MAGALHÃES, H. G.; PINTO, P. A.; REBOREDO, M. M.; FONSECA, F. D.; ALMEIDA, P. C. Análise da eficiência do atendimento fisioterapêutica em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise. In: Anais do 2o Congresso Brasileiro de Extensão Universitária, set 2004, Belo Horizonte. Juiz de Fora: UFJF; p.1-8, 2004.

MARCHESAN, M.; KRUG, R. S.; MOREIRA, P. R.; KRUG, M. R. Efeitos do treinamento de força muscular respiratória na capacidade funcional de pacientes com insuficiência renal crônica. **Efdesportes**, v. 13, n. 119, 2008.

MAHMOUD, B. L.; ABDULKADER, A.; EL-SHARKAWY, M. M.; KHALIL, H. H. Assessment of pulmonary function in chronic renal failure patients with different haemodialysis regimens. **J Egypt Soc Parasitol**, v. 4, p. 1025–1040, 2004.

MANJUNAT. H, G.; TIGHIOUART, H.; CORESH, J. ; MACLEOD, B.; SALEM, D.N.; GRIFFITH, J.L.; LEVEY, A. S.; SARNAK, M. J. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. **Kidney Int**, v. 63, p-1121 –1129, 2003.

MANN, J. F.; GERSTEIN, H. C.; POGUE, J.; BOSCH, J.; YUSUF, S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: The HOPE randomized trial. **Ann Intern Med**, v. 134, n.8, p.629–636, 2001.

MARTINS, M. R. I.; CESARINO, C. B. Qualidade de vida de pessoas com doença renal crônica em tratamento hemodialítico. **Rev Latino-Am Enferm**, v.13, p. 670-6, 2005.

MCINTYRE, C. W.; SELBY, N. M.; SIGRIST, M.; PEARCE, L. E.; MERCER, T. H.; NAIS, P. F. Patients receiving maintenance dialysis have more severe functionally significant skeletal muscle wasting than patients with dialysis-independent chronic kidney disease. **Nephrol Dial Transplant**, v.21, n.8, p. 2210-6, 2006.

MCCONNELL, A. In: MCCONNELL, A. (Ed.). **Respiratory Muscle Training**. Oxford: Churchill Livingstone, 2013.

MEDEIROS, R.H.; MEYER, F. Impacto da insuficiência renal crônica no perfil físico do indivíduo em hemodiálise. **Rev Perfil**, v. 5, p. 41-8, 2001.

MEDEIROS, R. H.; PINENT, C. E.; MEYER, F. Aptidão física de indivíduo com doença renal crônica. **J Bras Nefrol**, v. 21, n.2, p. 81-7, 2002.

MOURA, R. M. F.; SILVA, F. C. R.; RIBEIRO, G. M.; SOUSA, L. A. Efeitos do exercício físico durante a hemodiálise em indivíduos com insuficiência renal crônica: uma revisão. **Fisioter Pesqui**, v. 15, n. 1, p. 86-91, 2008.

MURPHY, W. J. A et al. Altered carnitine metabolism in dialysis patients with reduced physical function may be due to dysfunctional fatty acid oxidation. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 27, n 1, p. 304-10, 2012.

MULTHAUPT HA, YONEDA A, WHITEFORD JR, OH ES, LEE W, COUCHMAN JR. Syndecan signaling: when, where and why? *J Physiol Pharmacol*. 2009 Oct;60 Suppl 4:31-8.
NAHAS, M. V. Atividade Física, Saúde e Qualidade de Vida. 3. ed. Londrina: Midiograf, 2003.

NASCIMENTO, M. M. et al. Malnutrition and inflammation are associated with impaired pulmonary function in patients with chronic kidney disease. **Nephrology, Dialysis and Transplantation**, v.19, n.7, p.1823-8, 2004.

NASCIMENTO, L. C. A.; COUTINHO, E. B.; SILVA, K. N. G. Effectiveness of physical exercise in chronic renal failure. **Fisioter. Mov**, v.25, n.1, p-231-239, 2012.

NEWCOMER, S. C.; DICK H. J. THIJSSSEN, D. J. GREEN. Effects of exercise on endothelium and endothelium/smooth muscle cross talk: role of exercise-induced hemodynamics. **Journal of Applied Physiology**, v.111, n. 01, 2011.

NIEUWDORPA, M.; MEUWESEA, M.C.; VINKB, H.; HOEKSTRAC, J.B.L.; KASTELEINA, J.J.P.; STROESA, E.S.G. The endothelial glycocalyx: a potential barrier

between health and vascular disease. **Current Opinion in Lipidology**, v. 16, n. 5, p. 507–511, Oct. 2005.

NORRBOM, J.; SUNDBERG, C. J.; AMELN, H.; KRAUS, W. E.; JANSSON, E.; GUSTAFSSON, T. PGC-1alpha mRNA expression is influenced by metabolic perturbation in exercising human skeletal muscle. **J Appl Physiol**, v. 96, 189-194, 2004.

ONG, T.; MCCLINTOCK, D. E.; KALLET, R. H.; WARE, L. B.; MATTHAY, M. A.; LIU, K. D. Ratio of angiopoietin-2 to angiopoietin-1 as a predictor of mortality in acute lung injury patients. **Crit Care Med**, v. 38, p. 1845–1851, 2004.

PAINTER, P. Physical functioning in end-stage renal disease patients: Update. **Hemodial int**, v.9, p218-35, 2005.

PAINTER, P. Determinants of exercise capacity in CKD patients treated with hemodialysis. **Advances in chronic kidney disease**, v.16, n.6, p.437-448, 2009.

PARMAR, M. S. Chronic renal disease: early identification and active management of patients with renal impairment in primary care can improve outcomes. **BMJ**, v. 325, n.7355, p. 85-90, 2002.

PARSONS, T. L.; TOFFELMIRE, E. B.; KING-VANVLACK, C. E. Exercise training during hemodialysis improves dialysis efficacy and physical performance. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 87, p. 680-7, 2006.

PECOITS-FILHO, R.; STEVINKELB, P.; LINDHOLMB, B.; BERGSTRÖMB, J.; NORONHAA, I.; ABENSURA, H. Desnutrição, inflamação e aterosclerose (síndrome MIA) em pacientes portadores de insuficiência renal crônica. **J Bras Nefrol**, v. 24, n. 3, p. 142-8, 2007.

PELLIZZARO, C. O.; THOME, F. S.; VERONESE, F. V. Effect of peripheral and respiratory muscle training on the functional capacity of hemodialysis patients. **Renal Failure**, v. 35, n. 2, p. 189-97, 2013.

PIGAZZI, A., HEYDRICK, S.; FOLLI, F.; BENOIT, S.; MICHELSON, A.; LOSCALZO, J. Nitric oxide inhibits thrombin receptor-activating peptide-induced phosphoinositide 3- kinase activity in human platelets. **J Biol Chem**, v. 274, p. 14368-75, 1994.

PINHEIRO, M. E.; ALVES, C. M. P. Hipertensão arterial na diálise e no transplante renal. **JBN**, v. 25, n. 3, p. 142-8, 2003.

PINHO, N.A.; SILVA, G. V.; PIERIN, A. M. G. Prevalência e fatores associados à doença renal crônica em pacientes internados em um hospital universitário na cidade de São Paulo, SP, Brasil- **J Bras Nefrol**, v. 37, n. 1, p. 91-97, 2015.

POLIDORI, M. C.; MECOCCHI, P.; CHERUBINI, A.; SENIN, U. Physical activity and oxidative stress during aging. **Int J Sports Med**, v. 21, p.154-7, 2000.

QURESHI, A. R.; ALVESTRAND, A.; DANIELSSON, A., DIVINO-FILHO, J. C.; GUTIERREZ, A.; LINDHOLM, B. et al. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients a cross-sectional study. **Kidney Int**, v. 53, n.3, p-773-82, 1998.

REBOREDO, M. M. Exercícios Físicos em pacientes dialisados. **Rev. Bras. Med. Esporte**. Brasil, v. 13, n.8, p- 427-30, 2007.

REITSMA, S.; SLAAF, D.W.; VINK, H.; MARC A M J, V.J.; EGBRINK, O.; G, M.A. The endothelial glycocalyx: Composition, functions, and visualization. **Pflugers Archiv European Journal of Physiology**, v. 454, n. 3, p. 345–359, Jun.2007.

ROCHA, C. B. J.; ARAÚJO, S. Avaliação das pressões respiratórias máximas em pacientes renais crônicos nos momentos pré e pós-hemodiálise. **J Bras Nefrol**, v. 32, p.107-13, 2010.

SAKKAS, G. K., SARGEAN, A. J., MERCER, T. H., BAAL, D., KOUFAKI, P., KARATZAFER, C., et al. Changes in muscle morphology in dialysis patients after 6 months of aerobic exercise training. **Nephrol Dial Transplant**. v. 18., n. 9, p. 1854-61, 2003.

SALTIN B, GOLLNICK P: Skeletal muscle adaptability: significance for metabolism and performance. In Handbook of Physiology Skeletal muscle Volume 10. Edited by: Peachey L, Adrian RH, Geiger SR. Bethesda, Maryland: **American Physiological Society**; 1983.

SANJIV K S.; SIDDQUI, M. A.; DARAIN, H. Effect of progressive resistive exercise training in improving mobility and functional ability of middle adulthood patients with chronic kidney disease. **Saudi J Kidney Dis Transpl**, v. 26, n.5, p-912-923, 2015.

SANTOS, B. E.; REIS, S. L. I.; BACELLAR, C. A. L. **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**, São Paulo, v.3, n.13, p-55-62. Jan/fev. 2009

SAVERY MD, JIANG JX, PARK PW, DAMIANO ER. The endothelial glycocalyx in syndecan-1 deficient mice. *Microvasc Res*. 2013 May; 87: 83-91.

SCHARDONG, J. T.; LUKRAFKA, L. J.; GARCIA, D. V. Avaliação da função pulmonar e da qualidade de vida em pacientes com doença renal crônica submetidos à hemodiálise. **J Bras Nefrol**, v. 21, p. 40-7, 2008.

SENATORE, M.; BUEMI, M.; DI SOMMA, A.; SAPIO, C.; GALLO, G. Respiratory function abnormalities in uremic patients. **G Ital Nefrol**, v. 21, p. 29-33, 2004.

SERÓN, P.; RIEDEMANN, P.; MUNOZ, S.; DOUSSOULIN, A.; VILLARROEL, P.; CEA, X. Effect of inspiratory muscle training on muscle strength and quality of life in patients with chronic airflow limitation: a randomized controlled trial. **Rev. Arch Bronconeumol**, v. 41, P. 601-6, 2005.

SESS, R. C.; LOPES, A. A.; THOMÉ, F. S.; LUGON, J. R.; SANTOS, D. R. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2014. **JBN**, v. 38, n.1, p-54-61, 2016.

SESSO, R. D. C. et al. Diálise Crônica no Brasil- Relatório Do Censo Brasileiro de Diálise , 2011. **JBN**, v.4, n.3, p-272-77, 2012.

SHICHIRI, M.; HIRATA, Y.; ANDO, K. et al. Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure. **Hypertension**, v. 15, p. 493-6. 68, 1990.

SHLIPAK, M. G.; FRIED, L. F.; STEHMAN-BREEN C.; SISCOVICK, D.; NEWMAN, A. B. Chronic renal insufficiency and cardiovascular events in the elderly: Findings from the Cardiovascular Health Study. **Am J Geriatr Cardiol**, v. 13, n. 2, p-81 –90, 2004.

SIETSEMA, K. E., HIATT WR, ESLER, A.; ADLER, S.; AMATO, A., BRASS, E. P. Clinical and demographic predictors of exercise capacity in end-stage renal disease. **Am J Kidney Dis**. v. 15, n. 39, p. 76-85, 2002.

SILVA, V. G.; AMARAL, C.; MONTEIRO, M. B.; NASCIMENTO, D. M.; BOSCHETTI, J. R. Efeitos do treinamento muscular inspiratório nos pacientes em hemodiálise. **J Bras Nefrol**, v. 33, n.1, p.62-68. 2011.

SILVA, K. N. et al. Músculos respiratórios: fisiologia, avaliação e protocolos de treinamento. **Revista CEREUS**. n.6. 2011. Acesso em: fevereiro 2014.

SINGH, U.; JIALAL, I. Oxidative stress and atherosclerosis. **Pathophysiology**. n. 13, p. 129-42, 2006.

SUNDBERG, C. J. Exercise and training during graded leg ischaemia in healthy man with special reference to effects on skeletal muscle. **Acta Physiol Scand Suppl**, v. 615, p. 1-50, 1994.

SOARES, A.; ZEHETMEYER, M.; RABUSKE, M. Atuação da fisioterapia durante a hemodiálise visando à qualidade de vida do paciente renal crônico. **Rev saúde ucpel**, v.1, p.7-12, 2007.

SOARES, K. T. A.; VIESSER, M. V.; RZNISKI, T. A. B.; BRUM, E. P. Eficácia de um protocolo de exercício físico em pacientes com insuficiência renal crônica, durante o tratamento de hemodiálise avaliado pelo SF-36. **Fisioter. mov**. Curitiba, 2011.

SOLWAY, S., BROOKS, D.; LACASSE, Y.; THOMAS, S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. **Chest**, v. 119, p. 256-70, 2001. 2001.

STANDARDIZATION OF SPIROMETRY. Update. American Thoracic Society. **Am J Respir Crit Care Med**. 1995; v. 3; n. 152, p. 1107-36, 1995.

STEINHORST, R. C. Influência dos procedimentos hemodialíticos na mecânica respiratória de pacientes com insuficiência renal, aguda ou crônica em ventilação mecânica invasiva. [Dissertation]. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA -SBPT. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. **J Pneumol**, v.28, p.1-221, 2002.

STORER, T.W.; CASABURI, R.; SAWELSON, S.; KOPPLE, J.D. Endurance exercise training during haemodialysis improves strength, power, fatigability and physical performance in maintenance haemodialysis patients. **Nephrol Dial Transplant**, v.20, n.7, p-1429-37, 2005.

SOUZA, E. et al. Análise Eletromiográfica do Treinamento Muscular Inspiratório sob diferentes cargas do ThresholdIMT. *Perspectivas online*. v.2, n.7, 2008. Disponível em: <<http://www.perspectivasonline.com.br/revista/2008vol2n7/volume%202%287%29%20artigo10.pdf>>. Acesso em: fevereiro 2014.

SUNDBERG, C. J: Exercise and training during graded leg ischaemia in healthy man with special reference to effects on skeletal muscle. **Acta Physiol Scand Suppl**, v. 615, p. 1-50, 1994.

SULIMAN, M. E. et inflammation al. Hyperhomocysteinemia in relation to plasma free amino acids, biomarkers of and mortality in patients with chronic kidney disease starting dialysis therapy. **Am J Kidney Dis**, v. 44, n. 3, p. 455-65, 2004.

TARASUIK, A.; HEIMER, D.; BARK, H. Effect of chronic renal failure on skeletal and diaphragmatic muscle contraction. **Am Rev Respir Dis**, v.146, n.6, 1383-8,1992.

TOLEDO, F. R. et al. Validity of malnutrition scores for predicting mortality in chronic hemodialysis patients. **International Urology and Nephrology**, v.45, n.6, p-1747-1752, 2013.

TORKINGTON M, MACRAE M, ISLES C. Uptake of and adherence to exercise during hospital haemodialysis. **Physiotherapy**, v. 92, p-83-7, 2006.

TRENTINI, M.; CORRADI, E. M.; ARAUDI, M. A. R.; TIGRINBO, F. C. Qualidade de vida de pessoas dependentes de hemodiálise considerando alguns aspectos físicos, sociais e emocionais. **Texto Contexto Enferm**, v. 13, p. 74-92, 2004.

ULUBAY, G.; AKMAN, B.; SEZER, S.; CALIK, K.; EYUBOGLU ONER, F.; OZDEMIR, N. et al. Factors affecting exercise capacity in renal transplantation candidates on continuous ambulatory peritoneal dialysis therapy. **Transplant Proc**.v. 38, n.2, p-401-5, 2006.

VAN CRAENENBROECK et al. Effect of Moderate Aerobic Exercise Training on Endothelial Function and Arterial Stiffness in CKD Stages 3-4: A Randomized Controlled Trial. **AJKD**, v. 66, n. 2, p. 285-296, 2015.

VAN DEN BERG, B. M.; VINK, H.; SPAAN, J. A. E. The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema. **Circ Res**, v. 92, p. 592–594, 2003

VALENZUELA, R. G. V *et al.* Estado nutricional de pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise no Amazonas. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 49, n.1, p-72-8, 2003.

VANHOUTTE, P. M. Endothelin-1 - a matter of life and breath. **Nature**, v. 368, p. 693-94, 1994.

VARAGUNAM, M.; MCCLOSKEY, D. J.; SINOTT, P. J.; RAFTERY, M. J.; YAQOUB, M. M. Proinflammatory cytokine gene polymorphism and C-reactive protein (CRP) in dialysis patients. **J Am Soc Nephrol**, v. 11, p-305A, 2000.

VIEIRA, W. P.; GOMES, K. W.; FROTA, N. B.; ANDRADE, J. E.; VIEIRA, R. M.; MOURA, F. E. et al. Manifestações musculoesqueléticas em pacientes submetidos a hemodiálise. **Rev Bras Reumatol**.v. 45, n.6,p.357, 2005.

WEINER, P.; GANEM, R.; ZAMIR, D.; ZONDER, H. Specific inspiratory muscle training in chronic hemodialysis [Abstract]. **Harefuah**, v. 130, p.73-6, 1996.

WIZEMANN, V. et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 24, n. 5, p. 1574-1579, 2009.

WORKENEH, B. T et al. Development of a diagnostic method for detecting increased muscle protein degradation in patients with catabolic conditions. **Journal American of Society of Nephrology**, v.17, n. 11, 2006.

YANAGISAWA, M.; KURIHARA, H.; KIMURA, S. et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. **Nature**, v. 332, p. 411-415, 1988.

YUNG, L. M.; LAHER, I.; YAO, X.; et al. Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases: an update (part 2). **Sports Med**, v. 39, p. 45-63, 2009.

ZALBA, G., A. FORTUNO, and J. DIEZ, Oxidative stress and atherosclerosis in early chronic kidney disease. **Nephrol Dial Transplant**,v. 21, n. 10, p. 2686, p. 2686-90, 2006.

ZANESCO, A. Células endoteliais. In: Células: uma abordagem multidisciplinar. 1ª ed. São Paulo:Manole; p.184-91, 2005.

ANEXOS

ANEXO A – Escala de Borg Modificada (EBM)

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

ANEXO B- Parecer do Comitê de Ética

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IMPACTO DE UM PROTOCOLO DE TREINAMENTO MUSCULAR RESPIRATÓRIO SOBRE PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA.

Pesquisador: Nataly Gurgel Campos

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 43697715.0.0000.5054

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.113.278

Data da Relatoria: 18/06/2015

Apresentação do Projeto:

O protocolo de pesquisa trata-se de um Ensaio Clínico Aleatorizado que tem o interesse de avaliar a efetividade de um determinado protocolo de treinamento muscular respiratório sobre as variáveis indicativas de funcionalidade pulmonar; marcadores de estresse oxidativo e inflamação, marcadores endoteliais e a qualidade de vida em pacientes com doença renal crônica que estão submetidos à hemodiálise. Segundo os pesquisadores, este tema foi proposto uma vez que é sabido que diversas complicações pulmonares ocorrem como consequência da doença renal crônica, devido à miopatia urêmica. Portanto, a hipótese é que a aplicação de um protocolo de treinamento muscular respiratório contribuirá positivamente incrementando a funcionalidade pulmonar e uma diminuição do estresse oxidativo e da inflamação em pacientes renais crônicos, conseqüentemente, trará melhora na qualidade de vida para esses pacientes. Os pacientes serão divididos em dois grupos: grupo controle - Sem intervenção do Treinamento Muscular (GC) e Grupo intervenção (GI). O protocolo de intervenção será composto pelo treinamento muscular respiratório e tem duração de (2) dois meses, sendo (3) três atendimentos por semana. Será realizado através do aparelho Threshold PeP. As (12) doze primeiras sessões do treinamento terão duração total de 30 minutos cada, sendo 15 minutos com carga inspiratória de 20 cmH₂O e 15 minutos com carga expiratória de 20 cmH₂O; e as outras

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

Fax: (85)3223-2903

E-mail: comepe@ufc.br

APÊNDICES

APÊNDICE A- Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

Título da Pesquisa: **IMPACTO DE UM PROTOCOLO DE TREINAMENTO MUSCULAR RESPIRATÓRIO SOBRE PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA.**

Objetivo: Analisar o impacto de um protocolo de treinamento muscular respiratório sobre pacientes com doença renal crônica.

Pesquisador: Nataly Gurgel Campos

Prezado (a) participante,

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa. Sua participação é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos. Este estudo pretende analisar quais efeitos de um programa de exercícios de respiração traz para o paciente com doença renal crônica.

Para tanto peço autorização para que você participe deste estudo.

Ao participar desta pesquisa, você fará parte de um dos grupos que compõem o estudo: Grupo I ou Grupo C, através de um sorteio. Primeiramente, você será convidado a responder algumas questões sobre sua vida e o que o levou à hemodiálise. Em seguida será realizado um teste de caminhar para ver qual distância você consegue andar em um tempo de seis minutos e dois testes respiratórios que o senhor vai soprar em dois aparelhos que vão medir a quantidade de ar e de força da sua respiração. Depois disso, se o (a) Senhor (a) fizer parte do Grupo I, realizará em um período de 2 (dois) meses, 3 (três) vezes por semana, alguns exercícios para a respiração, totalizando 24 atendimento. Se o (a) Senhor (a) fizer parte do grupo C, não precisará fazer os exercícios respiratórios. Ao final de dois meses, todos os exames que foram feitos antes com o (a) Senhor (a), serão repetidos de novo. Também serão coletadas duas amostras sanguíneas, uma na primeira realização dos testes e outra depois de dois meses. Esses exames que serão realizados não são da prática médica do dia a dia e tem a finalidade de ver os efeitos dos exercícios realizados para a saúde no doente renal crônico.

Essas amostras pertencem a você e apenas ficarão sob nossa guarda durante o período necessário para realizar a pesquisa. Lembramos que a sua participação é voluntária, você tem a liberdade de não querer participar, e pode desistir, em qualquer momento, mesmo após ter iniciado a resposta dos questionários, sem nenhum prejuízo para você.

Vale ressaltar que se o (a) Senhor (a) fizer parte do Grupo C, a não realização dos exercícios respiratórios não vai prejudicar em nada o (a) senhor (a).

Haverá risco mínimo para você ao participar dessa pesquisa. Poderá sentir desconforto durante a picada da agulha para a coleta do sangue, ou um pequeno cansaço durante os exercícios de respiração (caso o Senhor (a) for do grupo I) e qualquer constrangimento será evitado mantendo-se o sigilo da sua pessoa.

A sua participação possibilitará o levantamento de informações sobre a sua saúde e favorecerá a atenção á saúde do paciente renal crônico que faz hemodiálise.

As informações serão utilizadas em trabalhos, divulgadas em congressos ou publicadas em revista científica, sem permitir que você seja identificado. Acredita-se que a realização deste estudo terá como benefícios a melhoria da qualidade de vida, prevenindo e amenizando complicações pulmonares e sistêmicas no paciente com doença renal crônica que faz uso de hemodiálise.

Você poderá ter acesso às informações e poderá tirar dúvidas sobre este trabalho em qualquer momento. Você terá a liberdade de desistir de participar, sem que isso lhe cause problemas no seu acompanhamento na instituição. Caso o Sr (a) aceite participar da pesquisa NÃO receberá pagamento ou gratificação pela participação no estudo. Este termo será realizado em duas vias, permanecendo uma com o (a) senhor (a) e outra com a pesquisadora.

Essa pesquisa passou pelo Comitê de ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, localizado na Rua Coronel Nunes de Melo, 1127, telefone: 3366-8344.

Estaremos à disposição para dar informações sobre o nosso trabalho. Caso o senhor (a) precise entrar em contato com a gente, nosso endereço e telefone estão abaixo:

Endereço da responsável pela pesquisa

NATALY GURGEL CAMPOS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

Endereço:

R. Alexandre Baraúna, 949
Rodolfo Teófilo - Fortaleza/CE
60430-110
Tel: (085) 3366-8632

Telefone para contato: (85) 88346799.

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIMENTO

Eu, _____, portador (a) da cédula de identidade _____, declaro que, após leitura detalhada do TCLE, teve oportunidade de fazer perguntas, esclarecer dúvidas que foram devidamente explicadas pelos pesquisadores, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido e, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO em participar voluntariamente desta pesquisa.

E, por estar de acordo, assina o presente termo.

Fortaleza, _____ de _____ de _____

Assinatura do participante	Assinatura do responsável pela coleta de dados	
Assinatura da testemunha	Assinatura do Pesquisador	DIGITAL

APÊNDICE B- Ficha de avaliação fisioterapêutica**DADOS GERAIS:****Código:**

Idade:

Gênero: Feminino () Masculino ()

Altura:

Peso:

IMC:

Diabetes Mellitus: Sim () Não ()

Hipertensão: Sim () Não ()

Uso de tabaco:

Faz hemodiálise há quanto tempo:

Causas da DRC:

Comorbidades:

Medicamentos:

Grupo: GI () GC ()

Espirometria (Pré-treinamento)

	<u>CVF *</u>	<u>VEF1</u>	<u>IT%</u>
<u>1</u>			
<u>2</u>			
<u>3</u>			
<u>4</u>			
<u>5</u>			

Manovacuometria (Pré-treinamento)

<u>Pimáx</u>	<u>Pemáx</u>

Teste de Caminhada (Pré- treinamento)

Nome do avaliador:

Nome do paciente:

	PA	FC	FR	Sat	E.B
Antes do					

Teste					
3 minutos de teste	-		-		
Depois do Teste					
5 minutos após o teste					

- Distância percorrida:

- Tempo (se necessário):

Espirometria (Pós-treino)

	<u>CVF *</u>	<u>VEF1</u>	<u>IT%</u>
<u>1</u>			
<u>2</u>			
<u>3</u>			
<u>4</u>			
<u>5</u>			

Manovacuometria (Pós-treino)

<u>Pimáx</u>	<u>Pemáx</u>

Teste de Caminhada (Pós- treino)

Nome do avaliador:

Nome do paciente:

	PA	FC	FR	Sat	E.B
Antes do Teste					
3 minutos de teste	-		-		
Depois do Teste					
5 minutos após o teste					

- Distância percorrida:

- Tempo (se necessário):

EXAMES LABORATORIAIS:

	Antes	Depois
Syndecan-1		
ICAM-1		
VCAM-1		
Malondialdeído		
Angiopietina-2		
Endotelina-1		