



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

ITALO CALDAS SILVA

**COMPARAÇÃO DA FUNCIONALIDADE PULMONAR E BIOMARCADORES DE
LESÃO ENDOTELIAL E INFLAMAÇÃO ENTRE PACIENTES EM TERAPIA RENAL
SUBSTITUTIVA**

FORTALEZA – CEARÁ

2019

ITALO CALDAS SILVA

**COMPARAÇÃO DA FUNCIONALIDADE PULMONAR E BIOMARCADORES DE
LESÃO ENDOTELIAL E INFLAMAÇÃO ENTRE PACIENTES EM TERAPIA RENAL
SUBSTITUTIVA**

Trabalho de dissertação apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal do Ceará (UFC), como requisito para obtenção do título de mestre em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dra. Tainá V. de Sandes Freitas

FORTALEZA – CEARÁ

2019

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)

- S1c SILVA, ITALO.
 COMPARAÇÃO DA FUNCIONALIDADE PULMONAR E BIOMARCADORES DE LESÃO
 ENDOTELIAL E INFLAMAÇÃO ENTRE PACIENTES EM TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA
 / ITALO SILVA. – 2019.
 79 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina,
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2019.

Orientação: Profa. Dra. Tainá Veras de Sandes Freitas.

Coorientação: Profa. Dra. Nataly Gurgel Campos.

1. Doença renal crônica. 2. Transplante renal. 3. Função pulmonar. 4. Sistema
respiratório. 5. Biomarcadores. I. Título.

CDD 610

ITALO CALDAS SILVA

**COMPARAÇÃO DA FUNCIONALIDADE PULMONAR E BIOMARCADORES DE
LESÃO ENDOTELIAL E INFLAMAÇÃO ENTRE PACIENTES EM TERAPIA RENAL
SUBSTITUTIVA**

BANCA EXAMINADORA

**Prof. Dra. Tainá Veras de Sandes
(Universidade Federal do Ceará)**

**Prof. Dra. Eanes Delgado Barros Perreira
(Universidade Federal do Ceará)**

**Prof. Dra. Nataly Gurgel Campos
(Universidade Federal do Ceará)**

Dedico essa dissertação aos meus pais, que sempre acreditaram em meu potencial e sacrificaram uma vida de conforto para poder educar seus filhos. Minha eterna gratidão por todo amor e ensinamentos.

AGRADECIMENTOS

Nesse momento de felicidade pelo sentimento de dever cumprido e por ter correspondido a todas as expectativas depositadas em mim, não existem palavras para agradecer primeiramente a Deus, que plantou esse sonho no meu coração e cuidou com muito carinho para que germinasse muitos bons frutos. Obrigado por sempre ser minha fortaleza e nunca me deixar desistir diante das dificuldades.

Agradeço imensamente aos meus pais Maria de Fátima Caldas Silva e Lauro Ângelo da Silva, que sempre batalharam arduamente para criar seus filhos da melhor forma possível, deixando a maior riqueza que os pais podem deixar para os filhos: Amor e Educação.

Sabemos o quanto somos queridos quando vemos as pessoas ao seu redor torcendo pela sua felicidade. Nesse sentido, tenho que agradecer a minha Orientadora Tainá Veras de Sandes Freitas, por ter comprado essa ideia comigo e por nunca ter me deixado solto ou desamparado nessa caminhada. Obrigado por ter me deixado trabalhar ao seu lado, foi uma honra que tenho muito orgulho de ter vivido. Obrigado pela confiança e pelo carinho de sempre.

Agradeço a Dra. Elizabeth de Francesco Daher e Dra. Nataly Gurgel Campos pelo apoio, orientações e entusiasmo desde o início do estudo. Em especial a Dra. Nataly, por ser um anjo em minha vida. Não me canso de falar que a senhora foi a luz que eu precisava na minha vida acadêmica. Sempre me proporcionando excelentes momentos e sem nunca deixar de acreditar no meu potencial. Obrigado pelas orientações, conversas, confiança e pela excelente amizade.

Não poderia deixar de agradecer ao Dr. Gdayllon Meneses e a Dra. Gabriela Freire do Laboratório de Pesquisa em Nefrologia e Doenças Tropicais da Universidade Federal do Ceará pela disponibilidade e orientações de sempre quando eu os procurava necessitando de ajuda. Obrigado pela dedicação ao estudo, paciência e a parceria formada.

Agradeço também ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas- UFC pela oportunidade de participar e vivenciar desse excelente programa de tamanho respeito. Sou grato à secretária Yvone Mary Fontenele de Souza pela paciência,

disponibilidade e carinho que a caracteriza muito bem. Agradeço também à banca examinadora, que contribuiu imensamente com o enriquecimento desse estudo.

Agradeço aos meus amigos que sempre torceram e me ajudaram nessa caminhada, amigos que me ajudaram diretamente ou indiretamente nas coletas, nas análises, nas discussões ou no grande significado de mandar energias positivas para que o resultado fosse o sucesso. Nesse sentido agradeço, em especial, à fisioterapeuta Débora Marizeiro, pela imensa ajuda nas coletas, nas conversas e pela estimada amizade.

Por fim, mas não menos importante, agradecer à minha amada Germana Silva Araújo, pelo companheirismo, pelas palavras motivacionais e pelas broncas também. Obrigado por acreditar e me motivar nessa caminhada, onde eu nunca fico à sua frente ou atrás, mas caminhamos sempre juntos. Sem você, nada disso teria sentido. Enfim, obrigado pelo seu amor e por me deixar viver ao seu lado.

RESUMO

Introdução: A doença renal crônica (DRC), notadamente em seu estágio terminal, pode afetar negativamente o sistema respiratório. O transplante renal (TxR) é a terapia substitutiva de escolha para esses indivíduos. Não está claro se o transplante renal propicia recuperação dos comprometimentos da função respiratória. **Objetivo:** Comparar a funcionalidade pulmonar e de biomarcadores entre pacientes com DRC em hemodiálise (HD) e após o TxR. **Metodologia:** Estudo transversal incluindo 46 indivíduos com DRC terminal: 23 em HD de um centro único de diálise localizado em Fortaleza, Ceará; e 23 receptores de TxR estáveis de um centro único localizado na mesma cidade. Foram analisadas a pressão inspiratória e expiratória máxima (Pimax e Pemax) como parâmetros de força muscular respiratória e Capacidade Vital Forçada (CVF) e Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1) como parâmetros para avaliar função pulmonar. Para melhor compreensão dos mecanismos envolvidos no comprometimento do sistema respiratório, foram analisados os seguintes biomarcadores sanguíneos: fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23), Angiopietina 2 (Ang-2), Ferritina, Interleucina-6 (IL-6), Syndecan-1, molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), molécula de adesão de células vasculares (VCAM-1), albumina (albumina), paratormônio (PTH), cálcio, fósforo e Hemoglobina (Hb). **Resultados:** Os grupos foram semelhantes quanto ao gênero (50%), índice de massa corporal ($25,6 \pm 3,1$ Kg/m²), tempo em diálise (mediana 36 meses), história de hipertensão arterial (60,9%) e tabagismo (17,4%). Os pacientes em HD eram mais velhos ($51,1 \pm 5,7$ vs. 46 ± 5 anos, $p=0,002$), apresentavam maior incidência de diabetes como comorbidades (47,9 vs. 4,3%, $p=0,001$) e como causa da DRC (34,8 vs. 8,7%, $p=0,001$). Não houve diferença entre os grupos quanto à Pimax (80 (IIQ 70-100) vs. 60 (IIQ 60-100) cm/H₂O, $p=0,201$), VEF1 ($2,0 \pm 0,7$ vs. $2,2 \pm 0,7$ L, $p=0,328$) e CVF ($2,6 \pm 0,7$ vs. $3,0 \pm 0,8$ L, $p=0,166$), porém houve na Pemax, onde o grupo TxR apresentou melhores valores ($63,4 \pm 15$ vs. $77,4 \pm 24$ cm/H₂O, $p=0,020$). Embora menos de 35% dos pacientes do grupo TxR terem atingido os valores previstos, esse grupo apresentou um percentual de 60% da normalidade em relação à funcionalidade pulmonar. O grupo TxR apresentou melhores valores dos biomarcadores FGF-23 (2317,3 (IIQ 699,1 - 562,3) vs. 303,3 (IIQ 78,1 - 1233,6) pg/ml, $p=0,001$), Fósforo (4,40 (IIQ 3,29 - 5,67) vs. 3,30 (IIQ 2,70 - 3,70) mg/dl, $p=0,003$), PTH (132 (IIQ 103 - 350) vs. 100 (IIQ 61,7 - 149) pg/ml, $p=0,026$), Cálcio ($8,64 \pm 0,46$ vs. $9,54 \pm 0,60$ mg/ml,

$p < 0,001$), porém não houve diferença entre os grupos quanto a Hemoglobina ($12,87 \pm 1,96$ vs. $13,75 \pm 1,98$ g/dL, $p = 0,139$) e Albumina ($4,20 \pm 0,34$ vs. $4,35 \pm 0,28$ g/dl, $p = 0,113$). Quanto aos marcadores de lesão endotelial e inflamação, o grupo TxR apresentou melhores valores de VCAM-1 (2302 (IIQ 1642,2 - 3540,5) vs. 1589,3 (IIQ 1009 - 1827,5) ng/mL, $p = 0,001$), Syndecan-1 (195,8 (IIQ 126,9 - 286,7) vs. 47,9 (33 - 67,8) ng/mL, $p < 0,001$), Ang-2 (0,75 (IIQ 1,28 - 0,31) vs. 0,16 (IIQ 0,09 - 1,14) ng/mL, $p = 0,040$), Ferritina (948,5 (IIQ 564,1 - 1578) vs. 90,50 (IIQ 59,82 - 134,75), ng/mL $p < 0,001$). Contudo, não houve diferença No ICAM-1 ($1242,4 \pm 481,9$ vs. $1122,5 \pm 357,3$ ng/mL, $p = 0,343$) e IL-6 (9,38 (IIQ 9,38 - 18,21) vs. 9,38 (IIQ 9,38 - 11,31), pg/ml $p = 0,669$). Houve correlações do VCAM-1 com o Pemax ($r = -0,317$, $p = 0,032$), ICAM-1 com a Pimax ($r = -0,339$, $p = 0,021$), Ang-2 com a Pemax ($r = -0,353$ $p = 0,016$), VEF1 ($r = -0,390$, $p = 0,007$) e CVF ($r = -0,424$, $p = 0,003$). Não houve correlações do Syndecan-1, IL-6 E FGF-23 com a funcionalidade pulmonar. **Conclusão:** Ambos os grupos apresentaram comprometimento da funcionalidade pulmonar. Apesar dos indivíduos do grupo TxR possuírem melhores valores de força, função pulmonar e de biomarcadores, os valores previstos de normalidade não foram atingidos pela maioria dos participantes. Os biomarcadores de endotélio e inflamatórios sugerem que possuem papel importante na funcionalidade pulmonar.

Palavras-chaves: Doença renal crônica, transplante renal, função pulmonar, sistema respiratório, biomarcadores

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease (CKD), especially in its terminal stage, can negatively affect the respiratory system. Kidney transplantation (RTx) is a substitute therapy of choice for these individuals. It is unclear whether kidney transplantation provides recovery from impaired respiratory function. **Objective:** To compare pulmonary functionality between patients with CKD on hemodialysis (HD) and after RTx. **Methodology:** Cross-sectional study including 46 individuals with terminal CKD: 23 in HD at a single dialysis center located in Fortaleza, Ceará; and 23 stable TxR receivers from a single center located in the same city. Maximum inspiratory and expiratory pressure (Pimax and Pemax) were analyzed as parameters of respiratory muscle strength and Forced Vital Capacity (FVC) and Forced Expiratory Volume in the first second (FEV1) as parameters to evaluate pulmonary function. To better understand the mechanisms involved in respiratory system impairment, the following blood biomarkers were analyzed: Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23), Angiopoietin 2 (Ang-2), Ferritin, Interleukin-6 (IL-6), Syndecan-1, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule (VCAM-1), albumin (albumin), parathyroid hormone (PTH), calcium, phosphorus and Hemoglobin (Hb). **Results:** The groups were similar regarding gender (50%), body mass index (25.6 ± 3.1 kg / m²), time on dialysis (median 36 months), history of hypertension (60.9%) and smoking. (17.4%). HD patients were older (51.1 ± 5.7 vs. 46 ± 5 years, $p = 0.002$), had a higher incidence of diabetes as comorbidities (47.9 vs. 4.3%, $p = 0.001$) and as the cause of CKD (34.8 vs. 8.7%, $p = 0.001$). There was no difference between groups regarding Pimax (80 (IIQ 70-100) vs. 60 (IIQ 60-100) cm / H₂O, $p = 0.201$), FEV1 (2.0 ± 0.7 vs. 2.2 ± 0.7 L, $p = 0.328$) and FVC (2.6 ± 0.7 vs. 3.0 ± 0.8 L, $p = 0.166$), but there was in Pemax (63.4 ± 15 vs. 77.4 ± 24 cm / H₂O, $p = 0.020$). Although less than 35% of patients in the TxR group had reached the predicted values, this group presented a 60% of normality in relation to pulmonary functionality. The TxR group had better values of the FGF-23 biomarkers (2317.3 (IIQ 699.1 - 562.3) vs. 303.3 (IIQ 78.1 - 123.6) pg / ml, $p = 0.001$), Phosphorus (4.40 (IIQ 3.29 - 5.67) vs. 3.30 (IIQ 2.70 - 3.70) mg / dl, $p = 0.003$), PTH (132 (IIQ 103 - 350) vs. 100 (IIQ 61.7 - 149) pg / ml, $p = 0.026$), Calcium (8.64 ± 0.46 vs. 9.54 ± 0.60 mg / ml, $p < 0.001$), but there was no difference between hemoglobin groups (12.87 ± 1.96 vs. 13.75 ± 1.98 g / dL, $p = 0.139$) and albumin (4.20 ± 0.34 vs. 4.35 ± 0.28 g / dL, $p = 0.113$). Regarding markers of endothelial injury and inflammation, the TxR group

had better VCAM-1 values (2302 (IIQ 1642.2 - 3540.5) vs. 1589.3 (IIQ 1009 - 1827.5) ng / mL, $p =$ Syndecan-1 (195.8 (IIQ 126.9 - 286.7) vs. 47.9 (33 - 67.8) ng / mL, $p < 0.001$), Ang-2 (0.75 (IIQ 1.28 - 0.31) vs. 0.16 (IIQ 0.09 - 1.14) ng / mL, $p = 0.040$), Ferritin (948.5 (IIQ 564.1 - 1578) vs. 90.50 (IIQ 59.82 - 134.75), ng / ml $p < 0.001$). However, there was no difference in ICAM-1 (1242.4 ± 481.9 vs. 1122.5 ± 357.3 ng / mL, $p = 0.343$) and IL-6 (9.38 (IIQ 9.38 - 18, 21) vs. 9.38 (IIQ 9.38 - 11.31), pg / ml $p = 0.669$). There were correlations of VCAM-1 with Pemax ($r = -0.317$, $p = 0.032$), ICAM-1 with Pimax ($r = -0.339$, $p = 0.021$), Ang-2 with Pemax ($r = -0.353$, $p = 0.016$), FEV1 ($r = -0.390$, $p = 0.007$) and FVC ($r = -0.424$, $p = 0.003$). There were no correlations of Syndecan-1, IL-6 and FGF-23 with pulmonary functionality. **Conclusion:** Both groups presented impairment of pulmonary functionality. Although individuals in the TxR group had better values of lung strength and function and biomarkers, the predicted normality values were not reached by most participants. Endothelium and inflammatory biomarkers suggest that they play an important role in pulmonary functionality.

Keywords: Chronic kidney disease, kidney transplantation, pulmonary function, respiratory system, biomarkers

LISTA DE FIGURA

FIGURA 1: Total estimado de pacientes em tratamento dialítico por ano.....	20
FIGURA 2: Prevalência estimada de pacientes em diálise no Brasil, por região: 2015-18	20
FIGURA 3: Acometimentos no sistema respiratório na DRC avançada	21
FIGURA 4: Números de transplantes renais a nível mundial	29
FIGURA 5: Números de transplantes renais ajustados para população.....	29
Figura 6: Números de transplantes renais por região.....	30
FIGURA 7: Correlações de VCAM-1 com variáveis da funcionalidade pulmonar.....	48
FIGURA 8: Correlações de ICAM-1 com variáveis da funcionalidade pulmonar.....	49
FIGURA 9: Correlações de Syndecan-1 com variáveis da funcionalidade pulmonar...	49
FIGURA 10: Correlações de Ang-2 com variáveis da funcionalidade pulmonar.....	50
FIGURA 11: Correlações da IL-6 com variáveis da funcionalidade pulmonar.....	51
FIGURA 12: Correlações da FGF-23 com variáveis da funcionalidade pulmonar.....	51

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Características demográficas e clínicas do grupo total e dos grupos Hemodiálise e Transplante renal	41
TABELA 2: Funcionalidade Pulmonar do grupo total e dos grupos Hemodiálise e Transplante renal	44
TABELA 3: Biomarcadores de função renal, Anemia e Distúrbio Mineral e ósseo do grupo total e dos grupos Hemodiálise e Transplante renal	45
TABELA 4: Biomarcadores de lesão endotelial e Inflamatórios do grupo total e dos grupos Hemodiálise e Transplante renal.....	46
TABELA 5: Valores detectáveis ou não de Biomarcadores Inflamatório e de distúrbio mineral e ósseo do grupo total e dos grupos Hemodiálise e Transplante renal.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS

Ang-2	Angiopietina 2
CVF	Capacidade vital forçada
DRC	Doença renal crônica
DMO	Distúrbio mineral e ósseo
EO	Estresse oxidativo
FGF-23	Fator de crescimento de fibroblastos 23
FMR	Força muscular respiratória
FR	Frequência Respiratória
Hb	Hemoglobina
HD	Hemodiálise
HGF	Hospital Geral de Fortaleza
ICAM	Molécula de adesão intercelular-1
IIQ	Intervalo interquartil
IMC	Índice de massa corpórea
IL-6	Interleucina-6
ON	Óxido nítrico
Pemax	Pressão expiratória máxima
Pimax	Pressão inspiratória máxima
PTH	Paratormônio
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologista
TFG	Taxa de filtração glomerular
TRS	Terapia renal substitutiva
TxR	Transplante renal
VC	Volume corrente
VCAM 1	Molécula de Adesão de células vasculares
VEF1	Volume expirado forçado no primeiro segundo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REFERENCIAL TEÓRICO	19
2.1 Doença renal crônica e hemodiálise	19
2.2 Repercussões pulmonares da DRC	21
2.3 Transplante renal	28
2.4 Repercussões pulmonares pós-transplante renal	30
3 PERGUNTAS DE PARTIDA	32
4 HIPÓTESES	33
5 OBJETIVOS	34
5.1 Objetivo geral	34
5.2 Objetivos específicos	34
6 MATERIAS E MÉTODOS	35
6.1 Tipo e local do estudo	35
6.2 População de amostra	35
6.3 Critérios de inclusão e exclusão	35
6.4 Instrumentos e procedimentos para a coleta de dados	36
6.5 Força muscular respiratória	37
6.6 Função pulmonar	37
6.7 Avaliação laboratorial de amostra sanguínea	38
6.8 Análise biomarcadores	39
6.9 Aspectos éticos	39
6.10 Análise estatística	40
7 RESULTADOS	41
7.1 Caracterização demográficas e clínicas	41
7.2 Parâmetros de Funcionalidade Pulmonar	42
7.2.1 Força muscular respiratória	42
7.2.2 Função pulmonar	43

	15
7.3 Biomarcadores	45
7.3.1 Biomarcadores de função renal, anemia e DMO	45
7.3.2 Biomarcadores endoteliais e inflamatórios	46
7.3.3 Correlações dos biomarcadores endoteliais, inflamatórios e de distúrbio mineral e ósseo	47
8 DISCUSSÃO	53
9 CONCLUSÃO	58
10 REFERÊNCIAS	59
 APÊNDICE	
Apêndice A.....	69
Apêndice B	71
Apêndice C	73
 ANEXO	
Parecer consubstanciado do CEP	75

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma afecção decorrente da perda progressiva e irreversível da capacidade excretória e endócrina renal, resultando na incapacidade dos rins de regular a homeostase corporal, o equilíbrio hídrico, acido-básico e eletrolítico, as funções hormonais e a regulação da pressão arterial (BRASIL, 2014, PARMAR et al., 2002). Trata-se de uma doença de elevada prevalência e um fator de risco independente para morbimortalidade por todas as causas e, especialmente, por causas cardiovasculares (CORESH, 2007; PINHO et al, 2015).

Evidências apontam que aproximadamente 9% dos indivíduos no Brasil são portadores de algum grau de DRC (BARRETO, 2016). Conforme dados do Censo de Diálise da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), nos últimos anos, o número de pacientes em diálise tem aumentado 9,9% por ano. De acordo com censo, há cerca de 133.000 pacientes em diálise no Brasil atualmente (SBN, 2018). Além de grande morbimortalidade, a DRC implica em elevados custos diretos e indiretos para o Estado. No Brasil, o gasto com o programa de diálise e transplante renal gira em torno de R\$ 1,4 bilhões ao ano (VIDES & MARTINS, 2017).

Dentre os muitos fatores etiológicos da DRC, destaca-se o diabetes *mellitus* (DM), que é um grave problema apontado no surgimento e/ou evolução da DRC (SESSO; GORDAN, 2007). Segundo Thome e cols. (2019), a hipertensão arterial sistêmica (HAS) (34%), DM (31%) e glomerulonefrites crônicas (10%) foram as principais causas da DRC em 2017 e nenhuma mudança significativa foi observada desses valores nos últimos anos.

A hemodiálise (HD) é um tratamento no qual há uma filtração do sangue através de um processo extracorpóreo de depuração mediado pela membrana de um dialisador que funciona como um rim artificial. Ou seja, a HD substitui parcialmente a função renal (função excretora) e é capaz de preservar a vida dos pacientes com DRC no estágio final da doença (estádio 5) (VALENZUELA *et al.*, 2003; KAMIMURA *et al*, 2007).

O paciente portador de DRC em tratamento hemodialítico pode desenvolver alterações em muitos sistemas, repercutindo negativamente na musculatura respiratória e no sistema cardiovascular. Esse comprometimento acontece de forma progressiva e é diretamente proporcional ao período de tempo em tratamento e ao número de sessões de hemodiálise (VIEIRA *et al.*, 2005; IKIZLER *et al.*, 2002).

Levando em consideração que os pacientes com DRC hemodialíticos são menos ativos, o desuso provoca uma atrofia muscular. Além disso, a musculatura é comprometida pela desnutrição, desequilíbrio protéico-calórico, diminuição do nível sérico de cálcio e estresse oxidativo (EO). A uremia e o distúrbio mineral e ósseo podem exercer seus efeitos prejudiciais nos músculos (miopatia urêmica), incluindo os músculos respiratórios, através da calcificação intravascular e conseqüente diminuição do fluxo sanguíneo (TAVANA; MIRZAEI, 2016). Além dos descritos acima, outros acometimentos comuns na DRC terminal que podem resultar em comprometimento da função pulmonar são: hipervolemia e congestão pulmonar, inflamação crônica, síndrome cardiorrenal e anemia (KARACAN et al., 2006).

O transplante renal (TxR) é a modalidade de terapia renal substitutiva (TRS) que propicia substituição completa ou parcial das funções excretoras e endócrinas dos rins. É considerado o tratamento de escolha para pacientes com DRC terminal, com melhora na sobrevida do paciente em longo prazo e na qualidade de vida (MOTA et al., 2016). É intuitivo imaginar que a recuperação da função renal reestabeleça definitivamente a função pulmonar e a força muscular. No entanto, estudos disponíveis até o momento apontam que, apesar de certa melhora, o paciente transplantado renal não recupera completamente tais funções (TAVANA; MIRZAEI, 2016).

Alguns estudos avaliaram a força muscular respiratória pré e pós-transplante de pacientes com DRC submetidos a TxR bem sucedido. Tavana e Mirzaei (2016) observaram que o aumento da pressão inspiratória máxima (Pimax) e da pressão expiratória máxima (Pemax), que são indicadores de força muscular respiratória (FMR), não é uniformemente observado após o TxR. No entanto, estes autores avaliaram estes parâmetros apenas 30 dias após o transplante, período em que fatores cirúrgicos ainda podem influenciar na funcionalidade pulmonar.

Karacan e cols. observaram redução da FMR em pacientes com DRC em hemodiálise e também em transplantados renais. Os autores sugerem que a terapia imunossupressora em longo prazo, como os corticosteróides, podem explicar estes resultados. Como limitação, este estudo não comparou os valores da FMR com o de normalidade para cada indivíduo (KARACAN et al., 2006).

Desta forma não há evidências robustas que demonstrem que pacientes submetidos ao TxR recuperam, em sua totalidade, força e função muscular respiratória em comparação aos pacientes portadores DRC terminal. Para melhor entendimento desse tema, propusemos um estudo comparando pacientes renais crônicos em diálise com pacientes transplantados renais fora do período cirúrgico (transplante tardio), com função renal estável e com tempo de transplante suficiente para recuperação do principal distúrbio mineral e ósseo (hiperparatireoidismo secundário). Além disso, para melhor compreender os mecanismos que impactam no comprometimento do sistema respiratório na DRC, avaliamos nos dois grupos alguns biomarcadores de inflamação, disfunção endotelial, desnutrição, distúrbio mineral e ósseo e anemia.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Doença renal crônica e hemodiálise

A DRC é caracterizada pela perda progressiva e irreversível das funções dos rins, os quais deixam progressivamente de exercer seu papel de manter o equilíbrio metabólico e hidroeletrolítico do organismo (JUNIOR ROMÃO, 2004; SOARES; ZEHETMEYER; RABUSKE, 2007; KOVELIS et al., 2008). Por definição, a DRC está instalada quando há um dano funcional ou estrutural no parênquima renal ou sistema urinário por, pelo menos, 3 meses, independente do comprometimento da sua função excretora, medida pela taxa de filtração glomerular (TFG). Como citado acima, trata-se de uma doença progressiva e irreversível e a perda de suas funções é gradativa à medida que a perda de néfrons (unidade funcional dos rins) progride. Pacientes com DRC apresentando TFG inferiores a 15 mL/min são classificados como estágio 5 ou terminal / final. Pacientes com DRC estágio 5 com impossibilidade de manejo clínico são candidatos a modalidades de tratamento que substituam a função dos rins (TRS), a diálise ou o transplante (KDIGO, 2012).

A DRC é uma doença pandêmica. Além da elevada prevalência, é uma doença associada a elevada morbidade e mortalidade, sendo considerada um problema de saúde pública mundialmente (PINHO et al, 2015).

Segundo Censo de Diálise da SBN de 2018, um total estimado de 133.464 pacientes estão em diálise no Brasil, um crescimento de 68% em relação a 2000, quando foi estimado que 42.695 indivíduos estavam tratamento (FIGURA 1) (SBN, 2018).

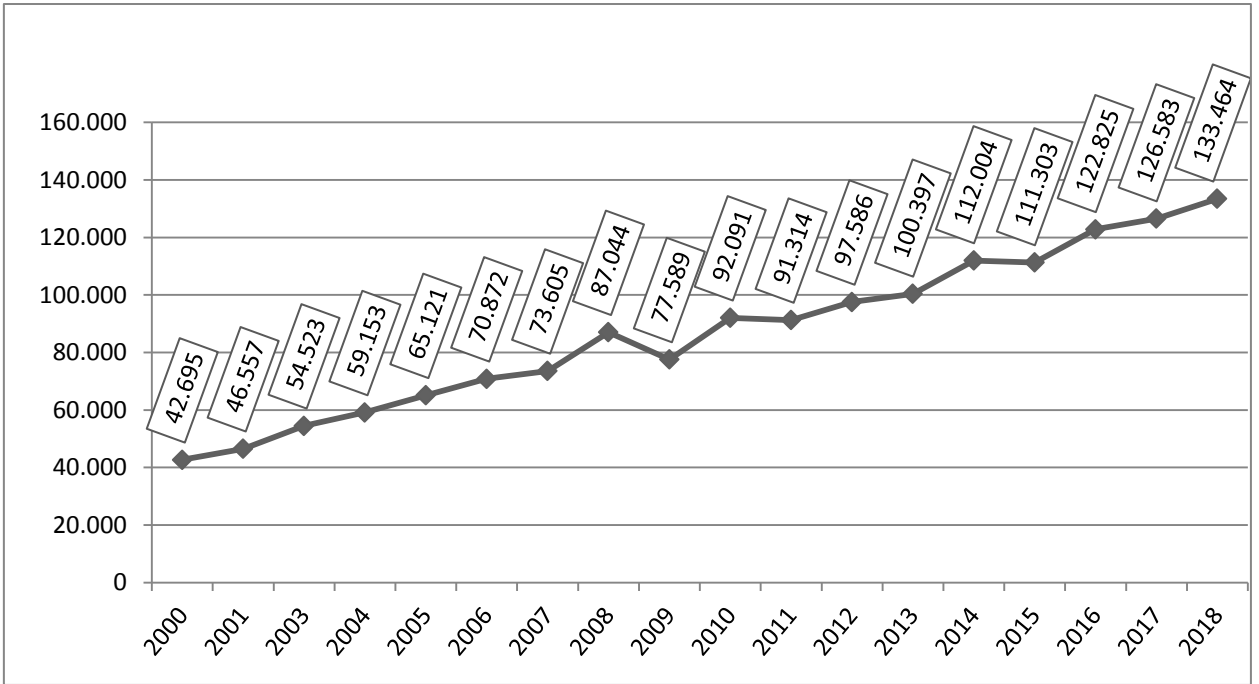


Figura 1: Total estimado de pacientes em tratamento dialítico por ano. Fonte: Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia 2018.

Houve um aumento da prevalência de pacientes em diálise em algumas regiões do país e o maior número de pacientes está concentrado na região Sudeste, em consonância com a densidade populacional da região (FIGURA 2).

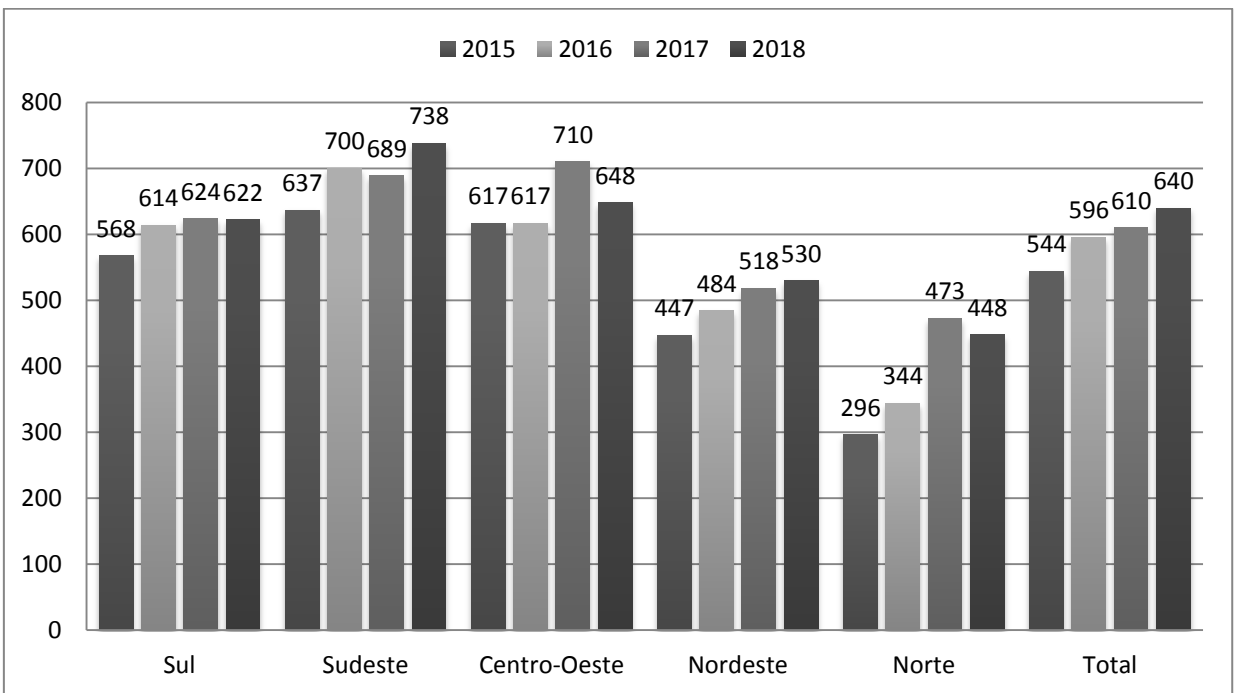


Figura 2: Prevalência estimada de pacientes em diálise no Brasil, por região: 2015-18. Fonte: Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia 2018.

2.2 Repercussões pulmonares da DRC

A disfunção pulmonar de pacientes portadores de DRC tem causas multifatoriais, sendo principalmente devida às alterações na musculatura respiratória. O déficit ventilatório decorrente desse comprometimento, associado a outros comprometimentos teciduais pulmonares, prejudica a função desse sistema, contribuindo para a diminuição da capacidade pulmonar (KEMP et al.,2004). Além dos problemas musculares, existem possíveis complicações estruturais no tecido pulmonar, tais como fibrose e calcificações pulmonares e pleurais, hipertensão pulmonar, edema pulmonar, diminuição do fluxo capilar, hipoxemia e hipovolemia, e derrame pleural, que são acometimentos comuns em pacientes terminais com DRC avançada. (KARACAN et al.,2006). A Figura 3 ilustra esses acometimentos.

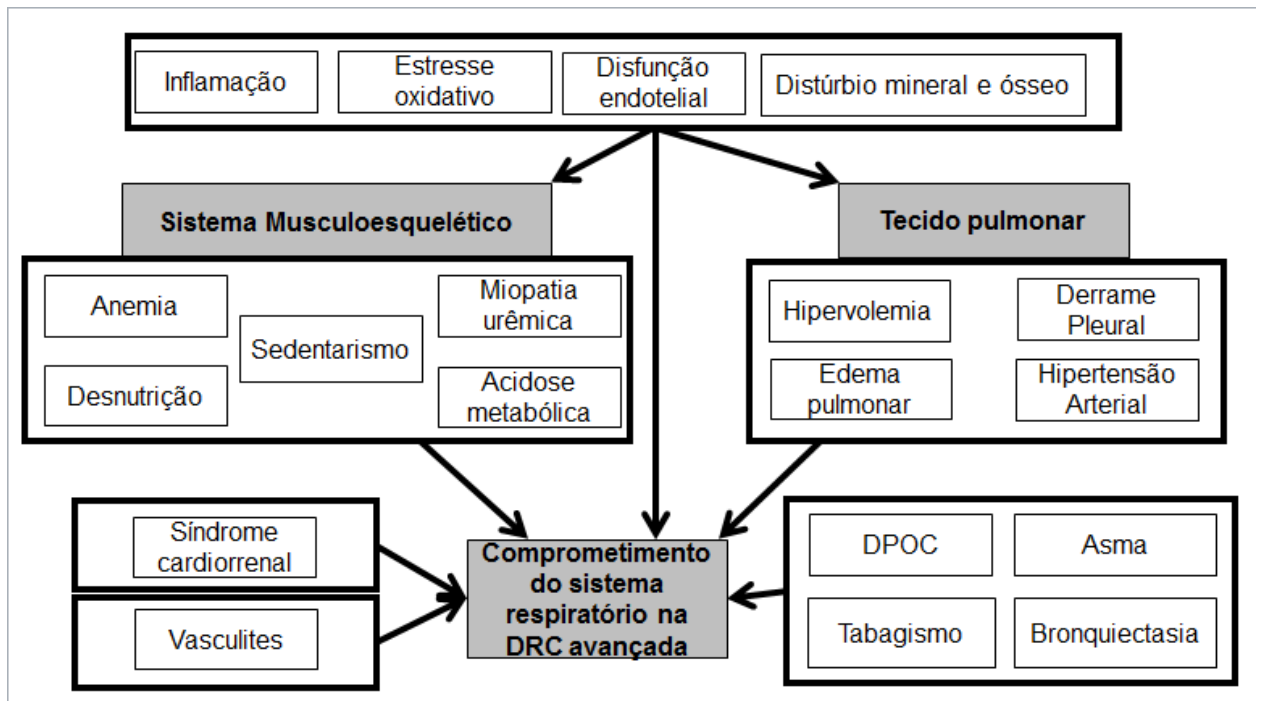


FIGURA 3: Acometimentos no sistema respiratório na DRC avançada. Fonte: Próprio autor.

- **Miopatia urêmica**

A uremia pode exercer efeitos prejudiciais nos músculos, incluindo os músculos respiratórios. Segundo Cury e cols. (2010), a miopatia urêmica afeta bastante o sistema muscular, pois existem vários fatores que estão interligados e causam o desenvolvimento dessas repercussões musculares. Dentre eles, sobressai a diminuição da ingestão protéico-calórica, desbalanço protéico muscular, atrofia muscular por desuso, redução do leito vascular e capilar, até mesmo presença de calcificação intravascular e diminuição do fluxo sanguíneo local. Esses resultados fazem parte da patogenia da miopatia urêmica (CURY et al., 2010).

Os músculos responsáveis pelo ato respiratório, como diafragma e intercostais, são classificados como músculos esqueléticos e, portanto, podem apresentar diminuição das propriedades de força e *endurance* muscular decorrente da miopatia urêmica (TAVANA & MIRZAEI, 2016).

Além disso, a miopatia urêmica está associada ao estresse oxidativo na produção de radicais livres e inflamatório com a redução a ação do óxido nítrico (ON) que é um forte protetor do vaso sanguíneo, regulação do tônus vascular, homeostase vascular e um componente para a prevenção de doenças cardiovasculares tão presentes na DRC. (DUSSE et al., 2003 ; TEIXEIRA et al., 2014)

Os fatores que contribuem para a síndrome urêmica incluem acidose metabólica, sobrecarga hídrica, acúmulo de produtos finais de catabolismo protéico, desnutrição, desequilíbrios hormonais e, principalmente, retenção urêmica contendo solutos tóxicos. (GONZALEZ et al., 2003)

- **Acidose metabólica**

Os rins têm um papel importante em controlar o pH do sangue e isto é realizado através dos mecanismos tubulares de acidificação urinária. Além disso, ácidos não mensuráveis, como ácido fosfórico e ácido úrico são eliminados pela urina. A capacidade dos rins de excretar ácidos e reabsorver bicarbonato está reduzida nos paciente com DRC avançada podendo apresentar acidose metabólica (REZENDE et al., 2017).

Esse problema pode levar a distúrbios ósseos, pois o organismo deflagra ação osteoclástica para obtenção de carbonato ósseo e elevação de cálcio sérico, servindo como um tampão, o que pode ocasionar a osteopenia. Portanto, a acidose metabólica contribui para distúrbio mineral e ósseo da DRC (BUSHINSKY, 1994; LEFEBVRE et al.,1989).

Acidose também provoca compensações no sistema respiratório, pois o organismo passa a hiperventilar para poder excretar mais gás carbônico e, assim, normalizar o pH. A hiperventilação resulta no aumento da frequência respiratória (FR) o que provoca a diminuição do volume corrente (VC), VEF1 e CVF (WEST, 2013).

Além disso, pode ocorrer um aumento do catabolismo protéico e, conseqüentemente, perda da massa muscular, levando a uma possível sarcopenia. Associado a isso, a acidose metabólica inibi a ação anabólica da insulina, prejudicando a síntese protéica da musculatura esquelética. (REZENDE et al.,2017).

Nesse contexto, o pH ácido prejudica a contração muscular pois pode ocorrer degradação de proteínas musculares e dificultando as reações metabólicas necessárias para contração (MCARDLE, W.D. et al., 2001). O meio ácido inibe o transporte de sódio e potássio que são essenciais no potencial de ação das células musculares, resultando em redução da força das contrações. Ligado a isso, os íons de hidrogênio livres competem com os de cálcio para se ligarem a troponina, prejudicando a contração muscular (REZENDE et al.,2017).

- **Desnutrição**

Segundo dados de Cuppari e cols. (2009), a desnutrição está presente em cerca de 45% a 55% dos pacientes em tratamento conservador, 18% a 50% dos pacientes em diálise peritoneal e até em 76% dos pacientes em hemodiálise (CUPPARI et al., 2009).

Pacientes com DRC avançada tem severas restrições dietéticas a fim de evitar sobrecarga de sal e água, bem como de substancias como potássio e fósforo. A restrição também inclui proteínas, uma vez que as toxinas urêmicas são produto da degradação das proteínas. Somada a esta restrição dietética, o paciente com DRC

avançada pode apresentar anorexia decorrente da uremia e gastropatia urêmica, com sintomas dispépticos, o que dificulta a alimentação adequada. A acidose metabólica também pode contribuir para a desnutrição através do hipercatabolismo proteico. Também as modalidades de diálise estão implicadas em perdas de proteína através das membranas semipermeáveis, contribuindo para a desnutrição frequentemente observada nestes pacientes. (SANTOS et al., 2013; REZENDE et al.,2017)

O desbalanço protéico muscular que afeta principalmente as fibras musculares tipo II, as quais compõem estruturalmente os músculos esqueléticos, dentre eles a musculatura respiratória, resultando em déficit da força e função pulmonar. (BOFF, 2008; CURY et al.,2010).

Vale salientar que existem também alterações de vias metabólicas fornecedoras de energia para os músculos, como carência na síntese de ATP muscular devido um déficit na utilização de carboidratos, alterações enzimáticas glicolíticas, redução da oxidação dos ácidos graxos e indicativos de resistência à insulina (MOREIRA,2000; BARDIN,2003; CURY et al.,2010)

- **Anemia**

A anemia da DRC é secundária à incapacidade dos rins doentes em produzirem eritropoietina. Além disso, pacientes com DRC podem apresentar anemia por redução na meia-vida das hemácias, fibrose medular, carência de ferro, ácido fólico e vitamina B12, intoxicação por alumínio e estado inflamatório crônico, além de perdas durante as sessões de hemodiálise (ABENSUR, 2010).

Sabendo que é através das hemácias que o oxigênio chega às células musculares, quando há uma queda da concentração desses eritrócitos, ocorre uma diminuição do suprimento energético para os músculos, provocando diminuição da função muscular. (ABENSUR, 2010). Com baixo suprimento de oxigênio e alteração do fluxo sanguíneo nos músculos, a via anaeróbica torna-se meio para obtenção de energia, que em estado prolongado, pode tornar o pH ácido e piorar a acidose metabólica (MOREIRA & BARROS, 2000).

A anemia, acidose metabólica e estado de inflamação crônica estão interligados na piora do paciente. Nesse caso, o pH ácido induz a liberação de mediadores inflamatórios (interleucinas e fator de necrose tumoral) provocando uma situação de

resistência à ação medular da eritropoietina, fazendo com que piore a anemia (DE MARIA et al.,1999 ; KALANTAR-ZADEH et al., 2004; REZENDE et al.,2017).

- **Distúrbio mineral e ósseo**

Os rins são responsáveis pela ativação da vitamina D, além da eliminação de fósforo. A deficiência de vitamina D ativa resulta em redução da absorção de cálcio do intestino, com conseqüente hipocalcemia. A hipocalcemia e a hiperfosfatemia estimulam as paratireoides a produzir paratormônio (PTH), o qual tem ação fosfatúrica, além de propiciar a restauração do cálcio sanguíneo a partir do cálcio ósseo. O hiperparatireoidismo secundário pode comprometer a estrutura do osso, favorecendo reabsorção subperiosteal, osteoporose, fraturas e deformações ósseas, além da formação de tumores ósseos (SLININ et al.,2005; SAMPAIO et al., 2008; KAZAMA & WAKASUGI, 2018).

Tais alterações ósseas podem provocar alterações na caixa torácica diminuindo a mobilidade e expansibilidade, resultando numa menor função pulmonar. Além disso, o cálcio circulante pode liga-se ao fósforo e formar cristais, provocando calcificações cardiovasculares, diminuindo o fluxo sanguíneo para os músculos (GANESH et al.,2001).

A hiperexcitabilidade neuromuscular provoca alterações na função muscular como câimbras e espasmos, porém ainda não está claro se a hipocalcemia provoca diminuição da força muscular respiratória, mas sabe-se que ocorre uma hipotensão e diminuição da contratilidade miocárdica provocando arritmias e insuficiência cardíaca congestiva. (SILVA et al., 2006)

- **Hipervolemia**

Outra importante função dos rins é o manejo de sal e água. Pacientes com DRC apresentam dificuldade neste manejo, resultando em hipervolemia. A hipervolemia pode se manifestar clinicamente como hipertensão arterial, congestão pulmonar, hipertensão pulmonar, edema periférico e derrames cavitários, como derrame pleural (BARROS et al., 1999; KALENDER et al.,2002).

Essas alterações mecânicas e hemodinâmicas que podem está presentes na DRC, por si só, podem acarretar prejuízo na função pulmonar, devido a sobrecarga de

fluidos, causando alterações pressóricas nos vasos, dificultando as trocas gasosas e de nutrientes para o parênquima, alterando a relação ventilação/perfusão do pulmão (KOVELIS et al., 2008; BIANCHI et al.,2009).

Além dessas, a hipervolemia pode provocar edema peri-hilar bilateral provocando, juntamente com fibroses pulmonar e pleural, diminuição da função pulmonar em exercer sua mobilidade e de trocas gasosas (BIANCHI et al.,2009).

- **Sedentarismo**

Pacientes com DRC apresentam diminuição da tolerância aos exercícios e para a realização das atividades cotidianas, o que causa impacto na aptidão física do indivíduo (IKIZLER, PUPIM & BROUILLETTE, 2002).

As limitações funcionais citadas acima (desnutrição, anemia, congestão pulmonar, uremia, acidose, distúrbio mineral e ósseo) e logísticas (sessões de diálise periódicas) resultam em redução das atividades físicas, limitando-as habitualmente às atividades de vida diária. Esta inatividade resulta em desuso da musculatura respiratória, com prejuízo na força e função pulmonar devido à atrofia muscular (MARTINS; CESARINO, 2005).

- **Estresse oxidativo e disfunção endotelial**

O corpo possui um complexo sistema de defesa contra compostos oxidantes, principalmente radicais livres, que são formados naturalmente pelo metabolismo celular ou de forma patológica. O desequilíbrio entre o desafio oxidativo e a capacidade do organismo em defender-se é denominado de estresse oxidativo (EO) (MACHADO et al., 2009).

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 (FORTUNÔ et al.,2006).

Nos pacientes com DRC, ocorre um aumento do dano oxidativo a proteínas e lipídios e dano endotelial que levam a alterações no metabolismo das células, o que resulta na diminuição da capacidade funcional dos músculos esqueléticos. Os músculos diafragma e intercostais, dentre outros, são responsáveis pelo ato

respiratório e podem apresentar diminuição de suas propriedades, como força e *endurance* muscular nessa população. Esse déficit da força muscular respiratória é similar à que ocorre na musculatura periférica (KARACAN et al, 2006; ULUBAY et al, 2006; KEMP et al, 2004).

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 paciente (SAKKAS, 2003).

- **Inflamação**

A DRC provoca um estado inflamatório crônico que tem repercussões sistêmicas e interligadas com os outros fatores citados nesse estudo. A insuficiência renal está associada à elevação nos níveis de Citocinas contribuindo para o desenvolvimento do processo inflamatório sistêmico (VIANNA et al.,2011)

A inflamação está associada com lesão endotelial, pois ocorre uma diminuição do ON que é um dos responsáveis pela proteção endotelial e da manutenção vascular. Sem essa proteção o endotélio fica mais susceptível a eventos lesivos, como aterosclerose que está intimamente ligada a eventos cardiovasculares (DUSSE et al.,2003 ; TEIXEIRA et al., 2014, VARAGUNAM et al., 2000).

Somado a isso, o estresse oxidativo predispõe a proteólise muscular, diminuindo o desempenho da musculatura esquelética (FULLE et al., 2004; ALEMAN et al.,2011). Potencializando o efeito negativo no sistema respiratório, a inflamação crônica provoca infiltrado tissular através de mediadores inflamatórios, resultando em inchaço tecidual, o que altera a funcionalidade do parênquima pulmonar, o que pode prejudicar tanto a função pulmonar (déficit na perfusão, fibrose pulmonar e pleural, aumento da pressão pulmonar e derrame pleural, etc) quanto a força muscular. (BIANCHI et al.,2009).

- **Doença renal de base e comorbidades**

Algumas doenças renais podem ser provocadas por patologias que acometem rins e pulmão simultaneamente, como algumas vasculites que resultam em síndrome pulmão-rim, sarcoidose e síndrome cardiorrenal. Além disso, pacientes com DRC

podem ser acometidos por patologias outras não associadas à doença renal e que têm impacto na função respiratória, como doença pulmonar obstrutiva crônica, tabagismo, bronquiectasias, asma, etc (FASSBINDER et al.,2015).

2.3 Transplante Renal

As terapias renais substitutivas existentes são a diálise (hemodiálise e diálise peritoneal) e o transplante renal. A diálise é uma modalidade de TRS caracterizada pela depuração de líquidos e substâncias tóxicas ao organismo através de membranas semipermeáveis. Na diálise peritoneal, esta membrana é o peritônio visceral. Na hemodiálise, as trocas são realizadas através de uma membrana sintética (filtro) (BARRETTI, 2004).

Por outro lado, o transplante é caracterizado pelo implante cirúrgico de um rim saudável de um doador vivo ou falecido no indivíduo portador de DRC terminal (receptor). Este novo rim irá exercer as funções excretoras e endócrinas necessárias para homeostase. Esta modalidade de tratamento é a melhor opção de tratamento para pacientes com DRC em estágio terminal por propiciar menor incidência de eventos cardiovasculares, melhor sobrevida e melhor qualidade de vida (TONELLI et al.,2006; MOTA et al., 2016).

Em números absolutos, os países que mais realizam transplante no mundo são EUA, Brasil e França (Figura 4). No entanto, quando os números absolutos de transplantes são ajustados para a população, Espanha, França e EUA são os países líderes em transplantes renais, nesta ordem (Figura 5).

Atualmente, o Brasil é o segundo país do mundo em números absolutos de transplantes renais, tendo realizado cerca de 6.000 TxR em 2018 e este número vem crescendo anualmente (Figura 4). A região Nordeste ocupa a terceira posição entre as regiões brasileiras que mais realizam TxR, ficando atrás da região Sudeste e Sul conforme (Figura 6).

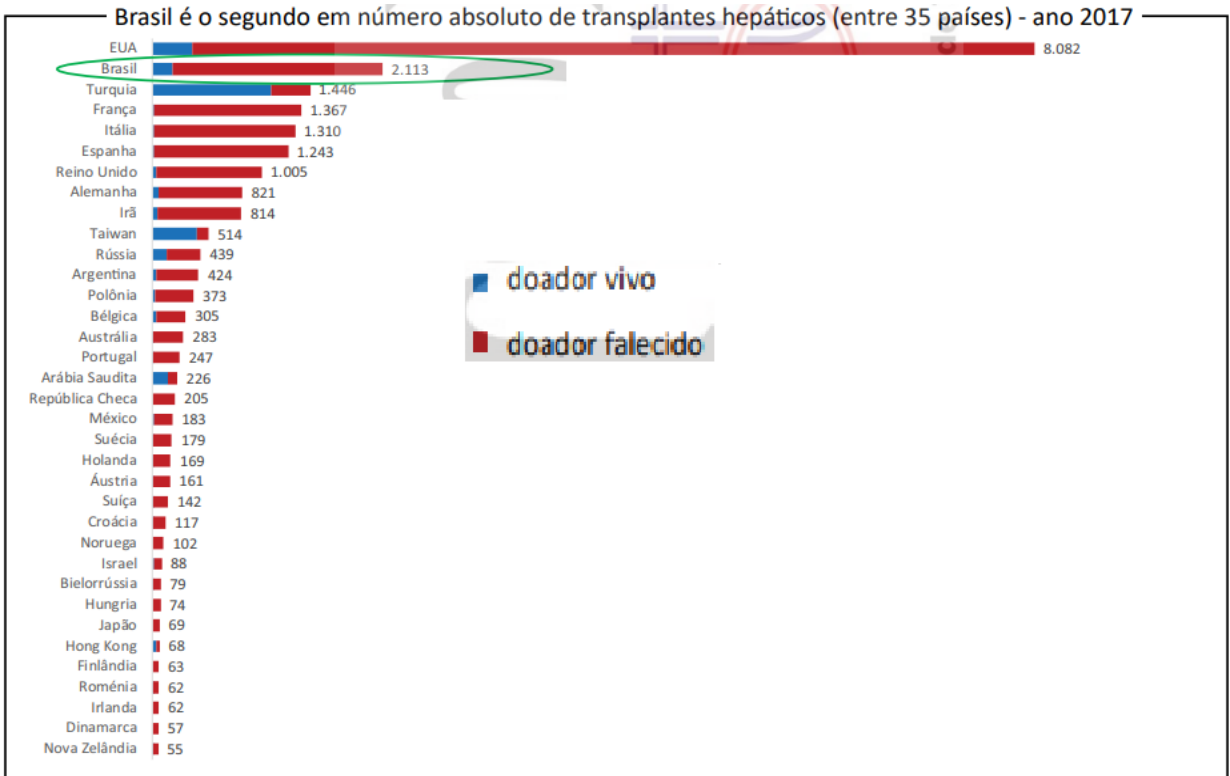


Figura 4: Números de transplantes renais a nível mundial. Fonte: Registro brasileiro de transplante- 2018

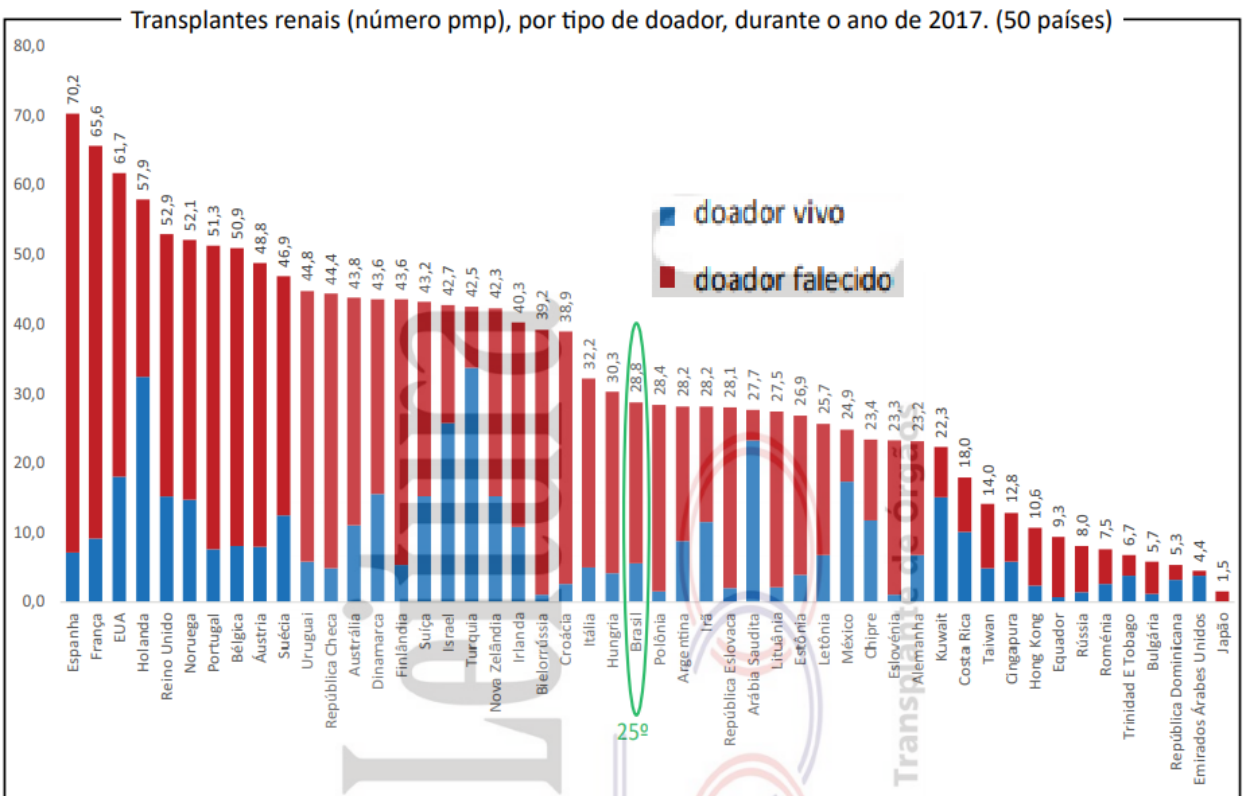


Figura 5: Números de transplantes renais ajustados para a população. Fonte: Registro brasileiro de transplante- 2018

RIM (doador vivo)	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Número absoluto	1.652	1.501	1.386	1.385	1.189	1.218	1.136	1.018
CENTRO-OESTE	81	76	68	33	31	27	37	39
NORDESTE	187	153	124	132	107	94	94	94
NORTE	33	37	33	27	31	25	25	23
SUDESTE	991	923	876	903	800	872	807	738
SUL	360	312	285	290	220	200	173	124
Número pmp	8,7	7,9	7,3	7,3	5,9	6,0	5,5	4,9
CENTRO-OESTE	5,8	5,4	4,8	2,3	2,0	1,7	2,4	2,5
NORDESTE	3,5	2,9	2,3	2,5	1,9	1,7	1,7	1,6
NORTE	2,1	2,3	2,1	1,7	1,8	1,4	1,4	1,3
SUDESTE	12,3	11,5	10,9	11,2	9,4	10,2	9,3	8,5
SUL	13,1	11,4	10,4	10,6	7,6	6,8	5,9	4,2
RIM (doador falecido)	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Número Absoluto	3.330	3.931	4.078	4.277	4.400	4.314	4.796	4.905
CENTRO-OESTE	97	143	177	134	141	172	169	206
NORDESTE	532	698	731	715	791	735	868	938
NORTE	68	91	70	68	101	73	78	55
SUDESTE	1.867	2.071	2.119	2.370	2.332	2.197	2.405	2.373
SUL	766	928	981	990	1.035	1.137	1.276	1.333
Número pmp	17,5	20,6	21,4	22,4	21,7	21,1	23,3	23,6
CENTRO-OESTE	6,9	10,2	12,6	9,5	9,3	11,1	10,8	13,0
NORDESTE	10,0	13,1	13,8	13,5	14,1	13,0	15,3	16,3
NORTE	4,3	5,7	4,4	4,3	5,9	4,2	4,4	3,1
SUDESTE	23,2	25,8	26,4	29,5	27,4	25,6	27,8	27,3
SUL	28,0	33,9	35,8	36,1	35,7	38,9	43,3	44,9

Figura 6: Números de transplantes renais por região. Fonte: Registro brasileiro de transplante- 2018

2.4 Repercussões pulmonares pós-transplante renal

Considerando que o transplante é a modalidade de escolha para a DRC terminal e que este tratamento restaura as funções endócrina e excretora, é intuitivo imaginar que as disfunções respiratórias apresentadas pelos pacientes com DRC em diálise seriam parcial ou completamente resolvidas após o transplante. Entretanto, as evidências não são claras quanto a isto e algumas alterações encontradas no paciente com DRC em diálise também são observadas em pacientes transplantados, mesmo depois de restabelecida a função renal (SOARES et al.,2003).

Nos primeiros dias a semanas após a cirurgia, as disfunções cardiopulmonares e musculoesqueléticas são comuns após a cirurgia (DIDSBURY et al.,2013). Devido ao procedimento intra-abdominal, o esperado é que os pacientes submetidos a transplante renal apresentem comprometimento da função pulmonar pós-operatória, devido à anestesia geral e à inibição diafragmática (ONOFRE et al.,2017; FORGIARINI 2009).

A fraqueza muscular pós-operatória e a redução da tolerância ao exercício também são frequentemente observadas após a cirurgia e podem ter um impacto importante na qualidade de vida do paciente. Não está claro na literatura se isto é resultado de alterações fisiologia do músculo esquelético devido a doença ou se é pela redução da atividade física após o transplante (VAN DEN HAM et al., 2005; KANAN et al.,2007; KOVELIS et al., 2008).

Outras variáveis podem interferir na função do sistema respiratório após o transplante. Dentre elas, todas as variáveis anteriormente citadas associadas à DRC, uma vez que 2/3 dos pacientes transplantados apresentam taxa de filtração glomerular abaixo de 60 mL/min (BRITO et al., 2016). Além disso, a terapia imunossupressora comumente envolve o uso de corticosteroides, sendo tal medicamento associado com diminuição da síntese e aumento do catabolismo proteico, além do efeito potencialmente miopático (ONOFRE et al.,2017).

3 PERGUNTAS DE PARTIDA:

- Qual o impacto da DRC em hemodiálise e após o transplante renal na força muscular respiratória e função pulmonar?
- Os indivíduos transplantados renais possuem melhor força muscular respiratória e função pulmonar que pacientes com DRC em hemodiálise?

4 HIPÓTESES:

- Pacientes com DRC em hemodiálise e transplantados possuem comprometimento da força muscular respiratória e função pulmonar quando comparados ao previsto para o gênero e idade.

- Pacientes portadores de DRC transplantados possuem melhor força muscular respiratória e função pulmonar quando comparados com pacientes portadores de DRC em hemodiálise.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo Geral

Comparação da força muscular respiratória e a função pulmonar entre pacientes com doença renal crônica hemodialíticos e transplantados renais.

5.2 Objetivos Específicos

- Comparar os grupos do estudo quanto a:
 - a) Força muscular inspiratória e expiratória (Pimax e Pemax, respectivamente)
 - b) Capacidade Vital Forçada (CVF), o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1) e relação VEF1/CVF (índice de Tiffeneau).
 - c) Marcadores bioquímicos de inflamação, lesão endotelial, nutrição, anemia e distúrbio mineral e ósseo
- Comparar Pimax, Pemax, CVF e VEF1 de pacientes portadores de DRC em hemodiálise e após o transplante renal com os valores previstos pela literatura.
- Correlacionar os biomarcadores com os parâmetros da funcionalidade pulmonar

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Tipo e Local de Estudo

Trata-se de um estudo transversal realizado no Hospital Geral de Fortaleza (HGF) e na clínica de hemodiálise Pronefron, na cidade de Fortaleza- Ceará.

6.2 População e Amostra

A população do estudo foi composta por indivíduos com diagnóstico de DRC terminal em HD na clínica de hemodiálise Pronefron e indivíduos pós-transplantados acompanhados no Hospital Geral de Fortaleza.

Para o cálculo do tamanho amostral, utilizamos nível de significância de 5% e poder de 90%. Consideramos as variáveis VEF1 e CVF com valores de referencia baseados nos estudos de Perreira e cols. (PERREIRA et al.,2007) e Campos e cols. (CAMPOS et al.,2018):

- VEF1: Diferença esperada de 0,86 e desvio padrão de 0,7. Amostra calculada de 14 indivíduos em cada grupo.
- CVF: Diferença esperada de 0,78 e desvio padrão de 0,7. Amostra calculada de 17 indivíduos em cada grupo.

Estimando uma perda de 20 - 30%, optamos por incluir 23 indivíduos em cada grupo:

- Grupo HD: 23 pacientes com diagnóstico de DRC em hemodiálise crônica, selecionados aleatoriamente e em turnos de diálise distintos.
- Grupo TxR: 23 indivíduos transplantados renais, pareados com o grupo HD (1:1) pela idade e gênero.

6.3 Critérios de inclusão e exclusão

- Critérios de inclusão no Grupo HD:
 - a) Estar em hemodiálise crônica há mais de 24 meses;
 - b) Ter idade entre 18 e 70 anos;
 - c) Ambos os gêneros;
 - d) Ter capacidade de para executar os procedimentos;
 - e) Concordar em participar da pesquisa através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

- Critérios de inclusão do Grupo TxR:
 - a) Ter transplantado rim isolado há pelo menos 12 meses;
 - b) Ter idade entre 18 e 70 anos;
 - c) Ambos os gêneros;
 - d) Taxa de filtração glomerular estimada por CKD-EPI ≥ 40 mL/min;
 - e) Ter capacidade cognitiva e física suficiente para executar os procedimentos avaliativos;
 - f) Concordar em participar da pesquisa através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

- Foram excluídos da pesquisa (ambos os grupos) os pacientes com:
 - a) Histórico de infarto agudo do miocárdio há menos de três meses antes do estudo;
 - b) Diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica ou asma;
 - c) Doença cardíaca descompensada;
 - d) Processo infeccioso em atividade;
 - e) História de ter participado de qualquer estudo envolvendo exercício físico há menos de 6 (seis) meses;
 - f) Atletas ou praticantes de exercícios físicos regular por mais de 2 vezes semanais.

6.4 Instrumentos e Procedimentos para coleta dos dados:

A avaliação de cada indivíduo buscou identificar: os dados demográficos (Idade, gênero, altura, peso, índice de massa corpórea (IMC), se diabético/hipertenso ou não, uso prévio ou atual de tabaco, causas da DRC, tempo de hemodiálise e de transplante). Posteriormente foram mensuradas as pressões inspiratória e expiratória máximas (Pimax e Pemax); medidas dos volumes e capacidades pulmonares (VEF, CVF); e coletadas as amostra sanguíneas para os exames laboratoriais. Os dados foram coletados através de uma ficha própria de coleta (APENDICE A).

6.5 Força muscular respiratória

A mensuração das pressões respiratórias máximas (Pimax e Pemax) foi realizada através do Manovacômetro MR®. Os indivíduos realizaram três manobras de Pimax e três manobras de Pemax. Durante a realização do teste, os indivíduos permaneceram sentados com os pés apoiados no chão, com as narinas ocluídas por um clip nasal. O próprio indivíduo segurou firmemente o bocal contra os lábios, evitando vazamento perioral de ar. Para avaliação da Pemax, foi solicitado aos participantes 03 (três) expirações forçadas por pelo menos 03 (três) segundos com descanso de 1 minuto entre uma manobra e outra. O mesmo procedimento realizado para avaliação da Pimax, exceto o fato de serem 03 (três) inspirações máximas.

O intervalo entre as manobras foi escolhido livremente pelos indivíduos, sendo considerado para análise dos resultados o maior valor obtido. Durante a realização da técnica, o sujeito da pesquisa visualizou o Manovacômetro, como forma de oferecer um *feedback*, tendo em vista que esta é uma técnica que depende da motivação do participante (BRITTO; BRANT; PARREIRA, 2009).

Para o cálculo de Pemax e Pimax previstos, foram utilizadas as fórmulas descritas por Costa e colaboradores, como segue abaixo (COSTA et al.,2010):

- Pimax prevista= $149,33 - 1,14 \times \text{idade}$, se for do sexo masculino; e $74,25 - 0,46 \times \text{idade}$, se for do sexo feminino.
- Pemax prevista= $183,31 - 1,26 \times \text{Idade}$, se for masculino; e $119,35 - 0,68 \times \text{idade}$, se for feminino.

6.6 Função Pulmonar

A avaliação dos volumes e capacidades foi realizada utilizando-se a espirometria, que seguiu os critérios estabelecidos pela *American Thoracic Society* (1995), utilizando-se um espirômetro portátil da marca ONE FLOW RANGE (*Clement Clarke International*). Foram realizadas as manobras tradicionais da espirometria, a saber: VEF1, CVF e índice de Tiffeneau. Esse último de forma indireta pela razão de VEF1/CVF. A avaliação da função pulmonar por meio de espirometria e manovacuetria (pressões respiratórias máximas) permitem uma análise precisa e

de fácil uso clínico dos componentes parenquimatosos, de via aérea, de bomba muscular respiratória e desempenho funcional circulatório e metabólico desses pacientes (KOVELIS et al, 2008).

Para o cálculo de VEF1 e CVF, foram utilizadas as fórmulas descritas por Pereira e colaboradores, como segue abaixo (PEREIRA et al, 2007):

- $CVF = 4,569 - (altura \times 0,0590) - (idade \times 0,0281)$, se for sexo masculino; e $2,967 - (altura \times 0,0433) - (idade \times 0,0164)$, se for sexo feminino.
- $VEF = (altura \times 0,0473) - (idade \times 0,0281) - 3,145$, se for sexo masculino; e $(altura \times 0,0338) - (idade \times 0,0210) - 1,782$, se for sexo feminino.

O Índice de Tiffeneau (VEF1/CVF) é utilizado para auxiliar no diagnóstico das disfunções pulmonares, onde valores acima de 0,7 significam referencial de normalidade, enquanto valores abaixo significam uma disfunção obstrutiva. Quanto às disfunções restritivas, esse índice não é tão utilizado, pois ocorre uma redução dos volumes estáticos, mas não necessariamente do fluxo. A capacidade pulmonar total diminuída é uma das principais características da disfunção restritiva, nesse sentido a CVF é um bom parâmetro para avaliação, onde deve apresentar valores de normalidade acima de 75% do previsto (COSTA & JAMAMI, 2001; CAMPOS et al., 2017).

6.7 Avaliação laboratorial de amostra sanguínea

A coleta de sangue foi realizada por uma profissional auxiliar de enfermagem da própria equipe de funcionários de cada local da coleta com experiência comprovada de no mínimo dois anos (EBAH, 2012). Em seguida, as amostras colhidas foram levadas pelo próprio pesquisador em um isopor para o Laboratório de pesquisa em nefrologia e doenças tropicais da Universidade Federal do Ceará para análise.

6.8 Análise de biomarcadores

Os seguintes biomarcadores foram analisados:

- Marcadores de dano/disfunção endotelial: Syndecan-1; molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), Molécula de Adesão de células vasculares (VCAM 1);
- Marcadores de inflamação: Interleucina 6 (IL-6), Angiopietina 2 (Ang-2) e Ferritina;
- Marcador do estado nutricional: Albumina;
- Marcador de metabolismo mineral e ósseo: Paratormônio (PTH), Cálcio, Fósforo, FGF-23 e Hemoglobina;
- Marcador de função renal: creatinina sérica.

Quanto a análise, os biomarcadores foram quantificados através de ELISA (ensaio imunoenzimático ligado a enzima), e foram seguidas as normas do fabricante.

Para o ICAM-1 foi usado o kit *ab47349* (abcam, EUA) com sensibilidade de até 0,1 ng/mL e faixa de leitura de 0,25 ng/ml - 8 ng/ml. VCAM-1 foi quantificado com o kit *ab47355* (abcam, EUA) com sensibilidade de até 0,6 ng/mL e faixa de leitura de 1,56 ng/ml - 50 ng/ml. Syndecan-1 foi analisado com o kit *ab47352* (abcam, EUA) com sensibilidade de até 2,56 ng/mL e faixa de leitura de 8 ng/ml - 256 ng/ml. FGF-23 foi analisado usando o kit *DY2604* (R&D Systems), com faixa de leitura entre 78 a 5000 pg/mL. E a angiopietina-2 através do *kit DY623* (R&D Systems), com leitura de 93,8 a 6000 pg/ml. Dados abaixo do limite de detecção foram considerados como mínimo da faixa de leitura.

6.9 Aspectos Éticos

O presente estudo seguiu os preceitos éticos de pesquisa em seres humanos regulamentadas pela resolução n. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde/ Ministério da Saúde e o Código de Ética do Fisioterapeuta e do Terapeuta Ocupacional, descritos na Resolução COFFITO 10/78 (Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional - COFFITO, 1978). Todos os participantes foram orientados e instruídos quanto aos procedimentos, reservando-se o direito de retirar seu consentimento de participação da pesquisa a qualquer momento e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE B e C). Foi explicado de forma clara o assunto do estudo, bem como os objetivos da investigação e os aspectos éticos que

envolvem a pesquisa com seres humanos, princípios da beneficência, justiça e não-maleficência, além da garantia de confidencialidade, anonimato, não utilização das informações em prejuízo dos indivíduos e emprego das informações somente para os fins previstos na pesquisa e retorno dos benefícios obtidos através deste estudo. Por não incluir procedimentos invasivos, a pesquisa apresentou riscos mínimos aos seus participantes e os benefícios serão revestidos em prol dos mesmos.

Foi garantido, aos participantes, sigilo absoluto sobre as informações oferecidas e anonimato, sem qualquer risco ou prejuízo ao seu atendimento, bem como o direito de desistir de participar da pesquisa a qualquer momento.

A pesquisa trará como benefício o conhecimento de como o paciente hemodialítico e o transplantado renal apresentam-se em relação a força muscular respiratória, função pulmonar e fatores bioquímicos.

O Estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HGF sob número 2.794.399 (CAAE: 92742318.8.0000.5040) (ANEXO 1).

6.10 Análise Estatística

As variáveis contínuas foram resumidas como média \pm desvio padrão ou mediana (intervalo interquartilico) e comparadas usando o teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney, dependendo da distribuição dos dados. A normalidade foi testada através do teste de Kolmogorov-Smirnov.

As variáveis categóricas foram resumidas como frequências e proporções e comparadas pelos testes exato de Fisher ou Qui quadrado.

Foram feitas correlações de bivariável da funcionalidade pulmonar e os marcadores de endotélio, inflamação e FGF-23 utilizando o coeficiente de correlação de Pearson e de Spearman, para variáveis paramétricas e não paramétricas, respectivamente.

Os dados foram tabulados no programa Microsoft Excel 2010® e posteriormente analisados no programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 20.0, sendo considerados estatisticamente significantes valores de $p < 0,05$.

7 RESULTADOS

7.1 Caracterização demográfica e clínicas

Vinte e três pacientes foram alocados em cada grupo. Nenhum paciente recusou assinar o TCLE ou participar dos testes ou coleta sanguínea.

Não houve diferença entre os grupos quanto ao gênero (52,2 vs. 47,9%, $p=0,774$), peso ($69,5\pm 12,6$ vs. $65,7\pm 10,6$ kg, $p=0,109$), altura ($1,63\pm 0,9$ vs. $1,60\pm 0,1$ m, $p=0,412$), IMC ($26,5\pm 3,5$ vs. $24,7\pm 2,5$ Kg/m², $p=0,058$), tempo em HD (36,0 (IIQ 21 - 48) vs. 36,0 (IIQ 21 - 54) meses, $p=0,851$).

Os pacientes do grupo HD eram mais velhos ($51,1\pm 5,7$ vs. $46,0\pm 5,0$ anos, $p=0,002$), apresentavam maior percentual de DM (47,9 vs. 4,3%, $p=0,001$) como comorbidade e como etiologia da DRC (34,8 vs. 8,7%, $p=0,001$).

Os pacientes transplantados apresentaram uma mediana de 24 meses de transplante (IIQ 17 - 48) e uma boa função renal média (TFG $75,2 \pm 27,6$ mL/min).

A tabela 1 detalha as características demográficas e clínicas dos dois grupos.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas do grupo total e dos grupos Hemodiálise e Transplante renal

	Total N = 46	Grupo HD N = 23	Grupo TxR N = 23	Valor de P
Sexo Masculino, n (%)	23 (50)	12 (52,2)	11 (47,9)	0,774
Idade (anos)	$49,5 \pm 5,9$	$51,1 \pm 5,7$	$46,0 \pm 5,0$	0,002
Peso (Kg)	$66,7 \pm 11,9$	$69,5 \pm 12,6$	$65,7 \pm 10,6$	0,109
Altura (cm)	$1,61 \pm 0,1$	$1,63 \pm 0,9$	$1,60 \pm 0,1$	0,412
IMC (Kg/m ²)	$25,6 \pm 3,1$	$26,5 \pm 3,5$	$24,7 \pm 2,5$	0,058
Tempo de HD (meses)	36,0 (21,8 - 49,5)	36,0 (21 - 48)	36,0 (21 - 54)	0,851
Tempo após o Tx (meses)	24 (17 - 48)	NA	24 (17 - 48)	NA
Diabetes, n (%)	12 (26,1)	11 (47,9)	01 (4,3)	0,001
HAS, n (%)	28 (60,9)	16 (69,6)	12 (52,2)	0,232
Tabagismo, n(%)	08 (17,4)	06 (26,1)	02 (8,7)	0,124
Causas da DRC, n (%)				0,001

<i>Glomerulonefrites</i>	16 (34,8)	08 (34,8)	08 (34,8)	
<i>HAS</i>	10 (21,7)	07 (30,4)	03 (13)	
<i>Diabetes</i>	09 (19,5)	08 (34,8)	01 (8,7)	
<i>Indeterminado</i>	10 (21,7)	0 (0)	10 (43,5)	
<i>DRP</i>	01 (2,2)	0 (0)	01 (4,3)	
<i>TFG estimada por CKD-EPI (mL/min)</i>	75,2 ± 27,6	NA	75,2 ± 27,6	NA
Regime ISS				NA
<i>TAC – mTORi</i>	15 (36,6)	NA	15 (65,2)	
<i>TAC-MPA</i>	9 (19,6)	NA	9 (39,1)	
Regime ISS com esteroides	9 (19,6)	NA	9 (39,1)	NA

IMC= Índice de massa corpórea; HD= Hemodiálise; DRC= Doença renal crônica; HAS=Hipertensão arterial sistêmica; DRP= doença renal policística; ISS: imunossupressor; TAC: tacrolimo; mTORi: inibidor da mTOR; MPA: derivados do ácido micofenólico.

7.2 Parâmetros de Funcionalidade Pulmonar

7.2.1 Força Muscular Respiratória

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a Pimáx prevista e encontrada nos grupos HD (90 (IIQ 60 – 90) vs. 80 (IIQ 70 – 100) cm/H₂O, p=0,306) e TxR (90 (IIQ 60 – 100) vs. 60 (IIQ 60 - 100) cm/H₂O, p=0,215). Também não houve diferença entre os grupos quanto à Pimáx prevista (90 (IIQ 60 – 90) vs. 90 (IIQ 60 – 100) cm/H₂O, p=0,498) e encontrada (80 (IIQ 70 – 100) vs. 60 (IIQ 60 – 100) cm/H₂O, p=0,201).

Não houve diferença entre os grupos quanto à porcentagem de indivíduos que atingiram o valor previsto (52,2 vs. 34,7%, p=0,239). Contudo, apenas 43,5% dos indivíduos atingiram o valor previsto.

Em relação à Pemax prevista e a encontrada, houve diferença estatisticamente significativa nos grupos HD (110 (IIQ 85 – 115) vs. 63,4±15 cm/H₂O, p<0,001) e TxR (100 (IIQ 90 – 130) vs. 77,4 ± 24 cm/H₂O, p <0,001). Não houve diferença entre os grupos quanto à Pemax prevista (110 (IIQ 85 – 115) vs. 100 (IIQ 90 - 130) cm/H₂O,

$p=0,075$), porém houve diferença estatística significativa na encontrada ($63,4 \pm 15$ vs. $77,4 \pm 24$ cm/H₂O, $p= 0,020$).

Não houve também diferença entre os grupos quanto à porcentagem que atingiram o valor previsto (00 vs. 8,7%, $p= 0,155$). Porém, o percentual de indivíduos que atingiram o valor previsto foi apenas de 4,3%, sendo que nenhum do grupo HD atingiu e apenas 8,7% no TxR.

Dados descritos na Tabela 2.

7.2.2 Função Pulmonar

Houve diferença estatisticamente significativa entre o VEF1 previsto e encontrado nos grupos HD (4,4 (IIQ 2,7 - 4,6) vs. $2,0 \pm 0,1$ L, $p < 0,001$) e TxR (IIQ 2,9 (2,7 - 4,4) vs. $2,2 \pm 0,7$ L, $p < 0,001$). Não houve diferença entre os grupos quanto à VEF1 prevista (IIQ 4,4 (2,8 - 4,6) vs. 2,9 (2,7 - 4,4) L, $p= 0,126$) e encontrada ($2,0 \pm 0,7$ vs. $2,2 \pm 0,7$ L, $p=0,328$). Nenhum dos indivíduos atingiu o valor previsto de normalidade.

Em relação a CVF, foi observado uma diferença estatisticamente significativa entre o CVF previsto e encontrado nos grupos HD ($3,7 \pm 0,2$ vs. $2,8 \pm 0,8$ cm/H₂O, $p < 0,001$) e TxR ($3,7 \pm 0,1$ vs. $3,0 \pm 0,8$ cm/H₂O, $p < 0,001$). Contudo, não houve diferença entre os grupos quanto à CVF prevista ($3,7 \pm 0,3$ vs. $3,7 \pm 0,1$ cm/H₂O, $p=0,472$) e encontrada ($2,6 \pm 0,7$ vs. $3,0 \pm 0,8$ cm/H₂O, $p=0,166$).

O percentual de indivíduos que atingiram o valor previsto foi de apenas 17,4%, sendo 13% no grupo HD e 21,8% no TxR, sem diferença estatística $p=0,448$).

Sobre o índice de Tiffeneau, não houve diferença entre os grupos (0,8 (IIQ 0,7 - 0,9) vs. 0,8 (IIQ 0,6 - 0,9), $p= 0,589$). Tais valores representam que ambos os grupos não apresentaram distúrbios obstrutivos nem restritivos. Dados descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Funcionalidade Pulmonar do grupo total e dos grupos Hemodiálise e Transplante renal

	Total N = 46	Grupo HD N = 23	Grupo TxR N = 23	Valor de p
Pimax previsto (cm/H ₂ O)	75 (60 - 60)	90 (60 - 90)	90 (60 - 100)	0,498
Pimax encontrado (cm/H ₂ O)	80 (60 - 100)	80 (70 - 100)	60 (60 -100)	0,201
P valor (previsto vs. encontrado)	0,977	0,306	0,215	
Atingiram o previsto, n (%)	20 (43,5)	12 (52,2)	08 (34,7)	0,239
Pemax previsto (cm/H ₂ O)	105 (90 -120)	110 (85 - 115)	100 (90- 130)	0,075
Pemax encontrado (cm/H ₂ O)	70 ± 21	63,4 ± 15	77,4 ± 24	0,020
P valor (previsto vs. encontrado)	0,000	0,000	0,000	
Atingiram o previsto, n (%)	02 (4,3)	00	02 (8,7)	0,155
VEF1 previsto (L)	3,6 (2,7 - 4,5)	4,4 (2,8- 4,6)	2,9 (2,7 - 4,4)	0,126
VEF1 encontrado (L)	2,1 ± 0,7	2,0 ± 0,7	2,2 ± 0,7	0,328
P valor (previsto vs. encontrado)	0,000	0,000	0,000	
VEF Percentual (L)	60 ±18	55 ± 16	65 ± 19	0,091
Atingiram o previsto, n (%)	00	00	00	1,000
CVF previsto (L)	3,7 ± 0,2	3,7 ± 0,3	3,7 ± 0,1	0,472
CVF encontrado (L)	2,8 ± 0,8	2,6 ± 0,7	3,0 ± 0,8	0,166
P valor (previsto vs. encontrado)	0,000	0,000	0,000	
CVF Percentual (L)	76 ± 22	72 ± 19	81 ± 24	0,159
Atingiram o previsto, n (%)	08 (17,4)	03 (13)	08 (21,8)	0,448
Índice de Tiffeneau (%) (VEF1/CVF)	0,8 (0,6 - 0,9)	0,8 (0,7 - 0,9)	0,8 (0,6 - 0,9)	0,589

Pimáx= Pressão inspiratória máxima; Pemax= Pressão expiratória máxima; VEF1= volume expiratório forçada no primeiro segundo; CVF= Capacidade vital forçada

7.3 Biomarcadores

7.3.1 Biomarcadores de Função Renal, Anemia e Distúrbio Mineral e ósseo

Tanto a creatinina sérica dos pacientes do grupo HD foi significativamente maior que os do grupo TxR (9,80 (IIQ 7,20 – 11,70) vs. 1,20 (IIQ 0,90 – 1,40) mg/dL, $p < 0,001$), quanto o FGF-23 (2317,3 (IIQ699,1 – 2562,8) vs. 303,3 (IIQ 78,1 - 1233,6) pg/ml, $p=0,001$).

Os pacientes do grupo HD apresentaram, maior valor de fósforo (4,40 (IIQ 3,29 - 5,67) vs. 3,30 (IIQ 3,70 - 2,70) mg/dL, $p=0,003$), maior valor de PTH 132 (IIQ 103 - 350) vs. 100 (IIQ 61,70 - 149) pg/mL, $p=0,026$ e menor valor de cálcio ($8,64 \pm 0,46$ vs $9,54 \pm 0,60$ mg/dL, $p < 0,001$). Não houve diferença entre os grupos quanto aos valores de albumina ($4,20 \pm 0,34$ vs. $4,35 \pm 0,28$ g/dL, $p=0,113$) nem de Hemoglobina ($12,87 \pm 1,96$ vs $13,75 \pm 1,98$, $p= 0,139$). Dados descritos na Tabela 3.

Tabela 3. Biomarcadores de função renal, Anemia e Distúrbio Mineral e ósseo do grupo total e dos grupos Hemodiálise e Transplante renal

	TOTAL N=46	Grupo HD N = 23	Grupo TxR N = 23	Valor de p
Creatinina (mg/dl)	2,35 (1,20 - 9,86)	9,80 (7,20 - 11,70)	1,20 (0,90 - 1,40)	0,000
FGF-23 (pg/ml)	832,9 (190,9 - 2521,5)	2317,3 (699,1 - 562,8)	303,3 (78,1-1233,6)	0,001
Fósforo (mg/dl)	3,6 (3,06 - 4,92)	4,40 (3,29 – 5,67)	3,30 (2,70 - 3,70)	0,003
PTH (pg/ml)	120 (83,50 - 258,50)	132 (103 - 350)	100 (61,7 - 149)	0,026
Cálcio (mg/ml)	$9,08 \pm 0,7$	$8,64 \pm 0,46$	$9,54 \pm 0,60$	0,000

Hemoglobina (G/dL)	13,31 ± 2,00	12,87 ± 1,96	13,75 ± 1,98	0,139
Albumina (g/dl)	4,27 ± 0,31	4,20 ± 0,34	4,35 ± 0,28	0,113

PTH= Paratormônio.

7.3.2 Biomarcadores Endoteliais e inflamatórios

Houve diferença estatística entre os grupos quanto ao VCAM-1 (2302 (IIQ1642,2- 3540,5) vs. 1589,3 (IIQ 1009 – 1827,5) ng/mL, $p= 0,001$) e Syndecan-1 (195,8 (IIQ 126,9 - 286,7) vs. 47,9 (33 - 67,8) ng/mL, $p<0,001$). Porém, não houve diferença estatística do ICAM-1 (1242,4 ± 481,9 vs.1122,5 ± 357,3 ng/mL, $p=0,343$).

Em relação ao biomarcadores inflamatórios, houve diferença estatística entre os grupos quanto a Ferritina (948,5 (IIQ 564,1 - 1578) vs. 90,50 (IIQ 59,82 - 134,75) ng/mL, $p< 0,001$) e a Ang-2 (0,74 (IIQ 0,30 - 1,14) vs. 0,16 (IIQ 0,09 - 1,14) ng/mL, $p= 0,04$). Por outro lado, não houve diferença estatística significativa na IL-6 (9,38 (IIQ 9,38 - 18,21) vs. 9,38 (IIQ 9,38 – 11,31) pg/mL, $p= 0,669$). Dados descritos na Tabela 4.

Tabela 4. Biomarcadores de lesão endotelial e Inflamatórios do grupo total e dos grupos Hemodiálise e Transplante renal

	Total N = 46	Grupo HD N = 23	Grupo TxR N = 23	Valor de p
VCAM-1 (ng/mL)	1749,8 (1405,4 - 2596,2)	2302 (1642,2- 3540,5)	1589,3 (1009 - 1827,5)	0,001
ICAM-1 (ng/mL)	1182,5 ± 423,8	1242,4 ± 481,9	1122,5 ± 357,3	0,343
Syndecan-1 (ng/mL)	102,18 (199,4 - 46,7)	195,8 (126,9 – 286,7)	47,9 (33 - 67,8)	0,000
Ang- 2 (ng/mL)	0,48 (0,52 - 1,14)	0,75 (1,28 – 0,31)	0,16 (0,09 - 1,14)	0,040
IL-6 (pg/ml)	9,38 (9,38 - 10,34)	9,38 (9,38 - 18,21)	9,38 (9,38 - 11,31)	0,669
Ferritina (ng/mL)	1063 (102 - 5641)	948,5 (564,1 – 1578)	90,50 (59,82 - 134,75)	0,000

VCAM-1= molécula de adesão celular vascular 1; ICAM-1= molécula de adesão intercelular-1; Ang-2= Angiopoietina-2; IL-6=Interleucina-6.

Quanto à detecção dos biomarcadores Ang-2, IL-6 e FGF-23, houve diferença estatística entre os grupo quanto ao Ang-2 (96 vs. 61%, $p=0,005$) e FGF-23 (100 vs. 52% , $p< 0,001$), contudo não houve diferença quanto à IL-6 (13 vs 8,7%, $p=0,639$).

Tabela 5. Valores detectáveis ou não de Biomarcadores Inflamatório e Distúrbio mineral e ósseo do grupo total e dos grupos Hemodiálise e Transplante renal

	Total		Grupo HD		Grupo TxR		Valor de P
	N = 46		N = 23		N = 23		
	D	ND	D	ND	D	ND	
IL-6 n (%)	05 (10,8)	39 (89,2)	03 (13)	20 (87)	02(8,7)	21 (91,3)	0,639
Ang-2 n (%)	36 (78,3)	10 (21,7)	22 (96)	1 (4)	14 (61)	9 (39)	0,005
FGF-23 n (%)	35 (76,1)	11 (23,9)	23 (100)	0	12 (52)	11 (48)	0,000

D= Detectável; ND= Não detectável ; estatística do p valor foi referente a comparação entre o grupo TX e o grupo HD em relação aos detectados.

7.3.3 Correlações dos biomarcadores endoteliais, inflamatórios e de distúrbio mineral e ósseo.

Nas correlações cruzando o biomarcador VCAM-1 com as variáveis da funcionalidade no grupo total, houve uma correlação inversamente proporcional significativa apenas na Pemax ($r= - 0,317$, $p= 0,032$) (Figura 7).

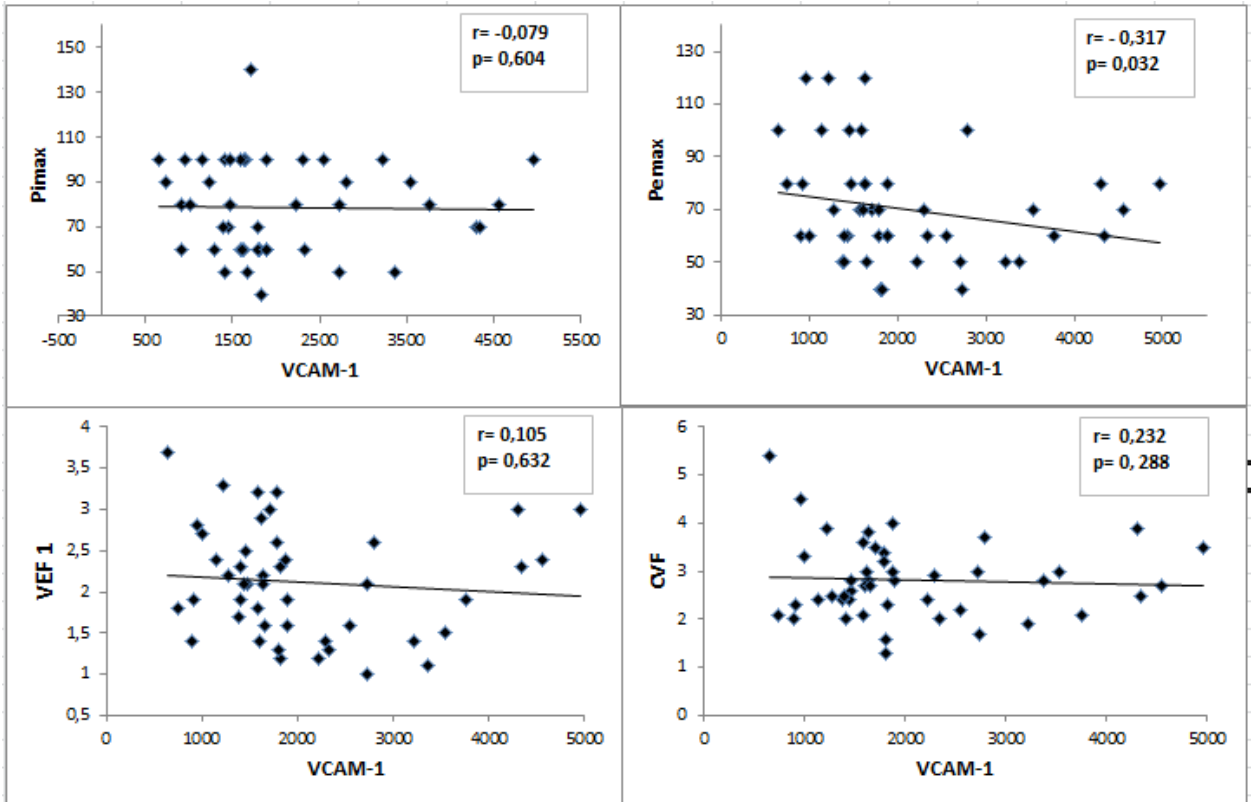


Figura 7: Correlações de VCAM-1 com variáveis da funcionalidade pulmonar.

Correlacionando o biomarcador ICAM-1 com as variáveis respiratórias, foi observada correlação inversamente proporcional apenas na Pimax ($r = -0,339$, $p = 0,021$) (Figura 8).

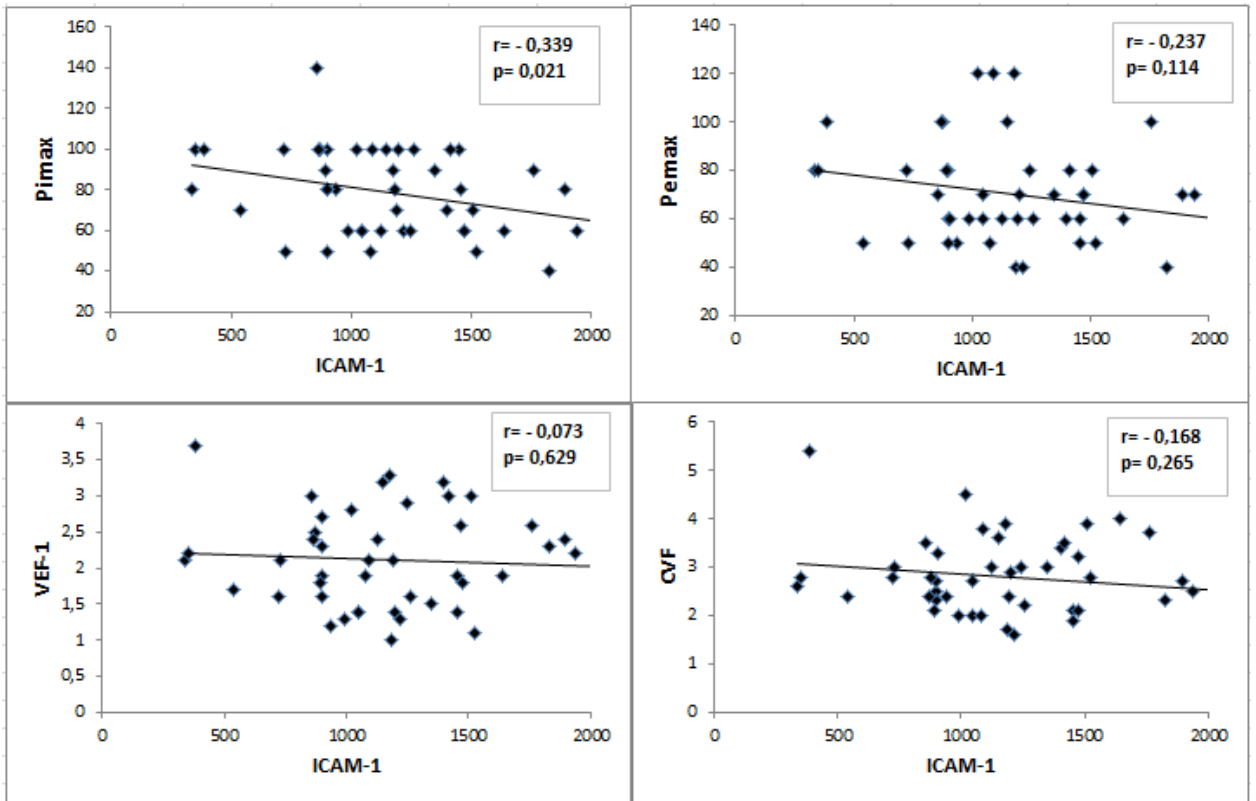


Figura 8: Correlações de ICAM-1 com variáveis da funcionalidade pulmonar.

O biomarcador Syndecan-1 não apresentou correlações significantes com os parâmetros da funcionalidade respiratória (Figura 9).

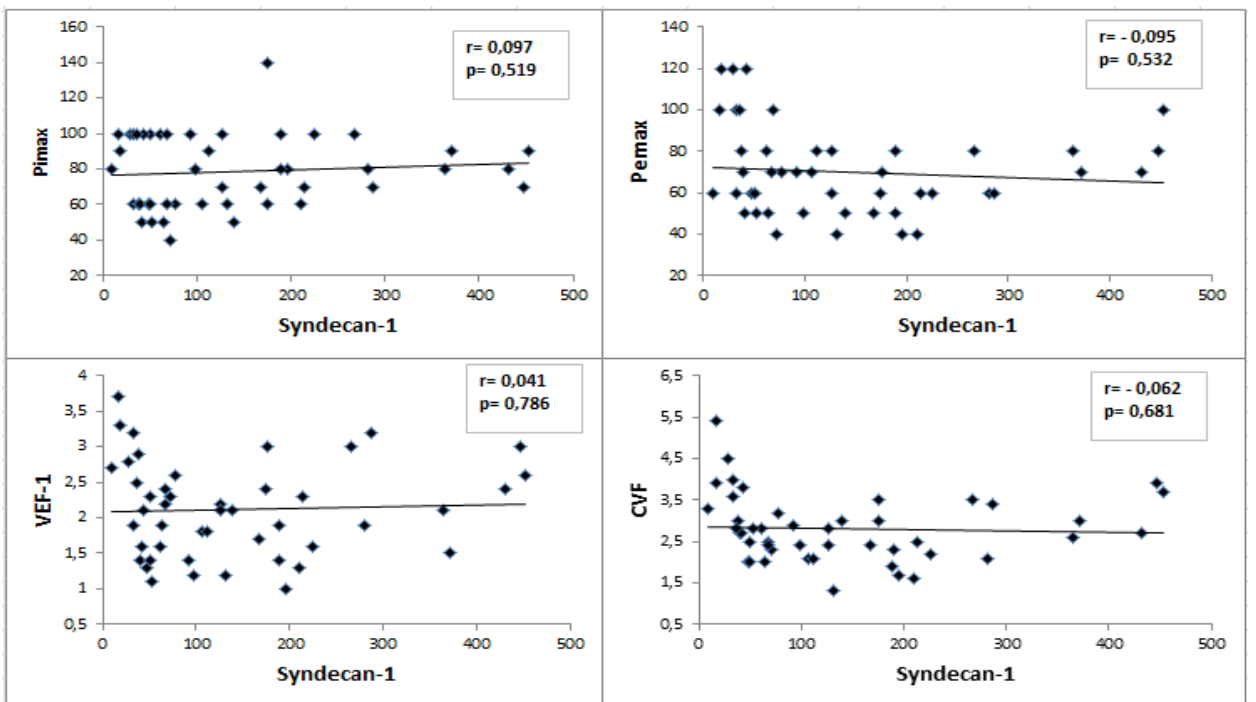


Figura 9: Correlações de Syndecan-1 com variáveis da funcionalidade pulmonar.

Quanto aos biomarcadores inflamatórios e de DMO, apenas a Ang-2 mostrou-se ser inversamente proporcional a Pemax ($r = -0,353$, $p = 0,016$), VEF1 ($r = -0,390$, $p = 0,007$) e CVF ($r = -0,424$, $p = 0,003$), porém não houve correlação significativa com a Pimax ($r = -0,184$, $p = 0,220$) (Figura 10).

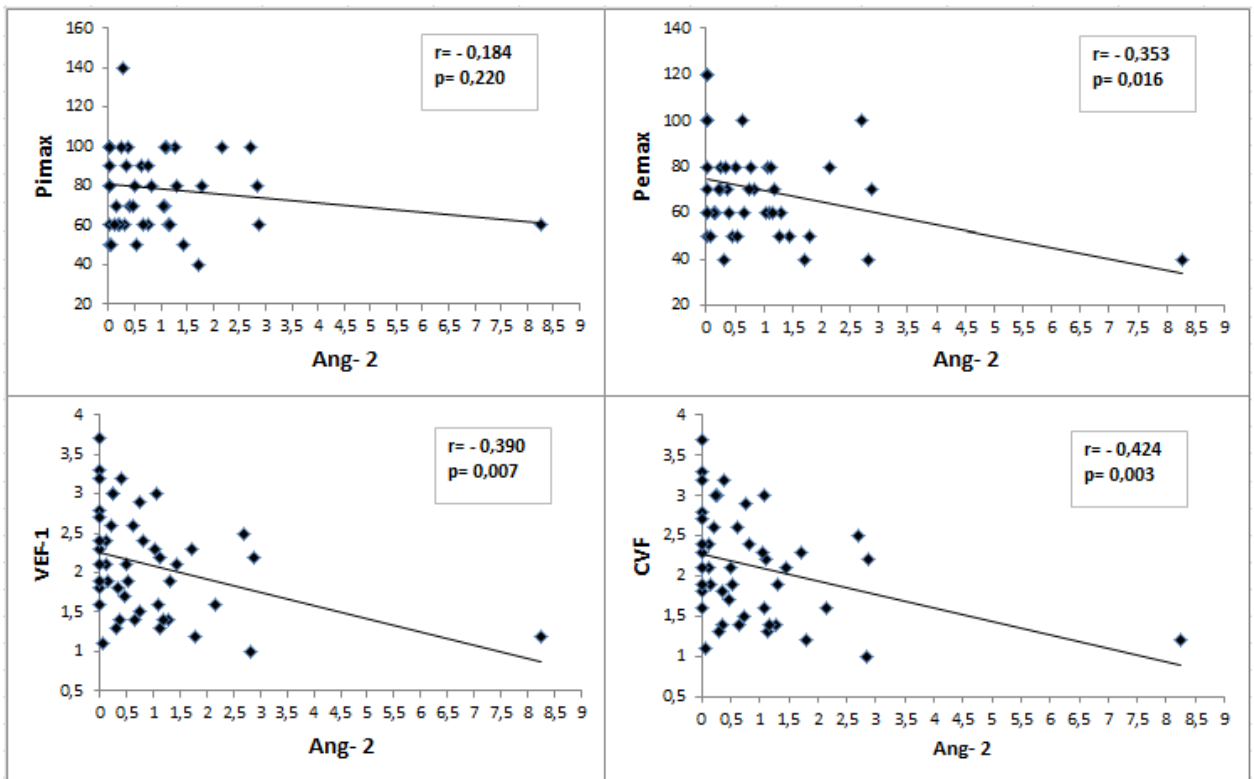


Figura 10: Correlações de Ang-2 com variáveis da funcionalidade pulmonar.

A IL-6 e o FGF-23 não apresentaram correlações significantes (Figura 11 e 12).

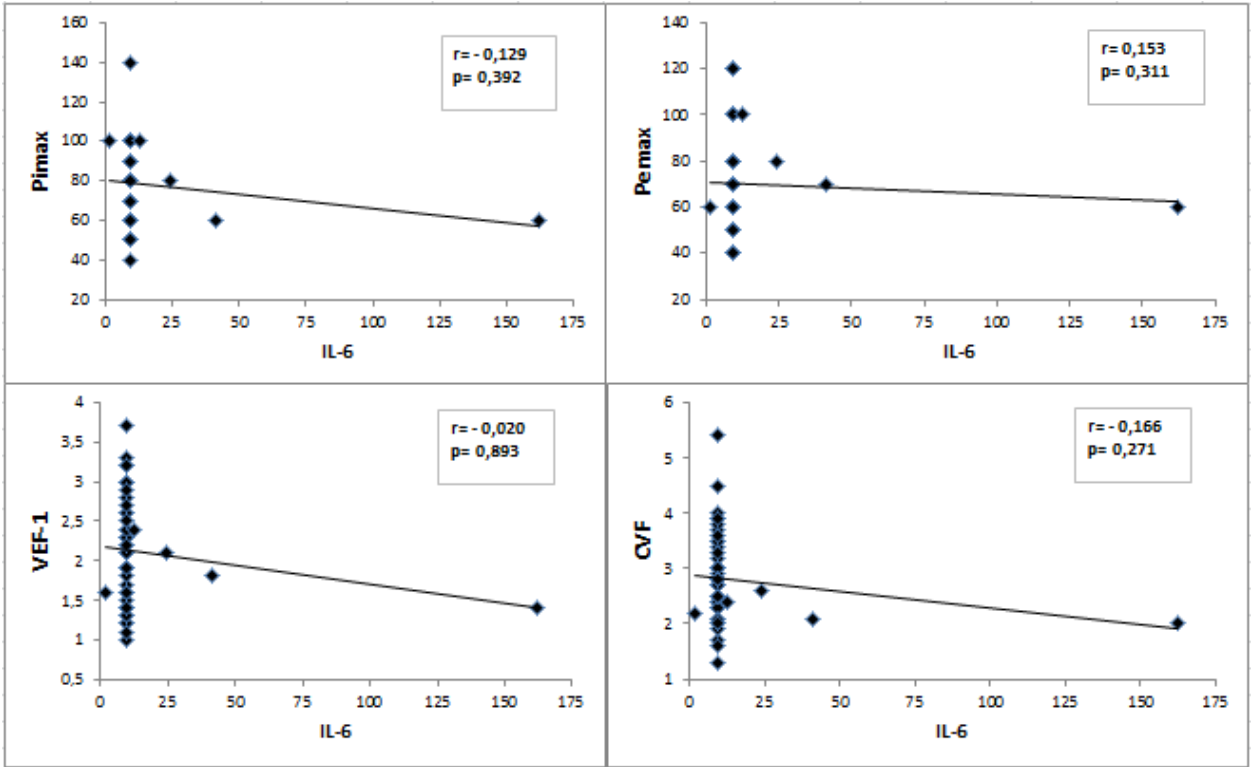


Figura 11: Correlações da IL-6 com variáveis da funcionalidade pulmonar.

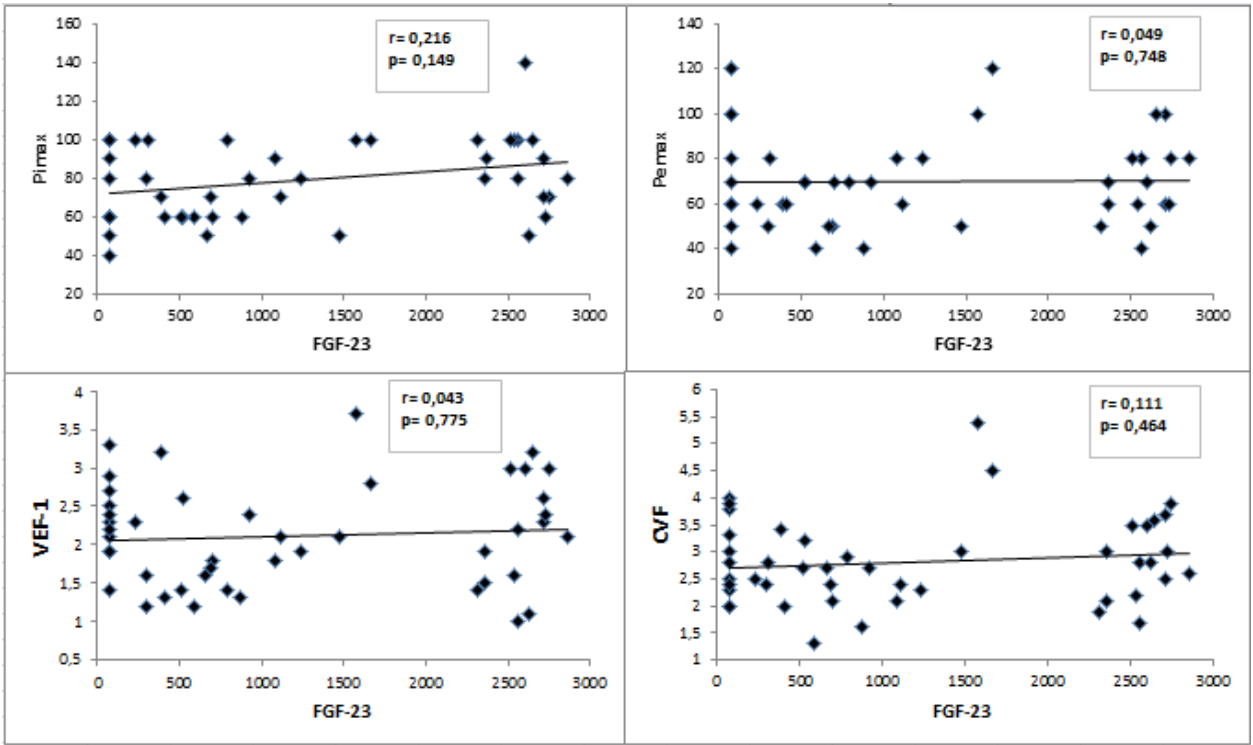


Figura 12: Correlações da FGF-23 com variáveis da funcionalidade pulmonar.

Os demais biomarcadores como PTH (Pimax $r= 0,155$, $p= 0,279$; Pemax $r= 0,163$, $p= 0,279$; VEF1 $r= 0,178$, $p= 0,236$; CVF $r= 0,125$, $p=0,409$), Ferritina (Pimax $r= - 0,003$, $p= 0,982$; Pemax $r= - 0,226$, $p= 0,146$; VEF1 $r= 0,066$, $p= 0,676$; CVF $r= - 0,043$, $p=0,785$) e Albumina (Pimax $r= - 0,021$, $p= 0,890$; Pemax $r= 0,077$, $p= 0,610$; VEF1 $r= - 0,014$, $p= 0,927$; CVF $r= 0,072$, $p=0,633$) não apresentaram correlações significativas.

A Hemoglobina também não deu significativa para os parâmetros de força muscular respiratória (Pimax $r= 0,037$, $p= 0,806$; Pemax $r= 0,240$, $p= 0,109$), porém foi significativa quanto à função pulmonar (VEF1 $r= 0,299$, $p= 0,044$; CVF $r= 0,423$, $p=0,003$).

8 DISCUSSÃO

No presente estudo, foram comparados por um desenho transversal, a força muscular respiratória, função pulmonar e biomarcadores sanguíneos de lesão endotelial e inflamação entre pacientes em hemodiálise e pós-transplante renal. Com exceção da Pemax, não houve diferença entre os grupos quanto a funcionalidade pulmonar. Tal fato pode ser explicado pela melhora dos biomarcadores endoteliais e inflamatórios no grupo TxR que mostrou-se ter associação com a força muscular expiratória demonstrada pela Pemax. Além disso, o grupo TxR apresentou melhores valores dos biomarcadores de metabolismo mineral e ósseo, exceto a hemoglobina. Contudo não houve diferença quanto ao marcador nutricional. O grupo TxR também apresentou melhores valores em relação aos biomarcadores endoteliais e inflamatórios, exceto no ICAM-1 e na IL-6.

A literatura mostra que os pacientes em HD apresentam média da idade maior do que os transplantados, fato esse pode ser explicado pelos critérios de elegibilidade para o transplante e pela cronicidade dos hemodialíticos (MOTA et al., 2016; SBN 2018). Devido a faixa etária menor do grupo TxR, era de se esperar que esse grupo apresentassem maiores valores significativos da funcionalidade pulmonar, porém não foi constatada essa superioridade em todos os parâmetros pulmonares. A diferença de idades entre os grupos ocorreu, porém os valores do previsto para as variáveis da funcionalidade pulmonar foram baseados individualmente, sendo corrigidos pela idade nas fórmulas do cálculo.

É esperado que, após o transplante renal, o quadro de disfunção fisiológica que repercute negativamente na força e função pulmonar, como a miopatia urêmica, desmineralização óssea decorrentes de osteodistrofia renal, anemia e desnutrição, lesão endotelial, dano oxidativo e inflamatório às proteínas e lipídios, além do desuso da musculatura resultante da inatividade física, se revertere (SIETSEMA et al., 2002; PAINTER, 2009). Porém, não foi observado uma melhor funcionalidade pulmonar estatisticamente significativa em relação ao grupo hemodialítico.

O estudo de Tavana e Mirzaei (2016) também observou que, mesmo após o transplante, não houve um aumento da força muscular. Os autores explicaram que pode ter sido pelo fato da avaliação ter ocorrido apenas 30 dias depois do transplante, período em que o paciente ainda se encontra em processo de recuperação cirúrgica,

em maior risco de complicações clínicas e habitualmente ainda não atingiu a função renal basal. Diferentemente do nosso estudo que teve amostra composta por pacientes transplantados a pelo menos um ano.

Nossa pesquisa constatou um dado alarmante que foi menos de 35% dos pacientes transplantados atingiram o previsto esperado para força e função pulmonar. Acreditamos que tal comprometimento da funcionalidade pulmonar pode ser explicado pelo fato da cirurgia ser um procedimento intra-abdominal, o que requer anestesia geral e à inibição diafragmática, além do corte nos tecidos, provocando algias e fibroses. Mesmo sendo após um ano de transplante, essas alterações miofasciais continuam a repercutir negativamente na dinâmica respiratória desses indivíduos. Além das alterações relacionadas à fisiologia muscular, o sedentarismo após transplante provoca a redução da funcionalidade pulmonar (HEDENSTIERNA et al, 2005; QASEEM, 2006; ADAMS et al, 2006).

Corroborando com nosso estudo, Karacan e cols (2006), compararam a força muscular respiratória (FMR) entre transplante renal e pacientes de DRC hemodialítico e também observaram que a FMR está diminuída em ambos os grupos. Sugerindo, assim, que a terapia imunossupressora em longo prazo, como a terapia com corticosteróides após o transplante de rim, e a inatividade física pode explicar a diminuição de Pimax e Pemax nesses pacientes. Mas, diferentemente desse estudo, o nosso foi além e avaliou função pulmonar comparou cada indivíduo com o seu próprio previsto.

Apesar de não ter sido observado a diferença da funcionalidade pulmonar entre os grupos, o grupo TxR obteve uma funcionalidade pulmonar maior do que 60%, o que nos levar a crer que os indivíduos transplantados estão dentro do intervalo de normalidade (ROCHA et al., 2006; ANDRADE et al., 2018).

Essa melhora da funcionalidade pulmonar pode ser explicada pela melhora da função renal em geral, da miopatia urêmica, dos distúrbios mineral e ósseo. Contudo não houve correlação desses biomarcadores com a prova de força e função pulmonar em nossa amostra.

Tal melhora também pode ser oriunda da melhora do quadro de lesão endotelial e inflamatório. Em relação aos biomarcadores endoteliais, a literatura mostra que os

biomarcadores Syndecan-1, ICAM-1 e VCAM-1 podem estar expressos em maiores quantidades em situações onde o endotélio está sofrendo devido ao estresse oxidativo e inflamatório (MULTHAUPT et al., 2009 ; CAMPOS et al.,2018). Observamos essa relação com a funcionalidade pulmonar, sendo uns mais que outros e em variáveis diferentes. Tais correlações não foram completas e homogêneas de todos os biomarcadores, pois cada biomarcador representa funções diferentes e são expressos em regiões diferentes das células, por exemplo, enquanto um é biomarcador de glicocálix, outro é de células de adesão.

Não há muitos estudos comparando ambos os grupos na questão da avaliação dos biomarcadores como foram propostos pela nossa pesquisa, mas o esperado era a melhora da função endotelial e inflamatória devido à resolução das alterações metabólicas e ao forte programa de medicamentos anti-inflamatórios e imunossupressores que potencializam a melhora da funcionalidade pulmonar (PERREIRA et al., 2009).

Segundo Varaganam e cols., (2000), A lesão endotelial está associada ao processo inflamatório e ao estresse oxidativo, pois esses são fatores que comprometem a estabilidade e proteção do vaso sanguíneo. Campos e cols., (2018) afirma que a lesão endotelial pode ser mais prevalente quando associada ao quadro inflamatório e desnutrição. Nesse mesmo estudo de Campos e cols. (2018), após avaliação de 41 indivíduos com DRC em HD, observaram níveis altos de Syndecan-1, ICAM-1 e VCAM-1, similares aos encontrados pelo nosso estudo, e o que estava associado com a diminuição da funcionalidade pulmonar.

Corroborando com estudos anteriores e com nosso, Vlahu e cols., (2012) avaliou 61 indivíduos para analisar os danos endoteliais decorrentes ao tratamento hemodialítico e constatou que pacientes com níveis mais elevados de inflamação, possuíam maiores níveis de Syndecan-1, estando relacionado com o prejuízo da diminuição da funcionalidade pulmonar. Vale ressaltar que, após o transplante, houve uma diminuição significativa do Syndecan-1, porém não encontramos sua correlação significativa com a funcionalidade pulmonar.

Em relação aos biomarcadores inflamatórios, o Ang-2 mostrou ter correlação inversamente proporcional à funcionalidade pulmonar, tendo em vista que está associada com atividade angiogênica patológica e ao efeito inibitório do sistema anti-

inflamatório e estabilização vascular, provocam efeitos negativos na função endotelial (modificando as células de adesão intercelular e vascular) e na força e função pulmonar (BHAGAT & VALLANCE, 1997; IMHOF & AURRAND LIONS, 2006; FAGIANI & CHERISTOFORI, 2013).

Sabendo que o processo inflamatório e lesão endotelial são comuns em pacientes em DRC, David e cols., (2010) avaliou 128 indivíduos com DRC e observou níveis altos de Ang-2 resultante de doença arterial periférica em pacientes submetidos ao tratamento de diálise. Mostrando que as doenças cardiovasculares são importantes causas de mortalidade. Nesse mesmo estudo, também ficou evidenciada uma forte associação de Ang-2 e a mortalidade.

O processo inflamatório e o dano endotelial levam a alterações do metabolismo das células provocando uma diminuição da capacidade funcional muscular, o que pode resultar num déficit de força e resistência da musculatura respiratória, bem como na musculatura periférica. Porém, nosso estudo mostrou que, apesar do TxR melhorar os níveis desses biomarcadores, os pacientes desse grupo não atingiram toda sua performance pulmonar.

Acreditamos que isso decorre pelo fato desses pacientes não estarem dentro de um programa de exercícios físicos regulares e por estarem em uso de imunossupressores que podem ter associação com essas alterações de força muscular.

Segundo o estudo de Onofre e cols. (2017), observaram que há uma queda na força e função pulmonar pós-cirurgia de transplante renal, e que sem uma intervenção adequada de fisioterapia e um programa de atividade física regular, esses pacientes podem não atingir os valores previstos de força e função pulmonar, assim como observamos nessa pesquisa.

Nosso estudo é pioneiro quanto à avaliação e comparação de biomarcadores e funcionalidade pulmonar entre pacientes hemodialíticos e transplantados renais, pois há uma escassez na literatura de estudos que abordem, com tanta complexidade, tais aspectos. Porém, nosso estudo apresenta algumas limitações, tais como não termos informações claras sobre presença de hiperparatireodismo autônoma que pode causar alterações nos níveis séricos. Outra limitação é a faixa etária do grupo HD ser maior,

mesmo sendo minimizado pelos valores sendo analisados e corrigidos pela idade. Outro fator limitante relaciona-se a fatores bioquímicos ligados diretamente a inflamação e estresse oxidativo que não foram avaliados, como Interleucinas e Proteína C-reativa e Malodialdeído, respectivamente.

Por último, outra limitação foi que não houve pareamento quanto aos diabéticos do grupo HD. Sabemos que essa alteração metabólica pode provocar alterações pulmonares importantes que podem interferir na funcionalidade pulmonar devido ao quadro de lesão endotelial e inflamatório e alteração circulatória presente nesses pacientes.

Diante desses fatos, faz-se necessário que mais investigações contemplem a avaliação da função pulmonar e dos biomarcadores endoteliais, inflamatórios e estresse oxidativo na população transplantada renal.

9 CONCLUSÃO

Os resultados da pesquisa mostram que pacientes transplantados renais com função renal adequada e estável têm melhor força muscular respiratória quando comparados a pacientes em hemodiálise. Não houve diferença entre os grupos quanto à função pulmonar.

Apesar do melhor desempenho no teste de força muscular respiratória e função pulmonar, os pacientes TxR apresentam valores inferiores aos previstos para a idade e gênero, demonstrando que estes pacientes não recuperam completamente a funcionalidade respiratória.

Especula-se que a melhora do dano endotelial e da inflamação crônica podem, parcialmente, justificar a melhora da função muscular respiratória em pacientes transplantados renais.

10 REFERÊNCIAS

ABENSUR, H. Deficiência de ferro na doença renal crônica. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** São Paulo , v. 32, supl. 2, p. 95-98, June 2010 .

ANDRADE, Rafaela Cerqueira et al . Comparação da força muscular respiratória, qualidade de vida e capacidade funcional entre adolescentes com fibrose cística com diferentes perfis bacteriológicos. **Fisioter. Pesqui.**, São Paulo , v. 25, n. 2, p. 143-150, June 2018 .

ALEMÁN H, ESPARZA J, RAMIREZ FA, ASTIAZARAN H, PAYETTE H. Longitudinal evidence on the association between interleukin-6 and C-reactive protein with the loss of total appendicular skeletal muscle in free-living older men and women. **Age and Ageing.** 2011 Jul;40(4):469-75.

BARDIN T. Musculoskeletal manifestations of chronic renal failure. **Curr Opin Rheumatol.** 2003;15(1):48-54.

BARRETTI P. Indicações, escolha do método e preparo do paciente para a Terapia renal substitutiva (TRS), na Doença Renal Crônica (DRC). **J. Bras. Nefrol.** 2004;26(3 Suppl 1):47-49.

BARRETO SM, LADEIRA RM, DUNCAN BB, et al. **J Epidemiol Community Health**;70:380–389, 2016.

BARROS E, MANFRO R.C, THOM FS, GONÇALVES LFS. **Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento.** 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul; 1999.

BIANCHI P.D., BARRETO S.S., THOMÉ F.R., KLIEN A.B. Repercussão da hemodiálise na função pulmonar de pacientes com doença renal crônica terminal. **J Bras Nefrol** 2009; 31:25-31.

BLOCK GA, CUNNINGHAM J. Morbidity and mortality associated with abnormalities in bone and mineral metabolism in CKD. In: Olgard K (ed). Clinical guidelines to the basics of bone and mineral metabolism in CKD. Chapter 4, National kidney foundation: New York, 2006, pp. 77-92.

BOFF SR. A fibra muscular e fatores que interferem no seu fenótipo. **Acta Fisiátr.** 2008;15(2):111-116.

BOSTOM, A. G.; KRONENBERG, F.; RITZ, E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. **J Am Soc Nephrol**, v. 13, p. 2140-4, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica - DRC no Sistema Único de Saúde/ Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Brasília: Ministério da Saúde;** 2014. 37p.

BRASIL. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (20011-2018). **Registro Brasileiro de Transplantes;** 2018.

BRITO T.N.S. et al., Taxa de filtração glomerular estimada em adultos: características e limitações das equações utilizadas. **Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN – Natal, RN, Brasil.** 2016.

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

BUSHINSKY DA. Acidosis and bone. **Miner Electrolyte Metab.** 1994;20:40-52.

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, N. G. et al. Effects of respiratory muscle training on endothelium and oxidative stress biomarkers in hemodialysis patients: a randomized clinical trial. **Respiratory Medicine**, v. 134, p. 103-109, jan. 2018.

CARDOZO, M. T.; VIEIRA, I. O.; CAMPANELLA, L. C. A. Alterações nutricionais em pacientes renais crônicos em programa de hemodiálise. **Rev. Bras. Nutr. Clin.**, 21(4):284-9, 2006.

CORESH, J. Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. **JAMA**, vol. 298, n. 17, Nov/2007.

COSTA, Dirceu et al . Novos valores de referência para pressões respiratórias máximas na população brasileira. **J. bras. pneumol.**, São Paulo , v. 36, n. 3, p. 306-312, June 2010 .

COSTA D, Gonçalves HA, de Lima LP, Ike D, Cancelliero KM, Montebelo MI. New reference values for maximal respiratory pressures in the Brazilian population. **J Bras Pneumol.** 2010;36(3):306-12.

COSTA D, JAMAMI M. Bases fundamentais da espirometria. **Rev Bras Fisioter.** 2001;5(2):95-102.

CURY J.L, BRUNETTO A.F, AYDOS R.D: Negative effects of chronic kidney failure on lung function and function capacity. **Rev Bras Fisioter.** 2010, 14 (2): 91-98. 10.1590/S1413-35552010005000008.

CUPPARI L, KAMIMURA MA. Avaliação nutricional na doença renal crônica: desafios na prática clínica. **J Bras Nefrol.** 2009;31:28-35.

DE MARIA R, ZEUNER A, ERAMO A, DOMENICHELLI C, BONCI D, GRIGNANI F, et al. Negative regulation of erythropoiesis by caspase-mediated cleavage of GATA-1. **Nature.** 1999;401(6752):489-93.

DIDSBURY M, McGEE R.G, TONG A, CRAIG J.C, CHAPMAN J.R, CHADBAN S, et al. Exercise training in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. **Transplantation** 2013;95(5):679-87.

DUSSE, Luci Maria Sant'Ana; VIEIRA, Lauro Mello; CARVALHO, Maria das Graças. Revisão sobre óxido nítrico. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro , v. 39, n. 4, p. 343-350, 2003.

EBAH, J.O. Coleta de exame de sangue. Disponível em:< <http://www.ebah.com.br/content/ABAAAAN-EAI/coleta-exames-laboratoriais>> e Acesso em: 27/01/2017.

FASSBINDER, T.R.C. et al . Capacidade funcional e qualidade de vida de pacientes com doença renal crônica pré-dialítica e em hemodiálise - Um estudo transversal. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo , v. 37, n. 1, p. 47-54, Mar. 2015 .

FORGIARINI, J. L. A. Atendimento fisioterapêutico no pós-operatório imediato de pacientes submetidos à cirurgia abdominal. **J Brasileiro Pneumologia**. 2009; 35(5): 455-459.

FULLE S, PROTASI F, DI TANO G, PIETRANGELO T, BELTRAMIN A, BONCOMPAGNI S, et al. The contribution of reactive oxygen species to sarcopenia and muscle ageing. **Exp Gerontol**. 2004 Jan; 39(1):17-24.

GANESH SK, STACK AG, LEVIN NW, HULBERT-SHEARON T, PORT FK. Association of elevated Serum PO₄, Ca x PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. **J Am Soc Nephrol** 2001;12:2131-8.

GONZÁLEZ, G.M., VÁZQUEZ G., MAZA D.A., MARILES J.A . (2003). Fisiopatología del síndrome urémico. **Rev Hosp. Gral Dr. M Gea González**, 6(1), 13–24.)

CAMPOS, NG; CHAGAS, VJF ; LEITE, C F. Guia Prático de Avaliação em Fisioterapia Cardiorrespiratória. 1. ed. **Novas Edições Acadêmicas**, 2017. v. 1. 88p.

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

. KALANTAR-ZADEH K, MEHROTRA R, FOUQUE D, KOPPLE JD. Metabolic acidosis and malnutrition-inflammation complex syndrome in chronic renal failure. **Semin Dial** 2004;17:455-65.

KALENDER B, ERK M, PEKPAK M, APAYDIN S, ATMAN R, SERDENGECİTI K, et al. The effect of renal transplantation on pulmonary function. **Nephron**. 2002;90:72-7.

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.

KANAT F, GOLCUK A, TEKE T, GOLCUK M. Risk factors for postoperative pulmonary complications in upper abdominal surgery. **ANZ J Surg** 2007;77:135-41. PMID: 17305986

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.

KAZAMA, J.J.; WAKASUGI, M. Parathyroid Hormone and Bone in Dialysis Patients.. **Ther Apher Dial**; 22(3): 229-235, 2018 Jun.).

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.

KLEIN, Rodrigo et al . Transpondo limites com doadores falecidos: transplantes bem-sucedidos com rins de doador com creatinina sérica igual a 13,1 mg/dL. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo , v. 32, n. 1, p. 133-137, mar. 2010 .

KOVELIS, D.; PITTA, F.; PROBST, V.S.; PERES, C.P.A; DELFINO, D.A.; MOCELINS, A.J. Pulmonary function and respiratory muscle strength in chronic renal failure patients on hemodialysis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. Londrina, v. 34, n.11, p.907-912, 2008.

LARSSON T, NISBETH U, LJUNGGREN O, JÜPPNER H, JONSSON KB. Circulating concentration of FGF-23 increases as a renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. **Kidney Int** 2003; 64:2272-9.

LEFEBVRE A, DE VERNEJOUL MC, GUERIS J, GOLDFARB B, GRAULET AM, MORIEUX C. Optimal correction of acidosis changes progression of dialysis osteodystrophy. **Kidney Int** 1989;36:11121-8.

LEVIN A., STEVENS P.E., BILOUS R.W., et al., 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.** 3 (1) (2013) 1–150.

LIMA S.M.; LOBÃO R.S.; PESTANA J.O.M.; DRAIBE S.A.; CARVALHO A.B. Revisão: Hiperparatiroidismo pós-transplante renal. **J Bras Nefrol.** 2002;24(4):187-93.

MACHADO, L. P.; KOHAYAGAWA, A.; SAITO, M. E.; SILVEIRA, V.F. da; YONEZAWA, L. A. Lesão oxidativa eritrocitária e mecanismos antioxidantes de interesse em Medicina Veterinária. **Revista de Ciências Agroveterinárias**, v. 8, n. 1, p. 84-94, 2009.

MCARDLE, W.D. et al., Fisiologia do Exercício - Energia, Nutrição e Desempenho Humano. 5.ed. Rio de Janeiro. **Guanabara Koogan**, 2001.

MOREIRA P.R, BARROS E. Atualização em fisiologia e fisiopatologia renal: bases fisiopatológicas da miopatia na insuficiência renal crônica. **J Bras Nefrol.** 2000;22(1):34-8.

MOTA, Luana Soriano et al . Estudo comparativo entre transplantes renais com doador falecido critério expandido e critério padrão em um único centro no Brasil. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo , v. 38, n. 3, p. 334-343, Sept. 2016.

MULTHAUPT H.A, 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.

MURRAY J.E. Ronald Lee Herrick Memorial: June 15, 1931-December 27, 2010. **Am J Transplant** 2011;11:419.

ONOFRE, Tatiana et al . Impact of an early physiotherapy program after kidney transplant during hospital stay: a randomized controlled trial. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo , v. 39, n. 4, p. 424-432, Dec. 2017 .

PACHECO L, Garcia DV, Camara TQ. Registro Brasileiro de Transplantes: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, Ano XXI nº1. 2015.

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.

PEREIRA, André Barreto et al . Citocinas e quimiocinas no transplante renal. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo , v. 31, n. 4, p. 286-296, Dec. 2009 .

PEREIRA, Carlos Alberto de Castro; SATO, RODRIGUES, Sílvia Carla. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. **J. bras. pneumol.** [online]. 2007, vol.33, n.4, pp.397-406. ISSN 1806-3713.

PEREIRA, EDB, et al. Prospective assessment of the risk of postoperative pulmonary complications in patients submitted to upper abdominal surgery. São Paulo Méd. **J./Ver Paul. Med** 1999; 117:151-60.

PINHEIRO, M. E.; ALVES, C. M. P. Arterial hypertension in dialysis and renal transplant patients. **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.

PROSPERO, José Donato de et al . Paratireóides: estrutura, funções e patologia. **Acta ortop. bras.**, São Paulo , v. 17, n. 2, p. 53-57, 2009 .

REZENDE, Luiza Raksa et al . Acidose metabólica em pacientes em hemodiálise: uma revisão. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo , v. 39, n. 3, p. 305-311, Sept. 2017 .

ROCHA RM, SANTO EPE, GOUVEIA EP, BITENCOURT MI, DOWSLEY R, MEIRELLES LR et al. Correlação entre o teste de caminhada de 6 minutos e as variáveis do teste ergométrico em pacientes com insuficiência cardíaca: estudo piloto. **Rev SOCERJ**. 2006;19(6):482-6.

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.

SAMPAIO E.A, LUGON J.R, BARRETO F.C. Fisiopatologia do Hiperparatireoidismo Secundário. **J. Bras. Nefrol**. 2008;30(1 Suppl 1):6-10

SANTOS B.P. , OLIVEIRA V.A, SOARES M.C, Schwartz E. Doença renal crônica: relação dos pacientes com a hemodiálise. **ABCS Health Sci**. 2017; 42(1):8-14.

SANTOS, N. S. J., et. al. Albumina sérica como marcador nutricional de pacientes em hemodiálise. **Rev. Nutr.**, Campinas, 17(3):339-349, jul./set., 2004.

SANTOS, A.C.B. et al . Associação entre qualidade de vida e estado nutricional em pacientes renais crônicos em hemodiálise. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo , v. 35, n. 4, p. 279-288, Dec. 2013.

SESSO, R.; GORDAN, P. Dados Disponíveis Sobre a Doença Renal Crônica no Brasil. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**. 2007.

SESSO, Ricardo Cintra et al . Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2016. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo , v. 39, n. 3, p. 261-266, Sept. 2017.

SILVA, A.C.S., PINHEIRO, S.V.B.; SOUTO, M.F.O. Distúrbio de cálcio e fósforo na infância. **Rev. méd. Minas Gerais**; 16(1):26-37, jan.-mar. 2006.

SLININ Y, FOLEY RN, COLLINS AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3, and 4 study. **J Am Soc Nephrol**. 2005;16(6):1788-93.

SOARES C.M.B, DINIZ J.S.S, LIMA E.M, VASCONCELOS M.M, OLIVEIRA G.R, CANHESTRO M.R, et al. Curso clínico da insuficiência renal crônica em crianças e adolescentes admitidos no programa interdisciplinar do HC-UFMG. **J Bras Nefrol** 2003;25:117-25.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Censo de Diálise 2019. Acesso em 04 de Dezembro de 2019, às 17h. <Disponível em <https://sbn.org.br/categoria/censo-2019/>>

TAVANA, S; MIRZAEI S. The Effect of Renal Transplantation on Respiratory Muscle Strength in Patients with End Stage Renal Disease. National Research Institute of Tuberculosis and Lung Disease, **Iran. Tanaffos** 2016; 15(2): 83-88.

TEIXEIRA, Bruno Costa et al . Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares. **J. vasc. bras.**, Porto Alegre , v. 13, n. 2, p. 108-115, June 2014 .

THOME, E. G. R. Homens doentes renais crônicos em hemodiálise: a vida que poucos vêem. 2011. 181 f. **Tese (Doutorado em enfermagem)**- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

THOME, Fernando Saldanha et al . Brazilian chronic dialysis survey 2017. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo, 2019 .

TONELLI M., WIEBE N., CULLETON B., HOUSE A., RABBAT C. et al., Chronic Kidney Disease and Mortality Risk: A Systematic Review. **JASN** Jul 2006, 17 (7) 2034-2047.

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.

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.

VAN DEN HAM E.C, KOOMAN JP, SCHOLS AM, NIEMAN FH, DOES JD, FRANSSSEN FM, et al. Similarities in skeletal muscle strength and exercise capacity between renal transplant and hemodialysis patients. **Am J Transplant** 2005.

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

VIANNA HR, SOARES CMBM, TAVARES MS, TEIXEIRA MM, Silva ACSe. Inflamação na doença renal crônica: papel de citocinas. **Braz. J. Nephrol.** 2011;33(3):351-364).

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.

VIDES, Mariana Capelo; MARTINS, Marielza Regina Ismael. Avaliação da dor óssea em pacientes renais crônicos em hemodiálise. **Rev. dor**, São Paulo , v. 18, n. 3, p. 245-249, 2017.

VLAHU, C. A. et al. Damage of the endothelial glycocalyx in dialysis patients. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, v. 23, n. 11, p. 1900– 1908, nov. 2012.

WEST, J.B. Fisiologia Respiratória: Princípios Básicos. 9ª Ed. Porto Alegre, **Artmed**, 2013.

APÊNDICE A- Ficha de coleta de dados

Avaliador:

GRUPO:

DADOS GERAIS

Idade:

Gênero: Feminino () Masculino ()

Altura:

Peso:

IMC:

PA:

Diabetes Mellitus: Sim () Não ()

Hipertensão: Sim () Não ()

Faz hemodiálise há quanto tempo:

Tempo de Transplante:

Causa da DRC:

Ex-fumante: sim () Não ()

Medicamentos:

PERFORMANCE PULMONAR:

	Avaliação 1	Avaliação 2	Avaliação 3	Resultado final
Manovacuometria				
PImáx				
PEmáx				
Espirometria				
VEF1				
CVF				

EXAMES LABORATORIAIS:

	Avaliação
Ferritina	
Syndecan-1	
VCAM 1	
ICAM-1	
FGF23	
Angiopietina 2	
Albumina	
Cálcio	
Fósforo	
Hemoglobina	
PTH	

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e esclarecido

Comparação da força muscular respiratória e função pulmonar entre portadores de doença renal crônica em tratamento dialítico e após o transplante renal

Pesquisadores: Italo Caldas Silva/ Tainá Veras de Sandes Freitas/ Elizabeth De Francesco Daher / 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 comparar a força muscular respiratória, função pulmonar e marcadores bioquímicos entre pacientes com doença renal crônica hemodialítica e indivíduos pós-transplantado renal.

Para tanto peço autorização para que você participe deste estudo.

Serão realizados dois testes respiratórios que o senhor/senhora vai soprar em dois aparelhos que vão medir a quantidade de ar e de força da sua respiração e será coletada uma amostra sanguínea (cerca de 10 ml) para analisar as taxas de alguns elementos sanguíneos.

Essa amostra pertence a você e apenas ficará 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.

Haverá risco mínimo para você ao participar dessa pesquisa. Poderá sentir desconforto durante a picada da agulha para a coleta do sangue, aparecimento de hematoma local ou equimose, porém a coleta será realizada por profissional qualificado e material adequado visando à minimização desses riscos. Contudo, a equipe de pesquisa irá se responsabilizar por todos os cuidados pré e pós-coleta sanguínea. 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 benefício o conhecimento de como o paciente hemodialítico e o transplantado renal com e sem diabetes apresentam-se em relação a força muscular respiratória, função pulmonar e fatores bioquímicos.

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.

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

Italo Caldas Silva

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

Endereço:

R. Alexandre Baraúna, 949

Rodolfo Teófilo - Fortaleza/CE

60430-110

Tel: (085) 3366-8632

Telefone para contato: (85) 999467200

APÊNDICE C – Termo de Consentimento Livre e esclarecido (HGF)

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

O (a) senhor (a) está sendo convidado (a) para participar, de forma voluntária, da pesquisa intitulada: **Comparação da força muscular respiratória e função pulmonar entre portadores de doença renal crônica em tratamento dialítico e após o transplante renal**, que está sob a responsabilidade dos pesquisadores Italo Caldas Silva, Tainá Veras de Sandes Freitas, Elizabeth De Francesco Daher e Nataly Gurgel Campos e tem como objetivos: comparar a força muscular respiratória e a função pulmonar entre pacientes com doença renal crônica hemodialítico e transplantados renais.

Para isso precisamos que o senhor (a), responda algumas perguntas contidas na nossa entrevista, realize dois testes respiratórios que o senhor/senhora vai soprar em dois aparelhos que vão medir a quantidade de ar e de força da sua respiração e será coletada uma amostra sanguínea (cerca de 10 ml) para analisar as taxas de alguns elementos sanguíneos. Suas respostas e dados serão tratadas de forma anônima e confidencial, isto é, em nenhum momento será divulgado o seu nome em qualquer fase do estudo. Os dados coletados serão utilizados apenas nesta pesquisa e os resultados divulgados em eventos e/ou revistas científicas.

Haverá risco mínimo para você ao participar dessa pesquisa. Poderá sentir desconforto durante a picada da agulha para a coleta do sangue, aparecimento de hematoma local ou equimose, porém a coleta será realizada por profissional qualificado e material adequado visando à minimização desses riscos. Contudo, a equipe de pesquisa irá se responsabilizar por todos os cuidados pré e pós-coleta sanguínea. A sua participação possibilitará o levantamento de informações sobre a sua saúde e favorecerá a atenção à saúde do paciente transplantado renal. Podendo o Sr. (a) interromper o procedimento, se assim desejar. A sua participação é de caráter **voluntário**, isto é, a qualquer momento o(a) Sr.(a) pode recusar-se a responder qualquer pergunta ou desistir de participa e retirar seu consentimento, entrando em contato com a

responsável pela pesquisa pelo telefone (085 999467200). Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é formado de um grupo de profissionais de diversas áreas, cuja função é avaliar as pesquisas com seres humanos. O CEP foi criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa e também, dos pesquisadores. Qualquer dúvida ética o Sr. (Sra.) poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Geral de Fortaleza, fone: 3101 7078. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido é feito em duas vias, no qual o Sr. (Sra.) terá uma via e não terá nenhum custo ou quaisquer compensações financeiras.



Fortaleza, _____ de _____ de _____

Participante da pesquisa:

Digitais caso não assine

Pesquisador responsável pela coleta dos dados

Rubrica:

HOSPITAL GERAL DE
FORTALEZA/SUS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Comparação da força muscular respiratória e função pulmonar entre portadores de doença renal crônica em tratamento dialítico e após o transplante renal

Pesquisador: Tainá Veras de Sandes Freitas

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 92742318.8.0000.5040

Instituição Proponente: Hospital Geral de Fortaleza/SUS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.794.399

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo transversal e será realizado no Hospital Geral de Fortaleza (HGF) e na clínica de hemodiálise Pronefron, na cidade de Fortaleza- Ceará. A população do estudo será do tipo não probabilística por conveniência formada por indivíduos com diagnóstico de doença renal crônica terminal em tratamento de hemodiálise na clínica de hemodiálise Pronefron e indivíduos pós-transplantados que são acompanhados no Hospital Geral de Fortaleza. A avaliação de cada indivíduo buscará identificar: os dados demográficos (Idade, gênero, raça, altura, peso, índice de massa corpórea (IMC), se diabético/hipertenso ou não, uso ou não de tabaco, causas da DRC, comorbidades, tempo de DRC, tempo de hemodiálise e medicamentos) que serão coletados através de uma ficha de avaliação fisioterapêutica própria. A estatura (metros) e o peso (quilogramas) serão 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, posteriormente será calculado o Índice de Massa Corpórea (IMC). Os participantes durante as mensurações acima, deverão estar usando roupas leves e sem sapatos. Posteriormente serão mensuradas as pressões inspiratória e expiratória máximas (PI_{máx} e PE_{máx}); medidas dos volumes e capacidades pulmonares (VEF, CVF); e coletadas as amostra sanguíneas para os exames laboratoriais. A mensuração das pressões respiratórias máximas (PI_{máx} e PE_{máx}) será realizada através do manovacuômetro MR®.

Endereço: Rua Avila Goulart, nº 900

Bairro: Papicó

CEP: 60.155-290

UF: CE **Município:** FORTALEZA

Telefone: (85)3101-7078

Fax: (85)3101-3163

E-mail: cephgf.ce@gmail.com

HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA/SUS



Continuação do Parecer: 2.794.399

A avaliação dos volumes e capacidades para a referida pesquisa foi realizada utilizando-se a espirometria. As coletas serão realizadas no Hospital Geral de Fortaleza e na Clínica Pronefron onde acontecerão as avaliações, em seguida as amostras colhidas pela serão levadas pelo próprio pesquisador para o Laboratório de pesquisa em nefrologia e doenças tropicais da UFC. Todas as variáveis serão testadas para distribuição normal. Os resultados serão expressos como média \pm desvio padrão para variáveis contínuas distribuídas e frequência e porcentagem para variáveis categóricas. Para a comparação intra-grupos será utilizado o teste T de Student pareado e para a comparação intergrupos será utilizado o teste T independente sendo considerado como estatisticamente significativo valor de $p0,05$. Todas as análises serão realizadas utilizando SPSS 19.0 para Windows (Chicago, IL, EUA)

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Comparar a força muscular respiratória e a função pulmonar entre pacientes com doença renal crônica hemodialítico e transplantados renais.

Objetivo Secundário: Comparar entre os grupos do estudo a(os): 1) força muscular inspiratória e expiratória (Pimáx e Pemáx, respectivamente) 2) capacidade Vital Forçada (CVF) e o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1). 3) marcadores bioquímicos de estresse oxidativo, inflamação e lesão endotelial. - Comparar intra grupos os valores observados em relação aos valores previstos das variáveis supracitadas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores descrevem os riscos como mínimos por não incluir procedimentos invasivos mas informam que se houver qualquer desconforto como dor, alteração da respiração, ou qualquer outro sinal de mal-estar, será oferecido todo o suporte necessário com uma equipe especializada. Em relação aos benefícios, os pesquisadores relatam que será o conhecimento de como o paciente hemodialítico e o transplantado renal apresentam-se em relação a força muscular respiratória, função pulmonar e fatores bioquímicos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa importante, que poderá trazer benefícios no tratamento dos pacientes com insuficiência renal dialítica e transplantados renais

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou todos os termos obrigatórios:

TCLE, Folha de Rosto, Projeto original, Termo de anuência da PRONEFRON e do Chefe do Serviço de Transplante Renal do HGF, Termo de compromisso do Laboratório, Carta do SEAP, Cronograma e

Endereço: Rua Avila Goulart, nº 900
 Bairro: Papicó CEP: 60.155-290
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (85)3101-7078 Fax: (85)3101-3163 E-mail: cephgf.ce@gmail.com

HOSPITAL GERAL DE
FORTALEZA/SUS



Continuação do Parecer: 2.794.399

orçamento

Recomendações:

Encaminhar relatório final ao CEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pesquisador atendeu as solicitações, projeto aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1098997.pdf	30/07/2018 09:12:48		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PB.pdf	30/07/2018 09:12:01	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_HGF_alteracoes.pdf	30/07/2018 09:11:15	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
Outros	carta_resposta.pdf	30/07/2018 09:09:16	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HD_PLATAFORMABRASIL_ALTERACOES.pdf	30/07/2018 09:07:08	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
Cronograma	Cronograma_PB.pdf	30/06/2018 10:35:48	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUTORIZACAO_CHEFE_do_SERVICO.pdf	15/06/2018 11:40:31	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
Orçamento	Orcamento_PB.pdf	15/06/2018 11:38:38	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_PB.pdf	15/05/2018 11:09:54	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Avila Goulart, nº 900
 Bairro: Papicu CEP: 60.155-290
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (85)3101-7078 Fax: (85)3101-3163 E-mail: cepgfh.ce@gmail.com

HOSPITAL GERAL DE
FORTALEZA/SUS



Continuação do Parecer: 2.794.399

FORTALEZA, 01 de Agosto de 2018

Assinado por:
Ivana Lima Verde Gomes
(Coordenador)